

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СЕРІЯ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ПІДРУЧНИК»

Серія заснована в 2015 році

Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко,
В. І. Чуєшов, О. О. Ляпунова, А. А. Січкарь, Т. В. Крутських,
О. С. Кухтенко, І. М. Грубник, Є. А. Безрукавий

ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

БАЗОВИЙ ПІДРУЧНИК
для студентів вищого фармацевтичного навчального закладу
(фармацевтичних факультетів) IV рівня акредитації

За редакцією професора Є.В. Гладуха та професора В.І. Чуєшова

Видання друге, виправлене та доповнене

Харків
НФаУ
«Новий Світ-2000»
2018

УДК 615.451.13:615.451.16:615.453.6:665.584.264

ББК 52.82я73

П 81

Рецензенти:

Л. Л. ДАВТЯН, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика;

М. О. КАЗАРІНОВ, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач лабораторії технології готових лікарських засобів ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції».

Затверджено Міністерством охорони здоров'я України (лист № 23-01-9/85 від 14.04.2014 р.)

Підручник виданий як національний відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 22.06.2010 р. № 502 «Про затвердження робочих груп з питань підготовки національних підручників для студентів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації, підпорядкованих МОЗ України»

П 81

Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова. — Вид. 2-ге, випр. та допов. — Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. — 486 с. : іл. — (Серія «Національний підручник»).

ISBN 978-966-615-500-2 (серія)

ISBN 978-966-615-479-1 (НФаУ)

Підручник написано з урахуванням останніх досягнень фармацевтичної науки і практики: описано сучасні технології і обладнання, призначене для проведення технологічних процесів у промислових умовах. Розглянуто перспективні напрямки вдосконалення промислової технології лікарських засобів.

Для студентів фармацевтичних спеціальностей вищих навчальних закладів освіти і факультетів.

УДК 615.451.13:615.451.16:615.453.6:665.584.264

ББК 52.82я73

ISBN 978-966-615-500-2 (серія)

ISBN 978-966-615-479-1

ISBN 978-617-7519-18-7

© Гладух Є. В., Рубан О. А., Сайко І. В., Чуєшов В. І.,
Ляпунова О. О., Січкара А. А., Крутських Т. В., Кухтенко
О. С., Грубник І. М., Безрукавий Є. А., 2018

© Національний фармацевтичний університет, 2018

© «Новий Світ-2000», ФОП Піча С. В., 2018

ЗМІСТ

Передмова	9
Перелік прийнятих скорочень	11

ГЛАВА 1

Загальні питання промислового виробництва ліків (В. І. Чуєшов)	13
1.1. Фармацевтична технологія та її основні завдання.....	13
1.2. Короткі історичні відомості про розвиток промислового виробництва ліків ...	14
1.3. Основні терміни і поняття	15
1.4. Принципи класифікації лікарських форм	19
1.5. Принципи організації промислового виробництва ліків	19
1.6. Основні принципи належної виробничої практики.....	21

ГЛАВА 2

Технологія пакування лікарських засобів(А. А. Січкара, І. В. Сайко)	23
2.1. Основні поняття про тару і пакування	23
2.2. Технологія пакування лікарських форм.....	25
2.2.1. Пакування твердих лікарських форм.....	25
2.2.2. Пакування м'яких лікарських форм	30
2.2.3. Пакування рідких лікарських форм	31
2.3. Пакування у вторинне і групове пакування	38
2.4. Маркування пакувань	39
2.4.1. Сучасні технології маркування продукції.....	41
2.5. Нові види пакування лікарських засобів	45
2.6. Проблема фальсифікації лікарських засобів	47

ГЛАВА 3

Таблетки. Гранули. Драже. Пелети. Льодяники. Гумки жувальні медичні. Плитки (А. А. Січкара)	50
3.1. Характеристика і класифікація таблеток	50
3.2. Властивості порошкоподібних лікарських субстанції	54
3.2.1. Фізико-хімічні властивості	55
3.2.2. Технологічні властивості	57
3.3. Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.....	64
3.4. Технологічний процес виробництва таблеток	71
3.4.1. Пряме пресування.....	75
3.4.2. Грануляція	77
3.5. Типи таблеткових машин	86
3.6. Чинники впливу на основні показники якості таблеток і біодоступність лікарських речовин.....	88
3.7. Покривання таблеток оболонками.....	90
3.7.1. Дражовані покриття	91
3.7.2. Плівкові покриття	94
3.7.3. Пресовані покриття.....	99

3.8. Контроль якості таблеток	100
3.9. Фасування, пакування і умови зберігання таблеток	100
3.10. Гранули. Пелети. Драже	101
3.11. Шляхи вдосконалення твердих лікарських форм	106
3.12. Кондитерські лікарські форми	109

ГЛАВА 4

Мікрокапсули (І. В. Сайко)	114
4.1. Загальна характеристика мікрокапсул	114
4.2. Будова мікрокапсул	114
4.3. Характеристика оболонок	116
4.4. Методи мікрокапсулювання	117
4.4.1. Характеристика фізичних методів	118
4.4.2. Фізико-хімічні методи	119
4.4.3. Хімічні методи	122
4.5. Стандартизація мікрокапсул	122
4.6. Лікарські форми, одержані на основі мікрокапсул	123
4.7. Перспективи розвитку технології мікрокапсулювання	123

ГЛАВА 5

Лікарські засоби в желатинових капсулах (І. В. Сайко)	126
5.1. Сучасна класифікація і загальна характеристика	126
5.2. Характеристика основних і допоміжних речовин	128
5.3. Виробництво желатинових капсул	131
5.4. М'які желатинові капсули	132
5.5. Тверді желатинові капсули	135
5.6. Автомати для наповнення капсул	137
5.6.1. Методи інкапсуляції	138
5.7. Ректальні желатинові капсули	140
5.8. Контроль якості та пакування капсул	140
5.9. Чинники впливу на біодоступність лікарських речовин у желатинових капсулах	142

ГЛАВА 6

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи (Є. В. Гладух, І. М. Грубник)	143
6.1. Теоретичні основи процесу розчинення	144
6.2. Характеристика розчинників	147
6.2.1. Водні розчинники	147
6.2.2. Неводні розчинники	151
6.3. Технологія рідких лікарських форм	154
6.3.1. Розчинення речовин	155
6.3.2. Очищення розчинів	158
6.3.3. Фасування і пакування розчинів	162
6.4. Фармацевтичні розчини	162
6.5. Краплі	164
6.6. Сиропи	166

Екстракційні препарати (І. В. Сайко, Т. В. Крутських)	169
7.1. Теоретичні основи екстрагування	170
7.1.1. Особливості екстрагування рослинної сировини з клітинною структурою	171
7.1.2. Стадії процесу екстрагування	174
7.2. Вимоги до екстрагентів	175
7.3. Методи екстрагування	178
7.3.1. Класифікація методів екстрагування	178
7.3.2. Мацерація і ремацерація	179
7.3.3. Перколяція	180
7.3.4. Реперколяція	182
7.3.5. Протитечійне екстрагування	184
7.3.6. Циркуляційне екстрагування	186
7.3.7. Інтенсивні методи екстрагування	188
7.3.8. Екстрагування зрідженими газами	194
7.4. Рекуперація екстрагентів з відпрацьованої сировини	197
7.5. Настойки	199
7.6. Екстракти	201
7.6.1. Рідкі екстракти	201
7.6.2. Густі та сухі екстракти	203
7.6.3. Екстракти-концентрати	212
7.6.4. Комбіновані фітопрепарати	213
7.6.5. Олійні екстракти	214
7.7. Комплексна переробка лікарської рослинної сировини	215
7.7.1. Препарати обліпихи	216
7.7.2. Препарати шипшини	217
7.8. Нові технології виробництва фітопрепаратів	218
7.9. Промислове виробництво ефірних олій	219
7.10. Препарати зі свіжих рослин	222

ГЛАВА 8

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин (Т. В. Крутських)	225
8.1. Характеристика й особливості технології новогаленових препаратів	225
8.2. Способи очищення біологічно активних речовин	226
8.2.1. Осадження біологічно активних речовин з розчинів	227
8.2.2. Розділення біологічно активних речовин за допомогою мембран	229
8.2.3. Сорбція	232
8.2.4. Адсорбційно-хроматографічні методи	233
8.2.5. Афінна хроматографія	236
8.2.6. Електрофорез	237
8.2.7. Кристалізація	237
8.2.8. Екстракція в системах «рідина — рідина»	238
8.3. Препарати індивідуальних речовин	239

ГЛАВА 9

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

(О. О. Ляпунова, О. А. Рубан)	242
9.1. Органопрепарати. Особливості технології	242
9.2. Промислова біотехнологія	245
9.2.1. Мікробіологічний синтез	246
9.2.2. Культивування клітин і тканин тварин та людини	250
9.2.3. Культивування клітин і тканин рослин	256
9.2.4. Інженерна ензимологія (ферментна технологія)	257
9.3. Методи виділення, очищення та концентрування продуктів біотехнології	258

ГЛАВА 10

Емульсії та суспензії (О. С. Кухтенко, Є. А. Безрукавий)	261
10.1. Загальна характеристика і класифікація емульсій	261
10.2. Класифікація поверхнево-активних речовин	265
10.3. Гідрофільно-ліпофільний баланс поверхнево-активних речовин	269
10.4. Технологія емульсій на фармацевтичних підприємствах	274
10.5. Оцінка якості емульсій	276
10.6. Характеристика та властивості суспензій	278
10.7. Технологія виробництва суспензій	280
10.7.1. Технологія виготовлення суспензій конденсаційним методом	281
10.7.2. Технологія виготовлення суспензій дисперсійним методом	281
10.8. Оцінка якості суспензій	285

ГЛАВА 11

М'які лікарські засоби. Медичні пластири

(Є. В. Гладух, О. О. Ляпунова)	286
11.1. Загальна характеристика і класифікація м'яких лікарських засобів	286
11.2. Допоміжні речовини для м'яких лікарських засобів	288
11.3. Класифікація і характеристика мазевих основ	289
11.3.1. Гідрофобні основи	291
11.3.2. Гідрофільні основи	293
11.3.3. Дифільні мазеві основи	297
11.4. Технологія МЛЗ на фармацевтичних підприємствах	301
11.4.1. Технологія гомогенних мазей	301
11.4.2. Технологія гетерогенних мазей	302
11.5. Стандартизація м'яких лікарських засобів	305
11.6. Фасування і пакування м'яких лікарських засобів. Зберігання	306
11.7. Характеристика і класифікація пластирів	308
11.8. Промислове виробництво пластирів	310
11.9. Промислове виробництво гірчичників	313
11.10. Рідкі пластирі	316
11.11. Плівки і губки	317
11.12. Напрями вдосконалення пластирів	318

Лікарські засоби для ректального і вагінального застосування

<i>(О. О. Ляпунова)</i>	319
12.1. Характеристика і загальні властивості.....	319
12.2. Характеристика основ і допоміжних речовин.....	321
12.3. Способи приготування супозиторіїв у промислових умовах	324
12.4. Виробництво інших ректальних і вагінальних лікарських засобів.....	329
12.5. Стандартизація ректальних і вагінальних засобів	332

ГЛАВА 13

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні *(В. І. Чуєшов)*

13.1. Загальна характеристика і класифікація аерозолів	334
13.2. Будова аерозольного пакування.....	335
13.2.1. Аерозольні балони	336
13.2.2. Клапанно-розпилювальні пристрої.....	338
13.3. Пропеленти, що застосовуються в аерозольних пакуваннях	341
13.4. Типи аерозольних систем	342
13.5. Спреї	344
13.6. Технологія різних аерозольних систем	346
13.7. Стандартизація і зберігання препаратів, що знаходяться під тиском	352
13.8. Шляхи вдосконалення аерозольних пакувань.....	353
13.9. Сучасні системи доставки аерозольних препаратів	354

ГЛАВА 14

Лікарські засоби для парентерального застосування *(І. В. Сайко)*

14.1. Загальна характеристика. Класифікація. Вимоги	357
14.2. Створення умов для виробництва стерильної продукції	359
14.3. Вимоги до первинних пакувань для стерильної продукції.....	360
14.4. Підготовка контейнерів і закупорювальних засобів.....	366
14.4.1. Підготовка скляних ампул	366
14.4.2. Підготовка скляних флаконів і закупорювальних засобів	368
14.4.3. Полімерні матеріали для пакування парентеральних лікарських засобів	370
14.5. Вимоги до вихідних речовин і розчинників	371
14.5.1. Одержання води для ін'єкцій в промислових умовах	372
14.5.2. Відомості про пірогенність.....	375
14.5.3. Неводні розчинники	380
14.6. Приготування парентеральних розчинів	381
14.6.1. Ізотонування розчинів.....	383
14.6.2. Стабілізація розчинів	385
14.7. Фільтрація парентеральних розчинів	395
14.7.1. Стерилізаційна фільтрація	398
14.8. Наповнення і герметизація первинного пакування	400

14.8.1. Наповнення контейнерів розчином	400
14.8.2. Обладнання для герметизації контейнерів	401
14.8.3. Комплексні автоматичні лінії у виробництві парентеральних лікарських засобів.....	404
14.9. Методи стерилізації	411
14.9.1. Механічні методи стерилізації	412
14.9.2. Хімічні методи стерилізації.....	412
14.9.3. Фізичні методи стерилізації	414
14.10. Виробництво препаратів в асептичних умовах.....	418
14.11. Особливості виробництва деяких парентеральних лікарських форм... 421	
14.11.1. Виробництво неводних розчинів для ін'єкцій.....	421
14.11.2. Інфузійні лікарські форми	422
14.12. Методи контролю якості парентеральних лікарських засобів	431
14.13. Маркування і пакування	433

ГЛАВА 15

Очні лікарські форми (І. В. Сайко).....	435
15.1. Класифікація очних лікарських форм та вимоги до них.....	435
15.2. Очні краплі	437
15.2.1. Проблеми виробництва очних крапель в оптимальному пакуванні.....	440
15.3. Очні примочки	443
15.4. Очні спреї	444
15.5. Очні м'які лікарські засоби	444
15.6. Офтальмологічні лікарські вставки.....	446
15.7. Контроль якості очних лікарських форм	450
15.8. Перспективи розвитку лікарських засобів для застосування в офтальмології.....	450

ГЛАВА 16

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій (В. І. Чусюв, І. В. Сайко).....	451
16.1. Загальна характеристика і класифікація терапевтичних систем.....	451
16.2. Терапевтичні системи з контрольованим вивільненням.....	452
16.3. Пероральні терапевтичні системи	456
16.4. Трансдермальні терапевтичні системи	459
16.5. Офтальмологічні терапевтичні системи	462
16.6. Внутрішньопорожнинні терапевтичні системи	464
16.7. Імплантаційні та інфузійні терапевтичні системи	465
16.8. Системи зі спрямованою доставкою лікарських речовин	469
16.9. Носії для систем спрямованого транспорту ліків	470
16.10. Прогноз розвитку лікарських форм.....	477
Бібліографія.....	479

ПЕРЕДМОВА

Фармацевтична індустрія — це галузь промисловості, що пов'язана з дослідженням, розробкою, виробництвом, вивченням ринку і розподілом лікарських засобів, призначених для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань. Зараз фармацевтична промисловість України зазнає істотних позитивних змін, які в недалекому майбутньому дадуть можливість вітчизняним препаратам, виготовленим відповідно до вимог належної виробничої практики, конкурувати з препаратами зарубіжних виробників як на внутрішньому, так і на зовнішньому ринках.

Для виробництва високоякісної фармацевтичної продукції необхідно впроваджувати нові технології, високоефективне сучасне обладнання, а найголовніше — підприємства мають бути забезпечені кваліфікованими кадрами.

Підручник призначений для формування в майбутніх фахівців фармацевтичної спеціальності теоретичних знань та навичок з підготовки, переробки, промислового виробництва, зберігання вихідних матеріалів, напівпродуктів, готової продукції та контролю їх якості. Матеріал цього видання адаптований саме для студентів спеціальності «Фармація. Промислова фармація».

У процесі написання підручника автори прагнули з достатньою повнотою викласти всі розділи дисципліни, враховуючи новітні досягнення в теорії і практиці технології ліків, виробничого обладнання і сучасних вимог GMP до одержання лікарських засобів в умовах промислового виробництва.

Підручник містить 16 глав, що відображають загальні питання промислового виробництва ліків, сучасний стан технології всіх груп лікарських форм (твердих, рідких, м'яких та ін.) з різних видів сировини. Завершує підручник глава, присвячена досягненням фармацевтичних технологій у створенні нових лікарських засобів останніх поколінь.

У підручнику наведено нові відомості про виробництво пелет, льодяників, жувальних гумок медичних тощо, розглянуті питання комплексної переробки рослинної сировини, представлено принципи роботи поліфункціонального устаткування і автоматичних ліній, по-новому викладено матеріал з біотехнологічних процесів. Особливу увагу приділено терапевтичним системам спрямованої доставки ліків до органів, тканин або клітин та перспективам нанотехнології.

Усі глави підручника написані з урахуванням наукових досягнень останніх років у хімії, біології, фармакології, мікробіології, фармакогнозії та інших науках, а також положень чинних законодавчих актів, нормативних документів і вимог до проведення тих або інших процесів.

Підручник підготовлений завдяки багаторічному досвіду викладання авторів на кафедрах промислової фармації і заводської технології ліків

Національного фармацевтичного університету та визнаний МОЗ України як базовий підручник для студентів вищих фармацевтичних закладів.

Поданий у підручнику матеріал дозволить студентам застосувати одержані знання під час виконання лабораторних і науково-дослідних робіт, проходження практики, виконання курсових і магістерських робіт, а також у майбутній виробничо-практичній діяльності.

Підручник призначений для широкого кола студентів фармацевтичних і медико-фармацевтичних спеціальностей, а також буде корисний для магістрів, аспірантів, молодих викладачів, науковців і фахівців, діяльність яких пов'язана з промисловим виробництвом ліків.

Згадування в тексті підручника окремих фармацевтичних організацій і торгових марок виробників ліків чи обладнання не означає, що автори віддають їм перевагу або рекламують їх.

Автори висловлюють подяку рецензентам за цінні поради і зауваження, зроблені при підготовці рукопису до друку.

Усі зауваження і побажання до змісту цього видання підручника будуть ретельно проаналізовані і враховані в наступному виданні.

ПЕРЕЛІК ПРИЙНЯТИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	— активний(і) фармацевтичний(і) інгредієнт(и)
БАР	— біологічно активна(і) речовина(и)
БАС	— біологічно активна(і) сполука(и)
ВКЯ	— відділ контролю якості
ВМС	— високомолекулярна(і) сполука(и)
ВООЗ	— Всесвітня організація охорони здоров'я
ВЧ	— висока частота
г	— грам
ГЛБ	— гідрофільно-ліпофільний баланс
ГЛЗ	— готовий(і) лікарський(і) засіб(и)
ГП	— готовий продукт
ГСТУ	— Галузевий стандарт України
ДНЦЛЗ	— Державний науковий центр лікарських засобів
ДР	— діюча(і) речовина(и)
ДСТУ	— Державний стандарт України
ДФУ	— Державна фармакопея України
ЄС	— Європейський Союз
КМЦ	— карбоксиметилцелюлоза
ЛЗ	— лікарський(і) засіб(и)
ЛР	— лікарська(і) речовина(и)
ЛП	— лікарський(і) препарат(и)
ЛРС	— лікарська рослинна сировина
ЛФ	— лікарська(і) форма(и)
М	— молярність
МКЦ	— мікрокристалічна целюлоза
МКЯ	— методи контролю якості
МЛФ	— м'яка(і) лікарська(і) форма(и)
МОЗ	— Міністерство охорони здоров'я
МОП	— максимально очищений(і) препарат(и)
НВЧ	— надвисокі частоти
НД	— нормативний(а) документ(ація)
НДІ	— науково-дослідний інститут
НВП (GMP)	— належна виробнича практика
ОД	— одиниці дії
ПАР	— поверхнево-активна(і) речовина(и)
ПВП	— полівінілпіролідон
ПВХ	— полівінілхлорид
ПЕ	— поліетилен
ПЕГ (ПЕО)	— поліетиленгліколь (поліетиленоксид)

ПЛЗ	— парентеральний(і) лікарський(і) засіб(и)
ПП	— поліпропілен
ПС	— полістирол
РД (<i>руководящий документ</i>)	— керівний документ, настанова
РЛФ	— рідка(і) лікарська(і) форма(и)
РПА	— роторно-пульсаційний апарат
РФ	— Російська Федерація
США	— Сполучені Штати Америки
ТЛФ	— тверда(і) лікарська(і) форма(и)
ТС	— терапевтична(і) система(и)
УЗ	— ультразвук
УФ	— ультрафіолетовий
ФФ (ФК)	— фармацевтична фірма (фармацевтична компанія)
ШКТ	— шлунково-кишковий тракт
ISO	— Міжнародна організація із стандартизації
PIC/S	— система співробітництва фармацевтичних інспекцій
CIP	— система «очищення на місці»
CIP/SIP	— система «очищення і стерилізація на місці»

Загальні питання промислового виробництва ліків

1.1. ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ ТА ЇЇ ОСНОВНІ ЗАВДАННЯ

Термін «технологія» (від грец. *techne* — мистецтво, майстерність, вміння та *logos* — поняття, вчення) позначає сукупність знань про способи та засоби проведення виробничих процесів. Технологія як наука про способи та методи переробки сировини виникла з розвитком промисловості наприкінці XVII століття, а сформувавшись, швидко перетворилася з прикладної на широку фундаментальну науку.

Фармацевтична технологія — складова частина фармацевтичної науки, яка є системою наукових знань про дослідження, властивості, виробництво, аналіз, зберігання та реалізацію фармацевтичної продукції. Значення фармацевтичної технології в охороні здоров'я надзвичайно велике, оскільки в 90 % випадків спеціалісти цієї служби при наданні медичної допомоги хворим використовують лікарські препарати. Оцінюючи значення фармакотерапії, І. П. Павлов сказав, що ліки є універсальним знаряддям лікаря і ніякі втручання, хірургічні, акушерські або інші, не обходяться без використання лікарських препаратів.

У сучасне поняття «технологія» вкладають сукупність прийомів та способів одержання, обробки або переробки сировини, матеріалів, напівпродуктів, виробів, що здійснюються з метою одержання фармацевтичної продукції. Слід зауважити, що в поняття «технологія» включають не лише операції одержання, переробки, дозування, фасування, транспортування, складування та зберігання вихідної сировини і готової продукції (тому що вона є складовою частиною виробничого процесу), а також і технологічний контроль, науково обґрунтовану стандартизацію виробництва, розробку нормативної документації на виробництво фармацевтичних препаратів, створення безпечних умов праці та заходів з охорони навколишнього середовища.

Узагальнюючи сказане, визначаємо, що **фармацевтична технологія** — це наука про теоретичні основи і виробничі процеси переробки лікарської сировини, направлені на одержання лікарських препаратів.

Основні завдання фармацевтичної технології:

— вивчення технологічних основ та розробка технологічних методів виробництва нових фармацевтичних субстанцій і препаратів;

— удосконалення існуючих лікарських препаратів та технологій їх виробництва;

- пошук, вивчення та використання у виробництві ліків нових допоміжних речовин;
- вивчення стабільності та встановлення термінів придатності лікарських речовин, препаратів, напівпродуктів та іншої продукції;
- вивчення ефективності технологічного процесу, основними показниками якого є: питома витрата сировини, енерго- і трудовитрати на одиницю продукції; вихід і якість готової продукції; інтенсивність процесу; собівартість продукції та ін.

За останні роки фармацевтична технологія досягла значних успіхів: зроблені наукові основи та створені перспективні технології одержання лікарських засобів, у виробництво впроваджено сучасне технологічне устаткування, використовуються нові групи лікарських та допоміжних речовин, створені високоефективні фармацевтичні препарати.

1.2. КОРОТКІ ІСТОРИЧНІ ВІДОМОСТІ ПРО РОЗВИТОК ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА ЛІКІВ

Перші відомості про приготування ліків згадувалися в різних джерелах культури стародавніх народів (єгиптян, китайців, індусів), що дійшли до наших часів.

Значного розвитку досягло приготування ліків у Стародавньому Римі. Славний лікар і фармацевт того часу Клавдій Гален (131—201 рр. н. е.) систематизував способи приготування відомих на той час ліків. Він описав виробництво порошків, пілюль, болісів, мила, мазей, пластрів, зборів, настоїв, відварів, розчинів, мікстур, соків із рослин, жирних рослинних олій, вин, змащувань, рослинних оцтомедів, примочок, припарок. Описані Галеном препарати, а також аналогічні їм і запропоновані вже пізніше, отримали назву в XVI столітті «галенові». Ця назва збереглася донині.

На Сході широку популярність здобув видатний таджицький філософ, лікар і фармацевт Авіцена (Абу Алі Ібн Сіна, який жив десь у 980—1037 рр.), автор праці «Канон лікарської науки», що складається з п'яти книг. Дві з них присвячені лікознавству і містять описи багатьох лікарських засобів та удосконалених прописів лікарських форм. Праці Авіцени служили посібником для лікарів та фармацевтів протягом кількох століть.

В епоху феодалізму значний вплив на розвиток фармації справила алхімія. Алхіміками були відкриті нові речовини, удосконалені такі технологічні операції, як перегонка, фільтрація і кристалізація.

Значні зміни були внесені до номенклатури лікарських засобів і способів їх готування ятрохімією, тобто лікувальною хімією, засновником і прибічником якої був Теофраст Парацельс Гогенгейм (1493—1541). Він і його послідовники розвинули вчення про дозування ліків, запропонували обладнання для їх виготовлення, запровадили в лікувальну практику багато хімічних речовин і витяжок з рослинної сировини.

Кожний, хто займався виготовленням ліків, мав запаси сировини, що зберігалися в окремому приміщенні, від назви якого «apotecese» (склад, комора) і походить сучасна назва «аптека».

У XIX столітті технологія виробництва ліків зробила новий крок, з'явилися дрібні підприємства з виробництва ліків. Подальший розвиток підприємств дозволив перейти до масового серійного виробництва лікарських засобів і виділити їх в хіміко-фармацевтичну промисловість як окрему галузь.

1.3. ОСНОВНІ ТЕРМІНИ І ПОНЯТТЯ

Для правильного розуміння матеріалів, що викладаються далі, необхідно грамотно вживати терміни, які повинні точно відбивати зміст і не припускати подвійного тлумачення. У цьому розділі подано значення понять і визначення основних (базових) термінів, які найбільш широко використовуються в навчальній, довідковій і спеціальній літературі, а також у виробничій діяльності працівників фармацевтичної галузі. Усі визначення термінів відповідають Закону України «Про лікарські засоби» або іншій НД.

Лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти) — речовини або їх суміші природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, які застосовуються для профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану чи фізіологічних функцій організму.

До лікарських засобів належать:

- готові лікарські засоби (ГЛЗ);
- активні речовини (субстанції, діючі речовини, біологічні агенти);
- медичні імунобіологічні препарати (МІБП);
- дезінфекційні або інсектицидні засоби (засоби для боротьби із збудниками хвороб та паразитами), які призначаються для безпосереднього контакту з людиною;
 - препарати, отримані з плазми крові, тканин людини і тварин;
 - радіофармацевтичні засоби;
 - гомеопатичні засоби;
 - лікарські чаї (лікарські збори);
 - лікарські домішки до харчових продуктів;
 - діагностичні препарати, зокрема ті, що використовуються для виявлення збудників хвороб;
 - лікарська рослинна сировина (ЛРС).

До лікарських засобів не належать: дієтичні добавки, дезінфікувальні та інсектицидні препарати, які не відносять до лікарських засобів; харчові продукти; косметичні засоби; матеріали для лабораторної діагностики, які не контактують з органами людини, окрім медичних імунобіологічних препаратів; вироби медичного призначення, медична техніка і комплек-

туючі. У маркуванні вищезгаданої продукції забороняється вказувати терапевтичні призначення.

Готові лікарські засоби — засоби, які отримані шляхом технологічної обробки субстанцій і допоміжних речовин, ЛРС, що пройшли всі стадії технологічного процесу і контролю якості в тому вигляді і стані, в якому їх застосовують, і поміщені у відповідні пакування з належним маркуванням, призначені для використання людиною.

Активні фармацевтичні інгредієнти (субстанції, діючі речовини, біологічні агенти, біологічно активні речовини) — речовини природного (людського, тваринного, мікробного, рослинного, мінерального), синтетичного і біотехнологічного походження, які виявляють фармакологічну або імунологічну дію і призначені для виробництва ГЛЗ.

Біоеквівалентність — рівність біодоступності в допустимих межах одних і тих самих лікарських препаратів, виготовлених різними виробниками.

Валідація (кваліфікування) — експертна оцінка і документальне підтвердження відповідності методик, виробничих процесів, устаткування, продукції (сировини, матеріалів, проміжної або готової), дій або систем затвердженим вимогам, а також того, що їх використання веде до очікуваних результатів і забезпечує їх відтворюваність.

Виробник фармацевтичної продукції — суб'єкт господарювання, який здійснює принаймні один з етапів виробництва лікарських засобів.

Виробництво лікарських засобів — діяльність, пов'язана із серійним випуском лікарських засобів, що включає всі або принаймні одну стадію технологічного процесу, у тому числі процеси фасування, пакування і маркування, контроль якості в процесі виробництва, контроль якості готової продукції, а також реалізацію продукції власного виробництва.

Відтворені лікарські засоби (лікарські препарати-генерики) — лікарські засоби, які надійшли до обігу після закінчення терміну дії виняткових патентних прав на оригінальні лікарські засоби.

Відходи виробництва — залишки сировини, матеріалів, напівпродуктів та їх похідні, що утворюються в процесі виробництва продукції, які вимагають подальшої переробки або утилізації.

Готова продукція — продукція, що пройшла всі стадії технологічного процесу, включаючи пакування і маркування.

Державна реєстрація лікарських засобів — процедура, за допомогою якої спеціально уповноважений центральний орган виконавчої влади у сфері охорони здоров'я підтверджує ефективність і безпечність лікарських засобів і дозволяє їх медичне застосування в Україні.

Державна фармакопея України — нормативний документ системи стандартизації лікарських засобів, що містить вимоги до якості лікарських засобів, методів аналізу, фармакотехнологічних і біологічних тестів, реак-

тивів, пакування, маркування, умов зберігання, монографії на субстанції, допоміжні речовини, лікарську рослинну сировину і готовий лікарський засіб, а також загальні тексти та інформаційні матеріали. ДФУ затверджує спеціально уповноважений центральний орган виконавчої влади у сфері охорони здоров'я.

Допоміжні речовини — речовини, які в тих кількостях, що використовуються, не виявляють лікувального ефекту, але забезпечують можливість виробництва, виготовлення і зберігання ЛЗ або сприяють їх застосуванню.

Карантин — статус вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої чи готової продукції, ізольованої фізично або іншими ефективними способами, доки очікується рішення про видачу дозволу на їх випуск або про відмову у ньому.

Клас чистоти — статус чистої зони і/або чистого приміщення, що встановлює межі вмісту твердих і рідких часток певного розміру і життездатних мікроорганізмів у довкіллі.

Контамінація — процес забруднення об'єкта фізичними, хімічними або біологічними агентами. Забруднення вихідної сировини чи напівпродуктів іншою сировиною або продукцією називається *перехресною контамінацією*.

Матеріальний баланс — співвідношення між кількістю вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів і проміжних продуктів, які використовуються у виробництві, і кількістю фактично отриманої готової продукції, відходів і втрат.

Методи контролю якості (МКЯ) — нормативна документація, яка визначає методики проведення випробувань лікарського засобу, встановлює якісні й кількісні показники лікарського засобу, їх допустимі межі, вимоги до його пакування і маркування, умов зберігання, транспортування, терміну придатності тощо.

Належна виробнича практика (GMP) — сукупність правил з організації виробництва і контролю якості, які є елементом системи забезпечення якості, що уможливлюють стабільне виробництво лікарських засобів відповідно до вимог технологічної нормативної документації і проведення контролю якості згідно з МКЯ.

Напівпродукт — продукція, що одержується на окремих стадіях виробництва, за винятком останньої стадії.

Парафармацевтична продукція — допоміжна нелікувальна продукція, яка супроводжує основний асортимент аптеки і призначена для профілактики, допоміжної терапії, раціоналізації харчування і підтримання у фізіологічних межах функціональної активності органів і систем організму. До неї відносять: дієтичні добавки, косметичні засоби, дезінфікувальні та інсектицидні препарати, які не належать до лікарських засобів; матеріали для лабораторної діагностики, які не контактують з органами лю-

дини (окрім МІБП); вироби медичного призначення; санітарно-гігієнічні засоби; мінеральні води; дієтичне і дитяче харчування; окулярна оптика; ефірні олії тощо.

Радіофармацевтичні препарати — лікарські засоби, які містять принаймні один спеціально введений радіонуклід у формі, призначений для споживання людиною.

Реєстраційне посвідчення — оформлений у встановленому порядку документ, який засвідчує, що лікарський препарат зареєстрований в Україні у встановленому порядку і дозволений до ввезення, реалізації та медичного застосування в Україні.

Серія лікарського засобу — певна кількість продукції, яка вироблена з певної кількості сировини в єдиному виробничому циклі або гомогенізована в процесі виробництва. Фундаментальною ознакою серії є однорідність.

Сертифікат якості лікарського засобу — документ, який видається виробником і підтверджує відповідність отриманої серії лікарського засобу вимогам НД або ДФУ, підписаний уповноваженою особою і призначений для супроводу серії або частини цієї серії продукції.

Сертифікація виробництва лікарських засобів — процедура, за допомогою якої орган сертифікації лікарських засобів підтверджує, що виробництво ЛЗ відповідає встановленим вимогам і регулярно інспектується.

Сировина — речовини певної якості, які використовуються у виробництві лікарських засобів, за винятком пакувальних матеріалів. Її поділяють на *основну сировину*, яка входить до складу готової продукції, і *допоміжну*, що не входить до складу продукту.

Система забезпечення якості — сукупність організаційних заходів, які проводять з метою гарантування відповідності якості лікарських засобів їх призначенню, складовими яких є виконання вимог Належної лабораторної практики (GLP), Належної клінічної практики (GCP), Належної виробничої практики (GMP), Належної практики дистрибуції (GDP), Належної практики зберігання (GSP) тощо.

Система якості — сукупність організаційної структури, методик, процесів і ресурсів, необхідних для здійснення управління якістю.

Стабільність препарату — здатність БАР зберігати фізико-хімічні властивості і фармакологічну активність упродовж певного терміну зберігання, передбаченого нормативною документацією.

Стадія виробництва — сукупність технологічних операцій, що веде до отримання проміжної або готової (на завершальній стадії) продукції, які характеризуються якісно і кількісно.

Створення лікарських засобів — фармацевтична розробка, доклінічне вивчення, клінічні випробування ЛЗ з метою виявлення, дослідження і підтвердження їх ефективності, безпеки та якості.

Стерильність — відсутність життєздатних мікроорганізмів або їхніх спор.

Термін придатності препарату — час, протягом якого лікарський засіб залишається якісним і відповідає вимогам НД.

Технологічна нормативна документація (ТНД) — документація, яка визначає вимоги до технологічних процесів, методів, норм і нормативів, комплексу технологічного оснащення і приміщень, умов і порядку проведення технологічного процесу, що забезпечує випуск ЛЗ згідно з вимогами НД.

Технологічна операція — операція з виконання певного виду робіт і/або обслуговування окремих видів устаткування, яка є частиною стадії технологічного процесу.

Технологічний процес — частина виробничого процесу, що містить дії, спрямовані на отримання готового продукту.

Якість лікарського засобу — сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовільняти споживачів відповідно до його призначення і відповідають вимогам, установленим ТНД і МКЯ.

Фармацевтична термінологія, що об'єднує терміни цілої галузі, повинна включати терміни всіх напрямів лікознавства: управління і фармацевтичного маркетингу, пошуку, вивчення і дослідження ліків, їх виробництва та контролю якості, оскільки терміни цих напрямів взаємопроникні один в одного. Такий взаємозв'язок має існувати з технічними, хімічними, медичними та іншими термінами, які широко використовують в описах технологічних процесів, під час вивчення властивостей лікарських препаратів, прийняття законодавчих актів тощо.

1.4. ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Лікарські форми як один з необхідних елементів фармакотерапії пройшли складний і тривалий шлях розвитку, при цьому одні зникали або видозмінювалися, інші — з'являлися. Раціонально підібрані ЛФ дозволяють максимально використати лікувальну дію препаратів за мінімальних побічних ефектів.

Порівняно велика кількість лікарських форм, уживаних у фармації, обумовлює необхідність їх систематизації. Спроби створення раціональної класифікації ЛФ були зроблені різними вченими, в основу яких було покладено різноманітні принципи: консистенцію, їх призначення, технологію виготовлення тощо.

На сьогодні існують кілька загальноприйнятих класифікацій, в основу яких покладено різні ознаки: **агрегатний стан речовин** (тверді, м'які, рідкі та газоподібні), **шляхи введення** (ентеральні та парентеральні), **способи застосування** (для внутрішнього, зовнішнього та ін'єкційного за-

стосування), *дисперсологічна характеристика* (вільнодисперсні, спумоїди — пінні структури і зв'язанодисперсні системи) і т. д.

У практичній діяльності дуже поширений поділ ЛФ: на *загальної* (ін'єкційні, пероральні та ін.) і *місцевої* (нашкірні, деякі види ректального і вагінального застосування та ін.) дії; для *внутрішнього і зовнішнього* застосування, *дозовані і недозовані, аптечного або промислового* виробництва.

Кожна з наведених класифікацій має свої переваги і вади. Проте належність ЛФ до тієї чи іншої групи лише за однією класифікаційною ознакою не дає повного уявлення про всі її особливості або терапевтичні можливості.

1.5. ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА ЛІКІВ

Відповідно до державного законодавства виробництвом ліків можуть займатися фізичні та юридичні особи, які мають спеціальний дозвіл (ліцензію), за наявності відповідної матеріально-технічної бази, кваліфікованого персоналу, а також умов, що забезпечують контроль якості проміжної і готової продукції.

Виробництво лікарських препаратів поділяють на *дрібносерійне* — в умовах лікарняних і міжлікарняних аптек, малих підприємств і *багатосерійне (промислове)*, що здійснюється фармацевтичними компаніями, заводами, фірмами, фабриками різних форм власності.

Дрібносерійне виробництво характеризується випуском однойменної продукції, яка систематично повторюється (через місяць, квартал). Усі роботи ведуться за розробленим планом у спеціальних приміщеннях, де устаткування має групове розташування. Дрібносерійному виробництву ЛП властиві велика різноманітність номенклатури продукції, багатоконпонентність її складу, широке використання аптечних заготовок, номенклатура яких базується на вивченні прописів, що часто повторюються. Готова продукція має обмежений термін зберігання.

Багатосерійне виробництво відрізняється тим, що однойменна продукція на якому випускається партіями (серіями), що постійно чергуються. Виробничий процес тут розраховують з великою точністю, а продукція, що має постійний характер, рухається безперервно, послідовно, ритмічно, від одного робочого місця до іншого.

Багатосерійне виробництво ліків характеризується високою механізацією технологічних процесів, оснащеністю сучасним устаткуванням, вузькою спеціалізацією виробництва і обмеженою номенклатурою лікарських препаратів, що мають тривалий термін зберігання.

Однією з особливостей промислового виробництва ліків є його профілізація в рамках галузі, тобто створення спеціалізованих

підприємств. Така спеціалізація дозволяє підприємству сконцентрувати увагу на розробці і впровадженні у виробництво прогресивних технологій і сучасного комплексу обладнання, а також удосконалювати якість продукції, що випускається.

Підприємства хіміко-фармацевтичної промисловості побудовані за цеховим принципом. Цех — основний виробничий підрозділ, призначений для виконання однотипних процесів або випуску однотипної продукції (таблетковий, аерозольний, ампульний чи інший). Кожний цех, у свою чергу, має кілька відділень або виробничих дільниць. Наприклад, таблетковий цех може мати дільниці: змішування інгредієнтів, висушування порошків або грануляту, пресування. Кожна дільниця складається з виробничих приміщень, технологічно пов'язаних між собою.

Цехи підприємства поділяються на *основні, допоміжні та підсобні*.

В *основних цехах* займаються виготовленням основної продукції підприємства (таблетковий, фітохімічний, мазевий тощо).

Допоміжні цехи обслуговують основні, отже так само беруть участь у виробничій програмі підприємства (відділення підготовки води, пару, повітря, лабораторії, ремонтні майстерні та ін.).

Підсобні цехи підприємства не мають прямого зв'язку з основним виробництвом, але їхню продукцію повністю або частково використовують основні цехи (склодувний цех, картонажна друкарня).

Плануючи відділення цеху і розташування в ньому різних машин та апаратів, необхідно враховувати послідовність технологічних операцій і виробничих потоків. Правильне розташування обладнання в цехах за дотримання вимог охорони праці і зручності його обслуговування є важливою складовою організації праці і вирішальною умовою високопродуктивної роботи цеху.

Найвищою формою організації багатосерійного виробництва є використання автоматичних поточкових ліній або створення повністю автоматизованих виробничих модулів обладнання, де присутність персоналу мінімальна. Зважаючи на специфіку фармацевтичного виробництва, де основним джерелом контамінації, як правило, стає персонал, цей принцип організації слід вважати найбільш оптимальним. Але через складність такого устаткування потрібна висока кваліфікація і практичний досвід обслуговуючого персоналу.

Робота фармацевтичних підприємств вимагає суворої регламентації і планування виробництва. Це обумовлено його специфікою — переробляється значна кількість дорогої і різноманітної сировини, де будь-яка помилка в технології може спричинити значні збитки або бракування продукції. Щоб уникнути випадковостей і забезпечити якість готової продукції, виробничий процес слід проводити в певних стандартних умовах, передбачених виробничою нормативною документацією. Здійснювати ви-

робничий процес і контроль за ним повинен лише кваліфікований персонал.

Особливі вимоги висуваються до технологічних процесів, чистоти повітряного середовища робочої зони, виробничих приміщень, устаткування, персоналу. Будь-які відхилення від регламентованих норм технологічного процесу, стану навколишнього середовища або інших показників мають бути запротокольовані, а причини цих відхилень встановлені. Гранично допустимі і критичні значення параметрів технологічного процесу мають пройти валідацію, найважливішу частину належної виробничої практики (НВП).

1.6. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ

Загальновідомо, що виробництво ЛЗ є однією з найвідповідальніших галузей промисловості, оскільки помилки внаслідок порушення рецептури або технології фармацевтичного виробництва можуть спричинити неправну шкоду здоров'ю людини, навіть її смерть. Тому у фармацевтичній галузі діють дуже жорсткі вимоги до якості продукції та контролю за процесом її виробництва. Оскільки проконтролювати кожен одиницю ЛЗ практично неможливо, тому для фармацевтичного виробництва у багатьох країнах введені правила **належної виробничої практики** (GMP — *Good manufacturing practice*), дотримання яких дозволяє гарантувати, що всі виготовлені лікарські препарати відповідають вимогам специфікацій якості та нормативної документації, а їх застосування буде ефективним і безпечним.

Уперше офіційні вимоги до промислового виробництва ліків з'явилися в США 1963 року, а в 1967-му був підготовлений проект відповідних рекомендацій ВООЗ. Його неодноразово переглядали, і нині чинними вважаються правила GMP WHO (ВООЗ), видані 1992 року (перевидані в 1993 і 1995 роках) і надалі доповнені кількома настановами щодо виробництва біологічних лікарських засобів, які одержують способами генної інженерії, валідації технологічних процесів та ін.

Крім того, за ці роки були розроблені правила GMP ЄС (Європейського Союзу), конвенції фармацевтичних інспекцій (*Pharmaceutical Inspection Convention*, PIC), GMP Великобританії («Оранжева настанова»), FDA США і національні правила виробництва практично всіх країн, що випускають лікарські препарати. Незважаючи на загальні принципи і правила, закладені в різних настановах щодо GMP, вони мають свої особливості і кожна з них є обов'язковою для певного ринку.

У нашій країні найбільшу зацікавленість викликають правила GMP ЄС, PIC — PIC/S, ВООЗ, запровадження яких пов'язане з можливістю виходу

на ринки ЄС і країн, що вступили до Системи сертифікації якості лікарських засобів для міжнародної торгівлі, розробленої ВООЗ. Саме ці настанови з GMP стали орієнтирами для розвитку фармацевтичної промисловості в Україні.

У 1991 році Комісією ЄС були прийняті дві директиви, що проголошують принципи і керівні вказівки щодо належного виробництва ЛП, призначених для застосування в медицині для людей (директива 91/356/ЄЕС) і у ветеринарії (директива 91/412/ЄЕС). У них належна виробнича практика була ратифікована як невід’ємна частина національних систем забезпечення якості лікарських препаратів у країнах — членах ЄС. Прийняті директиви і настанова з GMP ЄС формулюють основні принципи НВП і вимоги:

- 1) до управління якістю;
- 2) персоналу;
- 3) приміщення та устаткування;
- 4) документації;
- 5) виробництва;
- 6) контролю якості;
- 7) робіт за контрактом;
- 8) реклаमाцій і відгуків на продукцію;
- 9) самоінспекцій.

В Україні правила належної виробничої практики вперше були розроблені в 1991 році, нині затверджена і діє настанова СТ-Н МОЗ України «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

Отже, одним із шляхів стратегічного розвитку фармацевтичних підприємств України є перехід від контролю якості готової продукції до системи забезпечення якості. Упровадження правил належної виробничої практики у фармацевтичне виробництво — це складне і витратне завдання, яке часто вимагає повної реконструкції підприємства, від створення чистих приміщень, модернізації або заміни устаткування, спеціального навчання персоналу, переоформлення виробничої документації до організації нової системи якості і контролю виробництва.

Вирішення поставлених завдань можливе лише за умови високого рівня наукових досліджень, підготовки кваліфікованих кадрів, професійної компетентності та тісної інтеграції науки і фармацевтичного виробництва.

Технологія пакування лікарських засобів

У фармацевтичному виробництві тара і пакування відіграють особливу роль, забезпечуючи не лише можливість зручного використання ліків, але і збереження їх властивостей у процесі зберігання. Проблема пакування ГЛЗ вимагає постійної уваги, оскільки нераціональний його вибір призводить до зниження якості і значних втрат лікарських засобів, пакувальних матеріалів.

2.1. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ПРО ТАРУ І ПАКОВАННЯ

Пакування — процес підготовки продукції до транспортування або зберігання із застосуванням пакування.

Пакування — комплекс засобів, які призначені для захисту препарату від впливу навколишнього середовища, ушкодження, втрат і полегшують процес обігу. Пакування — завершений продукт операції пакування.

Тара (контейнер) є елементом пакування і являє собою виріб, призначений для розміщення в ньому продукції.

Пакування об'єднує тару, ліки, закупорювальні і допоміжні елементи, що визначають споживчі властивості товару. Наприклад, порожній флакон — тара, а флакон з лікарським препаратом, пробкою або крапельницею, етикеткою або іншими допоміжними засобами — пакування.

У виробництві ГЛЗ пакування класифікують за видами:

Первинне пакування — індивідуальне або споживче пакування, матеріал якого безпосередньо контактує з ЛЗ. Воно призначене для створення необхідних умов, що забезпечують тривалу цілісність поміщеної в ній лікарської форми.

Вторинне пакування — пакування, яке призначене для захисту цілісності первинних пакувань і для більш повних інформативних відомостей (наприклад, про способи застосування і дози ЛЗ). Вторинне пакування забезпечує найпростіший та зручний облік і контроль продукції. Як вторинне пакування використовують картонні пачки та ящики, куди вміщують у первинному контурно-комірковому пакуванні таблетки, драже, капсули, флакони й ампули з рідкими та порошкоподібними лікарськими засобами, металеві й полімерні пробірки з таблетками, туби з мазями, пакетики з порошкоподібними ЛЗ.

У ряді випадків вторинне пакування створює додаткову герметизацію і захист первинних пакувань від дії зовнішніх чинників. Вторинне пакування також належить до споживчих, тому важливим є забезпечення необ-

хідних споживчих властивостей пакування, таких як зручність носіння, наявність і зміст інформації про зберігання і приймання лікарського засобу, контроль першого розкриття пакування, збереження мікробіологічної чистоти і привабливий зовнішній вигляд.

Групове пакування (блочне) — це група первинних або вторинних пакувань, яка формується при пакуванні продукції в термоусадкову плівку, папір, картонні ящики.

Транспортне пакування — пакування в транспортну тару, в якій продукцію доставляють до місць розподілення і реалізації. Воно може бути єдиним для кожної серії лікарського засобу.

Тару залежно від функціонального призначення поділяють на споживчу і транспортну.

Споживча тара — це тара для фасування продукції і подальшого надходження до споживача: флакони, пляшки, пакети, пачки, пробірки, туби та ін.

Транспортна тара — це тара, яка утворює самостійну транспортну одиницю, в якій здійснюють транспортування продукції: ящики, транспортні контейнери, бочки, балони, каністри, бідони, мішки, лотки, корзини, піддони (палети) тощо.

Розрізняють *жорстку і м'яку тару*. Жорстка тара не змінює свої форми і розміри при заповненні продукцією, а під час транспортування і зберігання препарату здатна витримувати дію зовнішніх чинників. Форма м'якої тари суттєво змінюється при заповненні її продукцією.

Виділяють *контурну тару* — разову споживчу тару, продукція в якій зафіксована в певному положенні, а дістати її можна продавлюванням або розривом тари. Розрізняють *безкоміркову* (стрип-пакування) і *коміркову* контурну тару. Типовим прикладом коміркової контурної тари є блистерне пакування.

Контейнери для ЛЗ також підрозділяють на кілька видів.

Одноразовий контейнер — контейнер, що містить кількість ЛЗ, який повністю або частково призначений для одноразового введення.

Багаторазовий контейнер — контейнер, що містить таку кількість ЛЗ, яка відповідає двом або більше дозам.

Щільно закупорений контейнер — контейнер, що захищає вміст від забруднення ззовні твердими речовинами і рідинами, а також від втрат вмісту при обігу, зберіганні і транспортуванні в звичайних умовах.

Повітронепроникний контейнер — контейнер, непроникний для твердих речовин, рідин і газів при обігу, зберіганні і транспортуванні у звичайних умовах. Якщо передбачається відкривати контейнер більше од-

ного разу, він має бути сконструйований так, щоб зберегти повітронепроникність після повторного закупорювання.

Герметично закупорений контейнер — контейнер, закупорений шляхом розплавлення матеріалу контейнера.

Контейнер з контролем першого розкриття — закритий контейнер, забезпечений пристроєм контролю розкриття контейнера.

Контейнер, захищений від дітей — закритий контейнер, забезпечений системою закупорювання, що виключає розкриття дітьми.

Для пакування фармацевтичної продукції використовують різні пакувальні матеріали: різноманітні за властивостями полімери, медичне скло, картон і папір, еластомери і гуму, металеві або комбіновані види.

Вибір матеріалу і вигляду первинного пакування визначається насамперед властивостями ЛР і конструктивними особливостями самого пакування, з урахуванням його економічності. При цьому одним з головних критеріїв оцінки економічності є матеріал пакування, який повинен не лише витримувати механічні та інші навантаження під час його заповнення, а й не змінювати своїх властивостей (кольору, форми, індиферентності, стерильності і т. д.) та властивостей препарату. Спосіб пакування має бути максимально продуктивним і механізованим, щоб частково або повністю виключити ризик забруднення (контамінації) мікроорганізмами, частинками та іншими включеннями.

2.2. ТЕХНОЛОГІЯ ПАКУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

2.2.1. Пакування твердих лікарських форм

Тверді лікарські форми (ТЛФ) об'єднують різні ЛФ, які припускають різноманітні види пакування. Можливі види пакування ТЛФ наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Види пакування твердих лікарських форм

Лікарська форма	Вид первинної і споживчої тари	Закупорювальний засіб
Порошки, гранули, пелети	Банка зі скломаси з гвинтовою шийкою для лікарських засобів	Пластмасова нагвинчувана кришка, з пластмасовою рівною чи то відбортованою прокладкою з елементами ущільнювачів або прокладкою картонною з двостороннім поліетиленовим покриттям — залежно від необхідного ступеня герметизації
	Полімерна банка для дитячої присипки	Пластмасова натягувана кришка, кришка з дозатором порошку
	Пакет з полімерних або комбінованих матеріалів (саше, стік)	Термозварювання або термосклеювання

Збори, чаї, брикети	Пакет з полімерних матеріалів, паперу або фільтр-паперу	Термозварювання або термосклеювання
	Пачка картонна	Склеювання
Таблетки, драже, капсули, спансули	Контурна безкоміркова і коміркова тара	Термозварювання або термосклеювання
	Банка зі скломаси з гвинтовою шийкою для лікарських засобів	Пластмасова нагвинчувана кришка, з пластмасовою рівною чи то відбортованою прокладкою з елементами ущільнювачів або прокладкою картонною з двостороннім поліетиленовим покриттям — залежно від необхідного ступеня герметизації.
	Полімерні контейнери з контролем першого розкриття	Кришка-захоплювач з накатаною різьбою і контролем першого розкриття, з пластмасовою прокладкою
	Пробірки пластмасові, скляні, металеві	Пластмасова пробка з елементом ущільнювача
	Полімерні дозувальні контейнери типу «пуш-топ»	
Пастилки, карамелі, плитки, ледяники, гумки медичні жувальні	Контурна безкоміркова і коміркова тара	Термозварювання або термосклеювання
Супозиторії, глобули, овулі, песарії, палички, олівці медичні	Контурна безкоміркова і коміркова тара	Термозварювання або термосклеювання
Плівки (вставки)	Контурна коміркова тара	Термозварювання або термосклеювання
Губки медичні	Полімерні пакети	Термозварювання або термосклеювання
	Стерильні скляні пробірки або флакони	Пробки гумові або еластомерні, ковпачки алюмінієві або полімерні
Ліофілізовані порошки	Стерильні скляні ампули або флакони	Пробки гумові або еластомерні, ковпачки алюмінієві або полімерні

Порошки, гранули. Сучасним пакуванням дозованих порошків і гранулятів є плоскі пакети (стік або саше) з полімерних і комбінованих плівкових матеріалів, які забезпечують точне дозування препаратів, зручність використання і сучасний товарний вигляд. Пакети виготовляють шляхом склеювання або зварювання.

Саше (від франц. *sachet* — мішечок) — це плоский три- або чотиришовний пакет, який буває *об'ємним і плоским* (рис. 2.1). Об'ємний пакет-«подушечка», або пакування **«стік-пак»**, має три зварних шви.

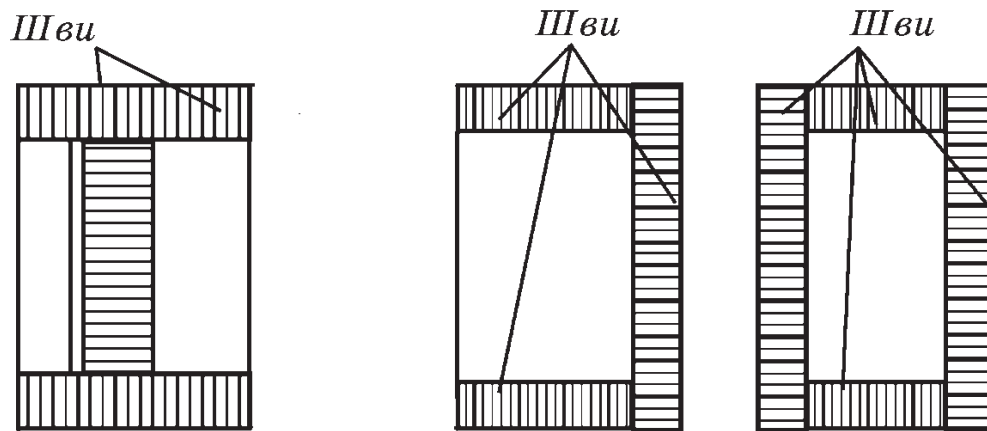


Рис. 2.1. Пакет з прямим дном:
а — об'ємний (стік); б, в — плоский (саше)

Полімерні контейнери з контролем першого розкриття К1 номінальною місткістю від 12 до 80 мл призначені для пакування сипких або твердих ЛП (рис. 2.2, а і б). Контейнери комплектуються кришкою, що забезпечує їх герметичність і контроль першого розкриття. Деякі контейнери мають кришку із захистом від розкриття дітьми (рис. 2.2, в), можуть комплектуватися мірною ложкою місткістю 5 мл (рис. 2.2, г). Деякі фірми випускають пакування з різними дозувальними пристроями для порошкоподібних препаратів.



Рис. 2.2. Полімерні контейнери і ложка мірна:

а і б — з контролем першого розкриття К1; б — типу К1.2-20, які комплектуються кришкою із захистом від розкриття дітьми; г — ложка мірна

Збори, чаї випускають у картонних пачках або полімерних пакетах, **брикети** — у паперових пакетах, **розчинний чай** фасується в пакети з фільтр-паперу.

Таблетки, капсули, драже пакують у контурну тару, банки зі скломаси з гвинтовою шийкою, полімерні контейнери. Як закупорювальні засоби для зазначеної тари використовують пластмасові і металеві нагвинчувані кришки, кришки-захоплювачі з накатаною різьбою, пластмасові пробки з ущільнювальним елементом. Полімерна тара має різні модифікації конструкцій корпусів, різні види амортизаторів і спеціальних дозаторів.

Найбільш часто використовуваний вид пакування багатьох ТЛФ — **контурне коміркове пакування (блістер)** з полімерної плівки і фольги, що забезпечує надійне зберігання препаратів і максимальну мікробіологічну чистоту.

Автомати для пакування таблеток, капсул та інших твердих лікарських форм в одностороннє контурне коміркове пакування випускаються фірмами —Uhlmann” (Німеччина), — Marchezini Group—, —СAM” (Італія). Компанії «Ульманн», «СAM» пропонують машини продуктивністю до 1200 блістерів за хвилину, а також повні лінії, що включають автомати для пакування продукції в блістери, укладання блістерів в пачки з подальшим укладанням пачок у ящики в комплекті з палетайзером, що забезпечують технологічні операції аж до відвантаження готової продукції.

Пакування таблеток у контурну безкоміркову тару («стріп»-пакування) до теперішнього часу вважається найбільш рентабельним, технологічним і забезпечує високі захисні, функціональні та споживчі властивості готової продукції завдяки появі нового виду пакувальних матеріалів (ПВХ-плівка і/або фольга) і якісної поліграфії (рис. 2.3).



Рис. 2.3. Загальний вигляд контурного безкоміркового пакування

Технологія пакування. Найчастіше пакування в стріпи — плоскі м’які смуги — проводять термозварюванням використаних матеріалів. Для отримання контурного безкоміркового пакування застосовують автомати горизонтального типу (рис. 2.4). Смуга пакувального матеріалу сходить з

нижнього рулону 1 через натяжний ролик 2 і рухається горизонтально. На неї поміщаються таблетки. Друга смуга пакувального матеріалу сходиться з верхнього рулону 3 і накриває нижню смугу за допомогою роликів 4. Зварювальні ротори 5 з'єднують між собою смуги пакувального матеріалу навколо таблеток, а ротори відрізання 6 за допомогою ножів 7 відрізають готове наповнене пакування 8. Для пакування таблеток у стрічки «стріп» використовують фасувально-пакувальні машини багатьох фірм: — Omag S.R.L.” (Омаг С.Р.Л., Італія), «Packservice», що входить до групи компаній — Marchesini Group” (Італія) та ін.

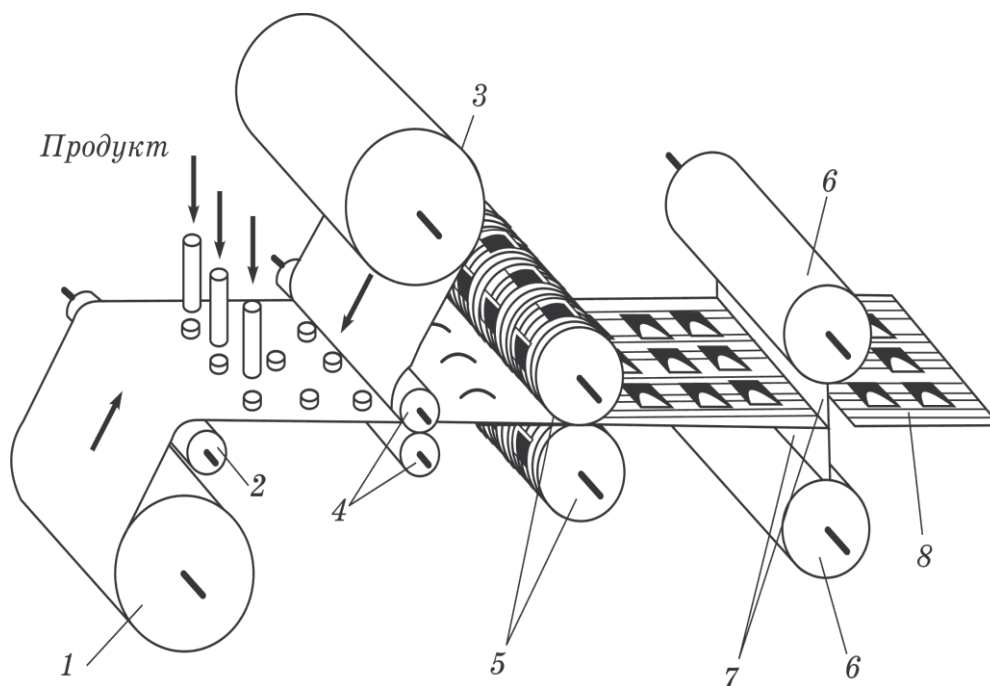


Рис. 2.4. Схема роботи пакувальної машини горизонтального типу безперервної дії, яка утворює контурне безкоміркове пакування

Для механізації процесу **укладання контурних пакувань з ТЛФ у пачки** по 2, 3, 4 і 5 шт. і закриття пачок з нанесенням серії і термінів придатності призначено горизонтальні картонажні машини.

Цікавим видом первинного пакування таблеток є *дозуючий полімерний контейнер «пуш-тон»*, в якому компанія «Санофі-Авентіс» випускає препарат Но-шпа®. Для виймання таблетки з контейнера слід натиснути пальцем на кришку-клапан, і вона викотиться на долоню. При цьому рух руки може бути непомітним, що важливо для людей, які не хочуть показувати своє погане самопочуття.

Для пакування таблеток, драже і капсул використовують також **пробірки металеві**, виготовлені з алюмінію, і **скляні флакони**.

Закупорювальні засоби. У фармацевтичній промисловості для пакування ЛП використовують у більшості випадків пластмасові закупорювальні засоби, що виготовляються відповідно до технічних умов. Окрім пластмасових закупорювальних засобів існують чотири види алюмінієвих ковпачків типу К-4, що закатуються на нарізній шийці склотари. Після закатування ковпачок, що охоплює знизу буртик флакона, створює замкову частину, яка служить для контролю першого розкриття.

Супозиторії, песарії, овулі, палички тощо упаковують у контурне пакування з ПВХ (коміркове) або фольги (безкоміркове). Способи пакування і обладнання, що використовується, описані у відповідній главі.

Пакування для **стерильних ТЛФ** має забезпечувати герметичність і гарантувати стерильність протягом усього терміну зберігання, передбаченого НД.

2.2.2. Пакування м'яких лікарських форм

Можливі види пакування м'яких лікарських форм (МЛФ) наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Види пакування м'яких лікарських форм

Лікарська форма	Вид споживчої тари	Закупорювальний засіб або метод закупорення
Мазі, креми, пасти, гелі, лініменти	Алюмінієва туба для медичних мазей	Пластмасовий бушон
	Банка із скломаси для лікарських засобів	Пластмасова нагвинчувана кришка з пластмасовою або картонною прокладкою і з двостороннім поліетиленовим покриттям
Очні мазі	Алюмінієва туба для медичних мазей	Конусний подовжений рифлений пластмасовий бушон
Пластирі	Контурна тара	Термозварювання або термосклеювання
	Банка пластмасова або скляна з темного скла	Пластмасова нагвинчувана кришка з прокладкою і з двостороннім поліетиленовим покриттям
	Пенал	Полімерна пробка
	Пачка картонна	Склеювання
Гірчичники	Пакети паперові або полімерні	Склеювання, термозварювання або термосклеювання

Мазі, пасти, гелі, лініменти пакують в алюмінієві або пластмасові туби, банки зі скломаси з гвинтовою горловиною або із склодроту з трикутним вінчиком. Недоліком банок є контамінація поверхні вмісту при його відбиранні.

Найкраще використовувати металеві туби (рис. 2.5), що необоротно стискаються, з внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною і латексним кільцем. Алюмінієва туба практично повністю виключає мож-

ливість окиснення продукту, тому що дозволяє скоротити до мінімуму контакт продукту з повітрям. Захисна мембрана служить для контролю першого розкриття, забезпечуючи цілісність продукту до першого використання. До переваг туб також відносять міцність, легкість, гігієнічність, зручність у використанні, можливість діставати продукт невеликими порціями.

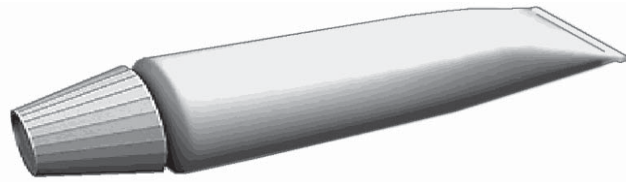


Рис. 2.5. Загальний вигляд туби з бушоном

Туби алюмінієві для медичних мазей бувають двох типів: звичайні і з подовженим носиком. Обидва типи туб випускають для різних об'ємів. Внутрішня поверхня туб покрита захисним лаком для уникнення взаємодії продукту зі стінками, а зовнішня — декоративною водостійкою емаллю, на яку наносять маркування. Номер серії наносять шляхом тиснення на хвостовик туби при її запечатуванні.

Для закупорення туб випускають бушони з ПЕ, рідше — з ПС, ПП: грановані, конусні подовжені рифлені; конусні без рифлення для звичайних туб і бушони, подовжені для закупорювання туб з носиком. За наявності мембрани підбирається бушон з виступом для її пробивання — тобто відкривання туби.

Пакування для *назальних, вушних, очних, ректальних і вагінальних* м'яких лікарських препаратів мають бути забезпечені відповідними аплікаторами або різними пристроями для дозованої видачі вмісту туб.

Технологія пакування. Розфасовують МЛФ машини, які мають такі основні вузли: клапанно-поршневий дозатор і бункер. Величину дози регулюють, змінюючи відстань ходу поршня. Поршень дозатора отримує зворотно-поступальні рухи від приводу через ексцентрик. Відкривається кран дозатора і контейнер (туба, банка тощо) заповнюється. Як правило, усі сучасні машини управляються програмованим логічним контролером (англ. *Programmable Logic Controller — PLC*) за допомогою панелі управління (touch screen). Машини стандартно оснащені голкою з безкрапельною системою.

Після наповнення туби відкритий її кінець герметично затискається фальцюванням. Для особливо текучих продуктів на внутрішню сторону хвостової частини туби наносять латексне покриття, при сильному стисненні гума склеюється, а хвіст туби затискається.

Пакування для **стерильних МЛФ** повинні забезпечувати герметичність і гарантувати стерильність протягом терміну зберігання, передбаченого НД.

Пакування пластирів і гірчичників. Залежно від агрегатного стану пластири упаковують у контурне пакування, картонні пачки або пенали, пластмасові або скляні банки з темного скла. Гірчичники пакують у паперові або полімерні пакети. Технологію пакування викладено у відповідній главі.

2.2.3. Пакування рідких лікарських засобів

Рідкі лікарські форми (РЛФ) відрізняються великою різноманітністю форм і видів пакування. Можливі види пакування РЛФ наведені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Види пакування рідких лікарських форм

Лікарська форма	Вид споживчої тари	Закупорювальний засіб або метод закупорювання
Нестерильні РЛФ (розчини, суспензії, емульсії, сиропи, настойки, екстракти, соки, бальзами, еліксири, ароматні води)	Флакон зі скломаси з гвинтовою шийкою для ЛЗ	Пластмасова або алюмінієва нагвинчувана кришка з пластмасовою пробкою
	Пляшка для харчових рідин	Металева нагвинчувана кришка з пластмасовою пробкою
Краплі (назальні, вушні) та інші дозовані РЛФ	Флакон-крапельниця	Поліетиленова пробка-крапельниця з пластмасовою нагвинчуваною кришкою
Очні краплі	Тюбик-крапельниця для очних крапель	Термозварювання
	Флакон-крапельниця	Поліетиленова пробка-крапельниця. Гумова або еластомерна пробка, алюмінієвий ковпачок. До флакона додається пробка-крапельниця полімерна
Спреї	Полімерний або скляний флакон	Клапанно-розпилювальний пристрій безперервної дії або дозувальний клапан
Аерозолі	Металевий, скляний або комбінований аерозольний балон з покриттям	Клапан натискний безперервної дії або дозуючий клапан
Клеї шкірні і медичні	Флакон зі стеклодроту або скломаси для ЛЗ	Гумова або еластомерна пробка, алюмінієвий або полімерний ковпачок
ЛЗ для ін'єкцій, інфузій, імплантацій	Скляна ампула для ЛЗ	Запаювання капіляра ампули
	Флакон зі стеклодроту або скломаси для ЛЗ	Гумова або еластомерна пробка, алюмінієвий або полімерний ковпачок
	Пляшка скляна для крові і кровозамінників	Гумова або еластомерна пробка, алюмінієвий або полімерний ковпачок
	Ампула полімерна	Термозварювання
	Полімерний флакон	Термозварювання або Євроковпачок типу "pull-off"
	Шприц-ампула полімерна	Термозварювання
	М'який пакет-контейнер	Термозварювання
	Карпула-картридж	Силіконовий або гумовий плунжер і гумова дентальна пробка і металевий ковпачок
	Переднаповнений шприц	Силіконовий або гумовий плунжер

Фармацевтичні розчини і екстракційні препарати. Нестерильні РЛФ випускаються у флаконах зі скломаси або полімерів з гвинтовою шийкою, скляних банках і бутлях для харчових рідин, у флакон-крапельницях.

Для дозування рідин у скляні флакони існують різні способи, вибір яких залежить від заданих умов проведення процесу дозування і наповнення та від властивостей рідини. Рідкі лікарські препарати з невеликим коефіцієнтом в'язкості можна дозувати і за об'ємом, і за рівнем наповнення.

Для пакування РЛФ часто використовують банки гвинтові полімерні з контролем першого розкриття (БВП і БВП1) місткістю 100, 115, 125 мл, а також флакони гвинтові полімерні з контролем першого розкриття (ФВП і ФВП1) місткістю від 10 до 250 мл, які можна використовувати і для сипких ЛЗ. Банки і флакони комплектуються кришкою, що забезпечує герметичність банок і контроль першого розкриття. Банки БВП і флакони ФВП мають циліндричну форму корпуса, банки БВП1 —прямокутну або квадратну форму корпуса, флакони ФВП1 — прямокутну (плоску) форму корпуса. Для герметичного пакування РЛС слугує *полімерний контейнер з насадкою К2* номінальною місткістю 115 мл. Контейнер комплектується ковпачком і насадкою для направленого введення ЛЗ. Зовнішній вигляд полімерних пакувань для РЛФ зображено на рис. 2.6.

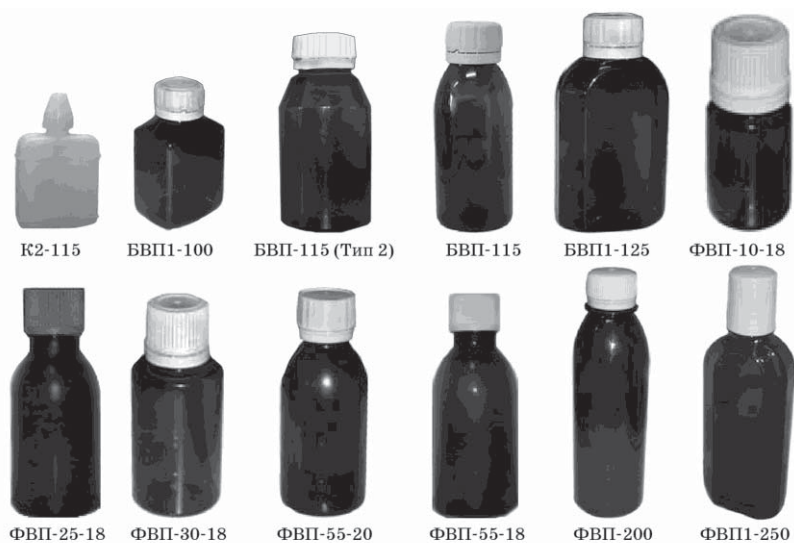


Рис. 2.6. Типи полімерних контейнерів для РЛС

Флакони ФВП-10-18, ФВП-25-18, ФВП-30-18, ФВП-55-18 комплектуються пробкою-крапельницею і закупорювально-нагвинчуваною кришкою з контролем першого розкриття. Флакон типу ФВП1-250 комплектується додатково насадкою (дозатором) і декоративним ковпачком.

Для пакування *густих і сухих екстрактів* використовують банки полімерні та з темного скла з широкими шийками, а також пакети поліетиленові двошарові місткістю 1—50 кг.

Краплі. Для рідких і в'язких ЛП у фармацевтичній промисловості випускають пакування, оснащені дозувальними пристроями (рис. 2.7). Метод краплинного дозування застосовується для доз, величина яких не перевищує 1 мл, а для великих доз — метод об'ємного дозування, що особливо важливо при застосуванні сильнодіючих серцевих препаратів, очних, назальних і вушних крапель тощо.



Рис. 2.7. Елементи пакування для стерильних і нестерильних ЛП краплинного дозування

Відомо, що витікання рідини з посудини відбувається при заміщенні її повітрям, тому крапельниця повинна мати два отвори. Необхідне також дотримання умови різниці гідростатичного тиску у флаконі між отворами витікання і проходження повітря. Швидкість капання не повинна перевищувати двох крапель за секунду. Крапельниця з центральним краплеутворенням зображена на рис. 2.8. Вона виготовлена у вигляді циліндричного корпусу з фланцем, повітряний канал розташований на внутрішній стінці корпусу, уздовж його циліндра, і обмежений його висотою, а рідинний канал виконаний у трубці, що відходить від центру фланця назовні. Така конструкція пробки-крапельниці забезпечує ряд переваг — наявність певної поверхні краплеутворення на торці рідинної трубки і вертикальне положення фланця при відкриванні дозволяє досягти високої точності дозування.

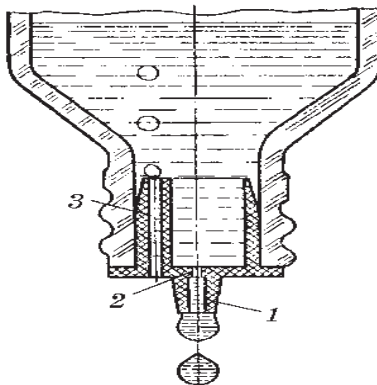


Рис. 2.8. Крапельниця з центральним краплеутворенням:

1 — краплеутворювальна трубка; 2 — отвір для витікання рідини;
3 — повітряний канал

Існують крапельниці з примусовим краплеутворенням. Кришка-крапельниця виготовлена з еластичного матеріалу, а її корпус легко здавлюється пальцями. При користуванні обрізають кінець носика і здавленням проводять капання. Для забезпечення точності дозування деякі флакони мають градуйовану піпетку з відмітками кількості крапель. Комбіновані крапельниці придатні для очних крапель, флаконів з рідкими ЛЗ.

Великої популярності набули краплі, що випускаються в м'яких поліетиленових флаконах. Але це пакування не гарантує точного дозування ЛР. Воно залежить від ступеня стиснення флакона: чим сильніше натискання, тим інтенсивніше виділяється розчин, аж до появи струменя. Можливість виділення розчину частими краплями або струменево підвищує ризик передозування лікарського засобу і розвитку побічних реакцій.

Саме ці характеристики стали ключовими при створенні нового асортиментного бренду «**зручні краплі**». Завдяки тому, що флакон має жорсткіші стінки, виділення речовини струменево або частими краплями практично неможливе, адже для цього потрібне значне зусилля. Для отримання краплі достатньо легко натиснути на дно флакона (для зручності споживачів там передбачено спеціальне заглиблення для пальця). Одне натиснення — одна крапля.

Окрім точності дозування, що дозволяє уникнути передозування, «зручні краплі» мають низку додаткових переваг. Так, флакони виготовлені із спеціального напівпрозорого матового пластика, значно менше проникні для світлових променів, ніж звичайне скло або прозорий поліетилен. Це забезпечує додатковий захист розчину від світла, яке призводить до зниження фармакологічної активності ЛР, скорочення термінів їх придатності. Водночас, на відміну від повністю непрозорого посуду, у таких флаконах добре визначається рівень рідини, який дозволяє пацієнтові контролювати кількість препарату, що залишається. Візуальний контроль за кількістю препарату у флаконі важливий для того, щоб завчасно потурбуватися про повторне придбання ЛЗ, адже багато крапель пацієнтам потрібні тривалий час. І, нарешті, в препаратах бренду «зручні краплі» передбачено контроль розкриття флакона, що є показником його цілісності та герметичності.

На фармацевтичному ринку з'явилися *нові пакування*, в яких у вертикальному положенні флакона розчин розпилюється у вигляді спрею, в горизонтальному положенні флакона — у вигляді струменя, а в перевернутому положенні — у вигляді крапель.

При великій дозі доцільно застосовувати об'ємні дозувальні пристрої, що зазвичай додаються до пакування (дозувальні ложечки, мензурки, різні автоматичні дозувальні пристрої).

Лікарські препарати під тиском. До цієї групи належать ЛЗ в аерозольному пакуванні та спреї. ЛЗ у вигляді *спрея* упаковують у скляне або

полімерне герметичне і негерметичне пакування з розпилювальним пристроєм чи спеціальним клапаном (механічним мікродозатором), що дозволяють видавати вміст у вигляді грубодисперсного аерозолі (рис. 2.9).



Рис. 2.9. Елементи пакування для ЛП у формі спреїв і аерозолів

Аерозолі упаковують в герметичні алюмінієві та комбіновані балони, а також у скляні аерозольні балони із захисним полімерним покриттям на основі ПВХ. Аерозольне пакування забезпечують різними видами клапанно-розпилювальної системи, у тому числі й для дозованої видачі ЛЗ з балона. Будова аерозольного пакування і вимоги до нього описані у відповідній главі.

Лікарські засоби парентерального і офтальмологічного призначення. Для пакування ЛЗ парентерального і офтальмологічного застосування використовується різноманітна однокдозова і багатодозова первинна тара (контейнери скляні і полімерні), а також закупорювальні засоби (пробки з натуральних і синтетичних пластичних матеріалів або еластомерів, алюмінієві та пластмасові ковпачки).

Асортимент тари для парентеральних лікарських засобів

Ампули — тонкостінні скляні контейнери шести типів місткістю 1, 2, 3, 5, 10, 20 і 50 мл, які після заповнення продукцією герметизують за допомогою запаювання. Вміст ампул беруть лише один раз після розкриття ампули. Останнім часом ін'єкційні ЛЗ поміщають в *ампули полімерні, шприц-ампули* з полімерних матеріалів місткістю 0,5, 1, 2 мл; *карпули-картриджі* скляні і полімерні місткістю 1,5—3,0 мл; *переднаповнені шприци*.

Флакони — більш-менш товстостінні контейнери з плоским або увігнутим дном, з корпусом різноманітних форм, який різко переходить у шийку, передбачену для закупорювання кришкою або пробкою. Вміст флакона можна діставати окремими порціями за один або кілька разів. Розрізняють *флакони скляні* для інсуліну та загального призначення

місткістю 5, 10, 15, 20, 30 мл (рис. 2.10) і флакони полімерні (ФП), які мають витримувати термічну стерилізацію при температурі 120 °С або інші види стерилізації.

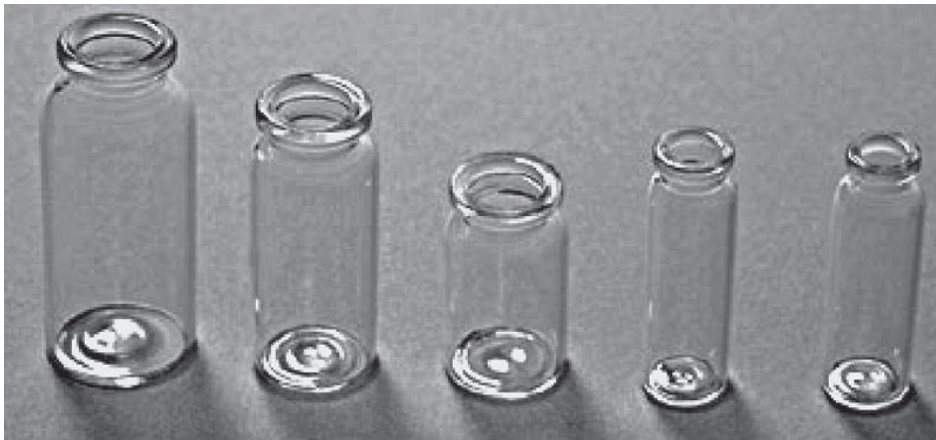


Рис. 2.10. Флакони скляні загального призначення і для інсуліну

Пляшки скляні для крові і компонентів крові, інфузійних і трансфузійних препаратів (рис. 2.11) з гладкою шийкою —місткістю 50, 100, 250, 500 мл та з гвинтовою горловиною —місткістю 50, 100, 250, 500, 1000, 2000 мл. Закупорюються пробкою із спеціальних сортів гуми або еластомерів з герметизацією, ковпачком з алюмінієвої фольги чи пластмаси.



Рис. 2.11. Пляшки скляні для крові і компонентів крові, інфузійних і трансфузійних препаратів

Гнучкі (м'які) контейнери — пакети полімерні для водних інфузійних розчинів. Виробляються восьми типів, номінальною місткістю 100—1000 мл, забезпечені одним або двома приєднувальними пристроями для вливання інфузійних розчинів (рис. 2.12). Виготовляються в «чистих» приміщеннях класу С з ПВХ-плівки методом зварювання струмом високої частоти. На поверхню контейнерів наносять маркування відповідно до вимог нормативної документації.



Рис. 2.12. Контейнери полімерні для водних інфузійних розчинів

Очні лікарські засоби випускають: у скляних флаконах місткістю 5, 10 мл; полімерних флаконах-крапельницях по 5, 10 мл; полімерних тубик-крапельницях місткістю 1,5, 2, 5 мл.

Скляну тару виготовляють на скляних заводах згідно з НД. За гідролітичною стійкістю скляні контейнери поділяють на чотири класи. Отримані скляні контейнери підлягають обов'язковому промиванню, висушуванню або стерилізації перед їх наповненням лікарськими препаратами. Для підготовки склотари застосовують різні способи миття, описані у відповідних главах.

У зв'язку з широким впровадженням полімерних пакувань у виробництво парентеральних та офтальмологічних ЛЗ розроблено і принципово нові технології їх отримання. Великий інтерес становить **технологія BFS (Blow-Fill-Seal) «видування — наповнення — герметизація»**. Це раціональний спосіб пакування розчинів парентерального призначення і очних крапель, адже тут упродовж одного безперервного технологічного циклу відбуваються формування первинних полімерних пакувань із стерильного (або нестерильного) термопластичного грануляту, автоматичне наповнення стерильним розчином, герметизація і нанесення необхідного маркування, поділок та кодових позначень на посудині методом гарячого (рельєфного) тиснення.

Для герметизації контейнерів найчастіше вдаються до методів:

- запаювання за допомогою газових пальників (для скляних ампул);
- термозварювання (для полімерних ампул, гнучких пакетів тощо);
- з використанням закупорювальних засобів (рис. 2.13): гумових або еластомерних пробок фасонних і алюмінієвих, пластмасових ковпачків з контролем першого розкриття, які закатуються або ж накручуються (для карпул, флаконів, пляшок і гнучких контейнерів).

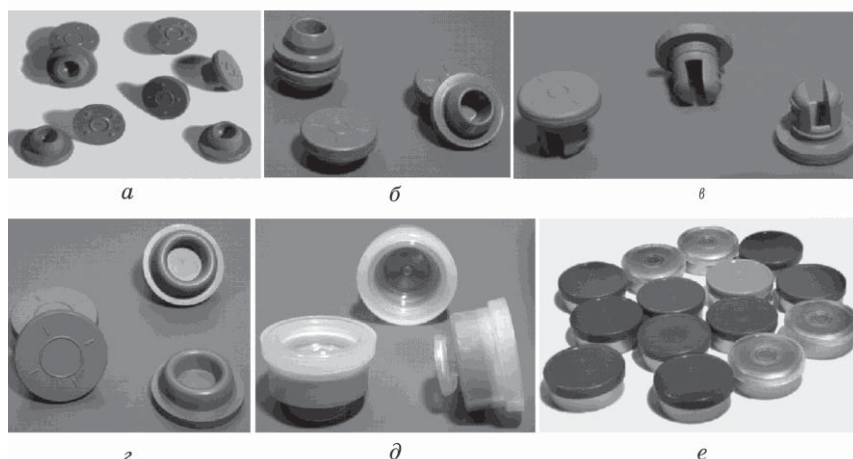


Рис.2.13. Загальний вигляд пробок і ковпачків:

а — пробка гумова «інсулінова» для закупорювання флаконів; *б* — пробка гумова для закупорювання флаконів загального призначення з гладкою шийкою; *в* — пробка для ліофілізації; *г* — пробка гумова діаметром 34 мм для інфузій у скляних контейнерах з гладкою шийкою; *д* — євроковпачок типу —pull-off”; *е* — ковпачок медичний алюмінієвий з контролем першого розкриття типу — flip-off”

2.3. ПАКУВАННЯ У ВТОРИННЕ І ГРУПОВЕ ПАКУВАННЯ

Вторинне пакування призначене для захисту цілісності первинних пакувань і для більш повних інформативних відомостей (наприклад, про способи застосування, дози ЛЗ тощо). Як вторинне пакування використовують картонні пачки, куди вміщують у первинному контурно-комірковому пакуванні таблетки, драже, капсули, флакони й ампули з ЛЗ, металеві і полімерні пробірки з таблетками, туби з мазями, пакетики з порошкоподібними ЛП тощо. Також ампули, карпули, шприц-ампули і флакон-крапельниці з ліками можуть бути упаковані в картонні коробки, полімерні пенали, контурну тару або фольгу з подальшим укладанням їх у транспортну тару відповідно до НД. Залежно від кількості і місткості споживчої тари ящики повинні мати перегородки, комірки або гнізда. Вторинне пакування здійснюють за допомогою автоматичних пакувальних машин продуктивністю до 6000 пак/год.

Групове пакування — спосіб пакування однакових пакувальних одиниць. Здійснюють його вручну або на автоматичних машинах у кінці технологічної лінії. Найбільшим є групове пакування у вигляді ящика з гофрокартону. Ящики надходять у магазин автомата у вигляді плоских заготовок, складених стопкою, збираються, заповнюються і закриваються, після чого подаються до пристрою заклеювання скотчем або клеєм, а далі — до етикетувального пристрою або принтера, який наносить етикетку по бічних сторонах, ближче до торця ящика. Це забезпечує ідентифікацію продукції по обидві сторони, незалежно від орієнтації на складі.

При невеликих обсягах продукції транспортну тару можна збирати і заповнювати в автоматичному режимі, але з ручними операціями заклеювання і етикетування. Один оператор, що працює вручну, може обробляти 15—20 ящиків за хвилину протягом зміни (залежно від маси продукту).

2.4. МАРКУВАННЯ ПАКОВАНЬ

Маркування — процес нанесення тексту, умовних позначень та малюнків на пакування.

Маркування — ідентифікаційна умовна позначка на кожному пакуванні з інформацією відповідно до вимог чинної НД.

Пакування з ЛЗ повинно мати чітке маркування з такою інформацією:

1. Країна-виробник.
2. Підприємство-виробник, його товарний знак, юридична адреса (іноді вказується телефон, факс). **Товарний знак підприємства** — це будь-яка назва, символ, рисунок або їх комбінація, що використовуються для позначення товарів виробника і відрізняють їх від товарів конкурентів. Право на товарний знак охороняється законом. Реєстрація товарного знака діє протягом 10 років.
3. Розробник ЛЗ (якщо він не збігається з виробником).
4. Назва препарату латинською і українською або російською мовами (для України). Латинська назва повинна мати дрібніший шрифт, ніж назва українською або російською мовами.
5. Склад препарату (вказуються концентрація діючих компонентів і всі допоміжні речовини), об'єм пакування, активність, дозування.
6. Призначення препарату (для ін'єкцій, зовнішнє тощо).
7. Номер реєстраційного посвідчення, що складається з літерного коду України «UA», за яким після похилої риски йдуть чотири цифри порядкового номера ЛЗ у Державному реєстрі, потім — по дві цифри позначень кожної нової ЛФ і кожного нового дозування конкретного ЛЗ.
8. Запобіжні написи («Стерильно», «Застосовувати за призначенням лікаря», «Препарат токсичний» і т. д.).
9. Номер серії, що складається з цифр, де чотири останні означають місяць і рік випуску цієї продукції, а попередні — виробничий номер.
10. Умови зберігання.
11. Термін придатності. У відомості про терміни придатності римськими цифрами позначається місяць, арабськими — рік.
12. Штрих-код.

Маркування має бути чітким і таким, щоб його важко було фальсифікувати. Вимоги до графічного оформлення маркування регламентуються НД.

Для ін'єкційних ЛЗ, коли не можна всю інформацію розмістити на ампулах, допускається мінімальна інформація в обсязі пунктів 4, 7, 8, 9, 11.

Згідно з Наказом МОЗ України штрих-код лікарського засобу має бути нанесений на вторинне пакування, а за відсутності останнього — на первинне пакування. Проте штрих-кодуванню не підлягають товари, на пакуванні яких неможливо провести цю процедуру через його малий розмір.

Штрихове кодування лікарських препаратів дозволяє організувати ефективний контроль за їх проходженням від підприємства-виробника до аптеки, ідентифікувати фальсифікований товар. Наводячи промінь сканера на штрих-код, нанесений на пакуванні ЛЗ, можна визначити його унікальний номер, за допомогою якого отримують інформацію, що міститься в супровідній документації або комп'ютерній базі (найменування, форму випуску, дозування, країну-виробника, реєстраційний статус, перелік серій ЛЗ, заборонених до реалізації та медичного застосування в Україні, і підстави такої заборони).

Штриховий код (ШК) — це послідовність темних і світлих смуг, що відображає певну інформацію в зручному для прочитування технічними засобами вигляді. Розрізняють лінійні і двовірні символи штрих-кодів.

Двовірні штрих-коди (QR-коди, Quick Response Code) використовують для кодування великого обсягу інформації (до кількох сторінок тексту). Розшифрування такого коду проводиться у двох вимірах (по горизонталі і по вертикалі) (рис. 2.14, а).



Рис. 2.14. Приклади двовірного (а) і лінійного (б) (із зазначенням структури коду EAN-13) штрих-кодів

Лінійними називаються штрих-коди, що читаються в одному напрямку (по горизонталі), які дозволяють кодувати невеликий обсяг інформації (до 20—30 символів, звичайно цифр) (рис. 2.14, б).

У європейських країнах та Україні для ідентифікації продукції застосовують систему EAN (European Article Numbering — Європейський артикул), у США і Канаді — нумерація UPC (Universal Product Code — Універсальний код продукції).

Штриховим кодом EAN є поєднання штрихів і пропусків різної ширини з набором цифр від 0 до 9 внизу. Найвужчий штрих або пропуск береться за одиницю товщини — модуль. Інші штрихи і пропуски складають

два або три модулі, тобто дві або три товщини найвужчого штриха чи пропуску. Кожна цифра коду EAN є поєднанням двох штрихів і двох пропусків. Існує кілька стандартів штрихових кодів, найбільш поширеним серед них є EAN-13, позначення якого складається з тринадцяти цифр.

У штриховому коді (див. рис. 2.14, б) *перші зліва три цифри* — це код країни, в якій у регіональному представництві асоціації GS 1 був зареєстрований і виданий цей код (наприклад, 460—469 — GS 1 Російська Федерація, 482 — GS 1 Україна і т. д.), тобто перші цифри не завжди позначають країну-виробника. Наприклад, якщо фірма у Великобританії, що виробляє ліки, запитує реєстраційний код для своєї продукції в «ДжіЕс 1 Україна», то вона може отримати «український» номер 482. Підприємство-виробник само визначає, до якої національної організації вступати. Про те, де вироблений препарат, має бути напис на пакованні, наприклад: виготовлено у Великобританії. *Наступні чотири цифри* у штриховому коді — код підприємства-виробника, наданий національною організацією, *ще п'ять цифр* — порядковий номер продукції всередині підприємства. *Остання цифра* — контрольна, яка використовується для перевірки правильності прочитування коду сканером. Після цифр може бути знак товару, виготовленого за ліцензією — «>».

Контрольна цифра достовірності товару розраховується за таким алгоритмом. Складають суму парних розрядів, помножену на 3, із сумою непарних розрядів (без контрольного числа). Контрольне число дорівнює різниці між остаточною сумою і найближчим до неї великим цілим числом, кратним 10.

Наприклад, для коду 4 8 2 3 0 0 2 2 0 7 7 0 С отримуємо:

сума парних розрядів $8 + 3 + 0 + 2 + 7 + 0 = 20$, $20 \cdot 3 = 60$;

сума непарних розрядів (без контрольного числа) $4 + 2 + 0 + 2 + 0 + 7 = 15$;

$60 + 15 = 75$, $80 - 75 = 5$. Таким чином, $C = 5$.

Якщо остаточна сума, кратна 10, то контрольна цифра дорівнює нулю.

Ознаками, за якими можна визначити підроблений товар, вважають: порушення правил місця нанесення ШК, неправильне контрольне число, погані колірне виконання чи якість друку, невідповідність перелікові кодів.

2.4.1. Сучасні технології маркування продукції

Сучасні стандарти оформлення продукції висувають високі вимоги до якості маркування, а технологічний розвиток забезпечує оптимізацію обліково-контрольних систем. У всьому світі витрачають значні фінанси на створення і впровадження дедалі досконаліших систем контролю якості продукції, ідентифікації товарів, логістики.

У зв'язку з цим виникає потреба в багаторівневому маркуванню товарів, що випускаються: від первинного пакування до палети (піддон, при-

значений для складування і транспортування пакованої продукції). Для кожного етапу цього процесу існує своє обладнання і метод маркування. Раніше з цією метою застосовували методи штампування, зарубки, тиснення (витискування). Деякі з них досі існують. Проте майже 20 років тому у світі з'явилися нові технології, які продовжують розвиватися.

Нині найбільш поширеними способами маркування є:

1. **Використання контактних кодувачів** (англ. contact coders). Спосіб простий: пакування рухається по конвеєру до вузла машини, який виконує роль штампувальника.

Напис на скляні ампули на деяких заводах наносять *фарбою глибокого друку* за допомогою офсетного штампу. Цей спосіб маркування ампул має певні вади. З підвищенням вологості повітря час висихання фарби зростає. Навесні та восени на цих стадіях виникають затримки, оскільки бракованих ампул стає більше. Їх перемивають, сушать і знову маркують, а це пов'язано з певними витратами праці і часу. Крім того, існують спроби фальсифікації препаратів, оскільки фарба глибокого друку легко змивається спиртом.

Більш вдалим методом маркування первинних пакувань слід вважати *наклеювання самоклеюних етикеток* за допомогою спеціальних автоматів продуктивністю близько 400—450 етикеток за хвилину, що обробляють різний формат етикеток (мінімальна висота — 10 мм, максимальна — 60 мм). Такі автомати випускаються різними фірмами Італії, Німеччини, Англії та ін.

Останнім часом нанесення маркування на полімерні контейнери здійснюють *методом рельєфного (гарячого) тиснення або витискання*, що гарантує високий ступінь захисту пакувань від можливих підробок.

2. **Краплеструминна технологія** (англ. ink-jet, або continuous ink-jet — CIJ). Розрізняють краплеструминні принтери малих знаків і принтери великих знаків (DOD-технологія).

За допомогою краплеструминних принтерів малих знаків наноситься коротка змінна інформація на будь-який матеріал: дата випуску, термін придатності, ідентифікаційні дані (номер серії, номер продукту, зокрема штрих-код) товарної одиниці.

Краплеструминна технологія малих знаків реалізується за таким принципом: безперервний чорнильний потік надходить у друкуючу головку, у ній знаходяться елементи, які розбивають його на окремі крапельки. На виході з друкуючої головки утворюється потік окремих крапель, які проходять через пластини, що відхиляють ці краплі. Коли подається команда на друк, краплі лягають на поверхню у вигляді певних літер або знаків. Усе це відбувається без контакту з пакуванням на відстані 10—50 мм.

Якщо команди на друк немає, то краплі знову повертаються до системи і циркулюють у принтері (звідси назва: англ. continuous — безперервний). Саме такий спосіб не дає чорнилу засохнути всередині пристрою (за вла-

стивостями воно швидко висихає), але чорнило миттєво сохне на поверхні пакування.

3. **Лазерне маркування** — найбільш перспективний спосіб. Ця технологія має багато переваг над краплеструминною: якість, швидкість, гнучкість, універсальність, але найголовніше серед них — відсутність витратних матеріалів; екологічна чистота. У лазерного зображення висока стійкість до дії температури і вологості, оскільки воно створюється в результаті зміни поверхні об'єкта, що маркується.

У лазерних принтерах для промислового маркування використовується лазер на основі газу CO_2 . Потужність лазера коливається від 5 до 200 Вт, яка і визначає можливості обладнання. Низьковатні лазери (5—30 Вт) орієнтовані на масове застосування, складають конкуренцію краплеструминним принтерам. Лазери більшої потужності конкурують на високошвидкісних виробничих лініях.



Рис. 2.15. Приклад нанесення двомірного коду на пакування лікарських препаратів

4. **Термо- і термотрансферний друк** використовує промислові принтери різного призначення: десктопи (для друкування невеликих етикеток), а також обладнання для виготовлення етикеток великого формату. Перевага способу в тому, що обсяг інформації обмежений лише розміром етикетки.

Термотрансферний друк — один з кращих способів нанесення штрих-коду на різні матеріали (папір, полімерну плівку тощо). При нанесенні штрих-коду для краплеструминного принтера дуже важливо, щоб поверхня була рівна, швидкість руху по конвеєру стала і не дуже висока. Крім того, не на кожний матеріал можна нанести штрих-код, оскільки багато матеріалів відблискують і код не зчитується сканером. Термоспособом друкують етикетки, які можуть бути наклеєні на потрібне місце, але термотрансферний спосіб передбачає, по можливості, плоску поверхню.

5. Шрифт Брайля. У всьому світі велика увага приділяється маркуванню фармацевтичної продукції, призначеної для людей з обмеженими можливостями. З 2010 року в Україні набув чинності закон, що зобов'язує виробників наносити на вторинне пакування ЛП маркування шрифтом Брайля. Виняток становлять препарати, які використовуються виключно фахівцями, або є офіційний дозвіл МОЗ України не маркувати окремі види продукції.

Шрифтом Брайля на споживчому пакуванні вказують назву ЛЗ, дозу діючої речовини і лікарську форму. В Європейському Союзі маркування ліків, які не мають вторинного пакування, здійснюється нанесенням шрифту Брайля на етикетку, що клеїться навколо флакона.

Шрифт Брайля — рельєфно-крапковий шрифт для сліпих, який розроблений французом Луї Брайлем. Для зображення літер і символів у шрифті Брайля використовуються шість крапок, розташованих у два стовпці, по три крапки в кожному, частина з яких опуклі (рис. 2.16).

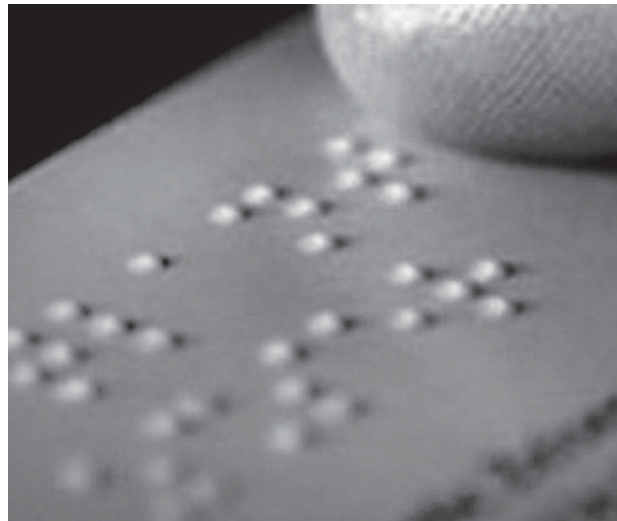


Рис. 2.16. Приклад шрифту Брайля на пакуванні

Головний спосіб нанесення шрифту Брайля на пакуванні — конгрев, або конгревне тиснення. Конгрев здійснюється шляхом затиску картону, на якому проводиться тиснення, у спеціальному пресі між матрицею і контрштампом, унаслідок чого утворюється опукле зображення. Матриця і контр-штамп мають містити необхідну комбінацію крапок.

Маркування групового пакування. Для групового пакування виробникові потрібне маркування, що дозволяє ідентифікувати цей товар у певному обсязі. Маркування наносять таким чином:

- ящики замовляють уже з друком (препринт);
- за допомогою термоетикетки (це найбільш поширений спосіб);
- застосовуючи краплеструминну технологію, що реалізовується в принтерах великих знаків.

Таке обладнання можна розділити на дві групи. В основі роботи першої групи лежить *технологія DOD* (англ. drop-on-demand). Технологія проста і дешева, але має обмежені можливості за інформативністю, оскільки друкує з дуже низькою роздільною здатністю. Тому основні елементи друку — літери і цифри. Для групового пакування підходять ящики із заздалегідь надрукованим маркуванням, а змінні дані в оперативному режимі додає DOD-принтер (рис. 2.17).

Інший спосіб заснований на так званій *п'єзотехнології* і кожен з великих отворів розділяється на ще кілька сопел, чим забезпечується вища роздільна здатність друку. Тому можна наносити більший обсяг інформації і якісніше. Таке обладнання високої роздільної здатності конкурує з термоспособом.



Рис. 2.17. DOD-принтер для нанесення найпростіших символів на транспортне пакування

При необхідності нанесення маркування на великі палети використовують або термоетикетки, або DOD-принтери.

2.5. НОВІ ВИДИ ПАКОВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Нових розробок у виробництві пакування для ЛЗ з'являється дедалі більше. При цьому розробники дбають насамперед про людей похилого віку і маленьких дітей. Пакування для ЛЗ має бути зрозумілим літній лю-

дині і не викликати складнощів під час приймання препарату. З іншого боку, якщо цей препарат випадково опиниться в руках дитини, то їй буде непросто розкрити «небезпечну коробочку». Дотримання цих двох, здавалося б, простих умов для виробників пакування створює утруднення. Адже, окрім цього, необхідно ще забезпечити захист продукту від підроблення.

Дедалі більшої популярності в ХХІ столітті набувають сучасні технології, що полегшують працю виробника і лікаря, поліпшують ефективність використання ЛЗ пацієнтом. До **таких технологій** належать:

1. Технологія **сканування штрих-коду** з пакування при купівлі ЛЗ за допомогою *смартфону* і швидке відображення на дисплеї меню з послугами. До переліку послуг входять отримання інформації через Інтернет, нагадування у вигляді SMS-повідомлення про необхідність приймання чергової дози ліків. Система складається з програмного забезпечення для *смартфону* (для зчитування штрих-кодів) і веб-сервер-платформи. Якщо у користувача немає технічно оснащеного телефону, то штрих-код може бути введений вручну.

2. Технологія **розпізнавання мови**, що дозволяє вимовляти штрих-код у мобільний телефон. Це дуже корисно для літніх людей, в яких можуть виникати проблеми з фокусуванням камери телефону.

3. Система **радіочастотної ідентифікації** (РЧІ, англ. *Radio-frequency identification* — RFID), що включає мікрочип з антеною, є альтернативою штрих-кодам і відкриває нові можливості. На відміну від штрих-кодування, для прочитування інформації з радіоідентифікаційних міток безпосереднього контакту зі сканером не потрібно, тому замість ручного сканування товарів з'явилася можливість сканувати сотні міток за секунду. А кожна мітка несе в собі інформацію про продукт і дозволяє відстежувати його, наприклад на складі або в торговому залі, у діапазоні кількох метрів. Технологія RFID розроблена для скорочення фінансових витрат, часу доставки товару і його складування, а також як ефективний метод боротьби з фальсифікаторами. Мітка відключається в той момент, коли продукт проходить розрахункову касу, оскільки можливості сканування на відстані можуть розглядатися як порушення права конфіденційності для пацієнта.

4. Більше половини ЛЗ з тривалим терміном споживання люди приймають, порушуючи розпорядження лікаря, що призводить до погіршення їхнього фізичного стану. Тому компанія «Еурак» (Швеція) розробила **технологію монтування міні-комп'ютерів** у стандартне пакування, що здійснюють контроль за кожним прийомом ліків, нагадують про необхідність прийому, систематизують інформацію про стан здоров'я пацієнта і проводять необхідну діагностику. Це перший у світі одноразовий

комп'ютер, основними складовими якого є мікроелектроніка і картон. Система являє собою електронний модуль з 32 кБ пам'яті в сукупності з датчиками, що надруковані на папері спеціальними провідними фарбами. Нова технологія дешевша у виготовленні за систему радіочастотної ідентифікації, оскільки робота інтелектуального фармацевтичного пакування IPR (*англ.* Intelligent Pharmaceutical Packaging) здійснюється шляхом нанесення провідних фарб на графітовій основі в поєднанні з фарбами на мідній та срібній основах (що використовуються в RFID) за допомогою простого трафаретного верстата. Вартість виготовлення зчитувача для такого пакування нижча в 10—20 разів. Сторонні особи не можуть порушити конфіденційність пацієнта на відстані, оскільки, щоб прочитати дані з IPR, пакування ЛЗ має бути розташоване поряд зі сканером.

Пакування IPR виглядає як звичайне блістерне пакування в картонній оболонці, але має можливість реєструвати час приймання лікарського препарату кожного разу, коли порушується цілісність оболонки (рис. 2.18). Дані зберігаються завдяки мікроелектронному сенсору, інтегрованому в картон, і можуть бути зчитані лікарем хворого за допомогою сканера, підключеного до ПК.

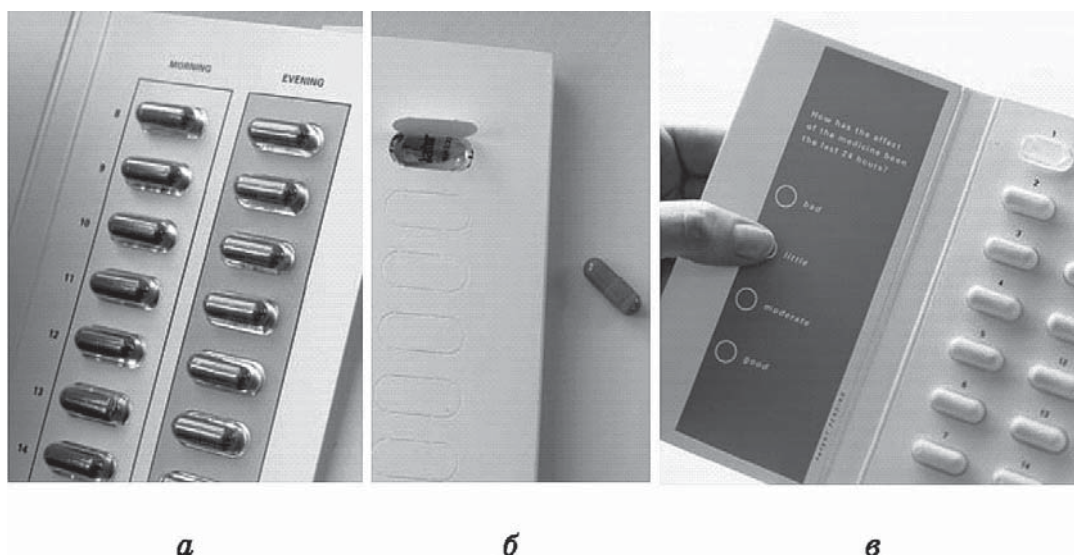


Рис. 2.18. Пакування IPR:

а — капсули в комірках, розташованих на окремих смугах, для ранкового і вечірнього приймання; *б* — порушення цілісності оболонки пакування викликає сигнал для електронної фіксації часу приймання капсули; *в* — опитувальний лист пацієнта

Для того ж, мікроелектроніка в пакуванні має п'єзоелектричний датчик, що генерує нагадування про час приймання чергової дози. Пакування допомагає уникати випадкового передозування препарату. Технологія, що базується на провідних фарбах, дозволяє помістити в пакування опиту-

вальний лист пацієнта, який активізується після кожного приймання ЛЗ, а відповіді здійснюються натисненням відповідних кнопок.

У пакування ІРР імплантовано датчик температури, що сповіщає про можливе погіршення дії препарату, якщо умови його зберігання не виконуються. ІРР можна адаптувати до будь-яких блістерних пакувань для таблеток, до ампул тощо. У інших нових пакуваннях використано різні спеціальні фарби, що невидимі в звичайних умовах і проявляються лише під дією критичних для препаратів температур.

З метою поліпшення пакування передбачається створення нових конструкцій, застосування нових матеріалів та вдосконалення технології виготовлення і пакування, особливо для захисту ЛП від фальсифікації.

2.6. ПРОБЛЕМА ФАЛЬСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Останнім часом виробники фармацевтичної продукції занепокоєні проблемою фальсифікації лікарських засобів (ФЛЗ). Вони порушують питання щодо виявлення фальсифікатів і боротьби з ФЛЗ, які вже сягають 15 % вітчизняного ринку. За даними ВООЗ обсяг світової торгівлі ФЛЗ досягає 20 мільярдів доларів США, або складає приблизно 7 % від усього фармацевтичного ринку. ФЛЗ найбільш поширені в тих країнах, де немає належного контролю з боку держави за виробництвом, увезенням, розповсюдженням, постачанням і реалізацією ЛЗ.

На фармацевтичному ринку України сьогодні зустрічаються фальсифіковані і субстандартні препарати. ВООЗ дає таке визначення: «**Фальсифікованим (контрафактним) ЛЗ** є продукт, навмисно і протиправно забезпечений етикеткою, що невірно вказує достовірність препарату і/або виробника. Фальсифікації можуть піддаватися як оригінальні, так і відтворювані ЛЗ. Контрафактні продукти можуть включати препарати, що містять інгредієнти, відповідні етикетці; що містять інгредієнти, не відповідні етикетці; що не містять активних інгредієнтів; з недостатнім вмістом інгредієнтів або у фальсифікованому пакуванні».

Субстандартні ЛЗ — це препарати, виготовлені легальним виробником з правильним маркуванням, але які під час виробництва, транспортування, зберігання втратили відповідність вимогам НД.

За умов, що склалися в Україні, і на підставі рекомендацій ВООЗ Кабінетом Міністрів України була прийнята національна програма боротьби з виробництвом, імпортом, розподілом і реалізацією ФЛЗ.

Одним із шляхів вирішення проблеми фальсифікації ліків є застосування спеціальних захисних засобів у дизайні пакування. Існуючі способи захисту фармацевтичної продукції від підробок умовно поділяють на кілька категорій.

1. Використання ТЕ-пристроїв. Нині все більше пакувань ЛП забезпечуються пристроями, які дозволяють визначити цілісність пакування і роблять очевидним несанкціонований доступ (ТЕ-пристрій). ТЕ-пакування може мати один або кілька бар'єрів, які вказують на те, що пакування було порушене. Пакування може мати спеціальну конструкцію, що перешкоджатиме відкриванню і яку неможливо відтворити за допомогою широкодоступних матеріалів і технологій. Засоби ТЕ-захисту розміщують на первинному або вторинному пакуванні чи в будь-якій їх комбінації та супроводжують друкованою вказівкою, що привертає увагу до властивостей певного засобу захисту.

Для закріплення кришок на пляшках, флаконах і банках використовують «поясочки» з термоусадкової плівки, які контролюють розкриття контейнеру. Іншим засобом є термоплавка або клейова етикетка, що закриває кришку і прикріплена до неї та до стінки тари. При повороті кришки кріплення порушується (етикетка може мати перфорований відривний язичок на межі з'єднання кришки і контейнера). Картонні пачки і коробки теж можуть бути такими, що при їх відкриванні необоротно розривається етикетка або клапан.

З'являються також пакування із захистом від несанкціонованого відкривання дітьми (CR) — наприклад з особливими засобами закупорювання, що незрозумілі дітям, але дозволяють легко відкрити їх дорослим. Хоча це створює проблеми для людей похилого віку, вони залишають кришки такої тари відкритими або переносять ліки в іншу тару.

Для підвищення рівня захищеності контурних пакувань і пломбувальних кришок для полімерних банок компанія «Хологрейт» (Росія) використовує захисний голографічний елемент, виконаний у вигляді смуги безпосередньо на поверхні фольги.

2. Використання ідентифікаційних захисних стикерів і голограм. Використання голограми — один з ідеальних способів припинення кримінальних спроб обману, фальсифікації, підробки документів. Індивідуальний для кожного продукту рисунок голограми неможливо відтворити звичайними способами. До переваг голограм та голографічних стикерів відноситься простота нанесення на пакування, можливість візуального контролю несанкціонованого доступу до вмісту, оскільки така голограма відіграє роль пломби, що руйнується при спробі переклеювання. Крім того, введення в структуру голограми прихованих зображень, що візуалізуються лише за допомогою спеціального портативного пристрою ідентифікації, або включення в зображення буквено-цифрової нумерації дає можливість простежувати рух продукції на ринку і стає додатковим елементом захисту.

3. Використання кількох ступенів захисту і сучасних технологій. В останні роки набувають популярності технології, що дозволяють відстежувати обіг лікарських засобів за допомогою комп'ютерних систем.

Радіочастотна ідентифікація — сучасна технологія, яка дозволяє автоматично збирати інформацію про різні товари, їхні властивості, кількість, терміни придатності, місцезнаходження на будь-якому етапі їх просування від виробника до споживача, а також вести часовий облік подій з їх участю і отримувати інформацію про здійснення товарної операції швидко і з мінімальною кількістю помилок. Значною перевагою такої системи є те, що вона може автоматично формувати запити на поповнення або оновлення асортименту ЛЗ.

З метою захисту від підробок у пакуванні з ЛЗ розміщують захищену спеціальним чином радіомітку, яка несе інформацію про виробника ЛЗ і продукт. Сканування всіх пакувань під час надходження товару в аптечну мережу дозволяє виявити пакування фальсифікованих ЛЗ, в яких або відсутня RFID-мітка, або інформація про виробника недостовірна. Підробка міток (тегів) виявляється системою, яка використовується для прочитування тегу, достовірність якого перевіряється за допомогою різноманітних процедур аутентифікації. Оскільки радіочастотні пристрої дозволяють скорочувати витрати на управління інвентаризацією, клієнти отримують товари за нижчими цінами.

Однак технології захисту від фальсифікації ЛЗ, що з'явилися за останній час, не є досконалими. Інструменти для відкритої перевірки, включаючи голограми або чорнило з кольорами, що переливаються, відносно дешеві, але можуть бути підроблені. Приховані інструменти, такі як невидимий друк або цифрові водяні знаки — дорожчі й вимагають спеціальних пристроїв контролю. Хімічні та біологічні ярлики, що вмонтовуються в пакування ліків, безпечніші від копіювання, але коштують значно дорожче і не додають упевненості споживачам. Технології штрих-коду і РЧІ вимагають дорогої технічної інфраструктури, але й вона не повністю захищена від «злому». Отже, технології слід комбінувати з іншими заходами, включаючи жорстке законодавство проти фальсифікації.

Узагальнюючи викладене, слід зазначити, що проблема протистояння фальсифікованим лікарським засобам і нині залишається дуже важливою та складною для вирішення як в Україні, так і в усьому світі. Реалізація розглянутих заходів може забезпечити державні і приватні організації, а також споживачів фармацевтичної продукції — хворих людей від величезної шкоди, яку завдають фальсифіковані лікарські засоби.

Таблетки. Гранули. Драже. Пелети. Льодяники. Гумки жувальні медичні. Плитки

Таблетки (*Tabulettae*, від лат. *tabula* — дошка, *tabelae* — дощечка, плитка) — ТЛФ, що містить одну дозу однієї або кількох діючих речовин, отримана пресуванням певного об'єму частинок. Більшість таблеток призначена для приймання всередину. Деякі таблетки ковтають цілими, деякі — попередньо розжовують, інші ж розчиняють або диспергують у воді перед вживанням або залишають у роті, де діюча речовина вивільняється.

Ще в «Каноні лікарської науки» Абу Алі ібн Сіні згадувалися такі ЛФ, як коржики (є прообразом сучасних таблеток), які залежно від призначення і дозування ділили на *дозовані* форми для безпосереднього застосування і *недозовані* для зберігання і подальшого застосування.

Перші відомості про таблетки з'явилися в середині XIX століття. У 1844 році в Англії Брокедон отримав патент на приготування таблеток калій гідрокарбонату методом пресування. У 1846—1897 роках виробництво таблеток було розпочате в США, Франції, Швейцарії. У 1872 році в Німеччині виготовлення таблеток вперше запропонував Розенталь. У 1901 році вперше таблетки як дозована ЛФ включені у Шведську фармакопею.

Таблетки, що випускаються фармацевтичною промисловістю, складають значну частину серед ГЛЗ. Промислове виробництво таблеток у всьому світі постійно зростає.

3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ ТАБЛЕТОК

Таблетки як лікарська форма набули широкого розповсюдження в усьому світі, завдяки таким **позитивним якостям**:

- належний рівень механізації на основних стадіях і операціях, що забезпечує високу продуктивність, чистоту і гігієнічність виробництва;
- точність дозування лікарських речовин, що вводяться в таблетки;
- портативність таблеток, що забезпечує зручність їх застосування, зберігання і транспортування;
- тривала стабільність лікарських речовин у спресованому стані;
- можливість нанесення оболонки для захисту нестійких речовин;
- можливість маскування неприємних органолептичних властивостей (смак, запах, забарвлення), що досягається нанесенням покриттів;
- поєднання ЛР, несумісних за фізико-хімічними властивостями в інших лікарських формах;
- локалізація дії лікарської речовини в певному відділі ШКТ нанесенням оболонки, розчинних у кислому або лужному середовищі;
- пролонгація дії АФІ (шляхом нанесення певних покриттів, використання спеціальної технології та складу таблеток-ядер);

— регулювання послідовного всмоктування кількох ЛР із таблетки за певні проміжки часу (багатошарові таблетки);

— запобігання помилок при прийманні ліків — завдяки нанесенню на поверхні таблеток відповідних написів.

Однак таблетки мають і деякі **недоліки**: дія ЛР у таблетках розвивається відносно повільно; при зберіганні вони можуть цементуватися, при цьому збільшується час розпадання; до складу таблеток можуть входити допоміжні речовини, що не мають терапевтичної цінності, а іноді спричиняють деякі побічні явища (наприклад, тальк подразнює слизову оболонку шлунка); окремі ЛР утворюють у зоні розчинення висококонцентровані розчини, які можуть викликати сильне подразнення слизових оболонок; таблетки неможливо ввести хворому при блюванні і неприємному стані; не всі хворі, особливо діти, можуть вільно проковтнути таблетки.

Таблетки класифікують за різними ознаками:

- за складом: *прості* (однокомпонентні) і *складні* (багатокомпонентні);
- структурою будови: *одношарові*, *багатошарові* (не менше двох шарів) і *каркасні*, *без оболонки (покриття)* або *покриті оболонкою*;
- формою: *круглі*, *овальні*, *довгасті*, *багатокутні*, *специфічної форми*;
- призначенням і способом застосування.

Одношарові таблетки складаються з пресованої суміші ЛР і допоміжних речовин і однорідні у всьому об'ємі ЛФ. У багатошарових таблетках ЛР розташовуються пошарово. При застосуванні в багатошарових таблетках хімічно несумісних речовин забезпечується мінімальна їх взаємодія.

Розмір таблеток коливається від 4 до 25 мм у діаметрі. Таблетки діаметром понад 25 мм називаються **брикетами**. Найбільш поширеними є таблетки діаметром від 4 до 12 мм. Таблетки діаметром більше 9 мм мають одну або дві риски, нанесені перпендикулярно одна до одної, що дозволяють розділити таблетку на дві або чотири частини і таким чином варіювати дозування АФІ. Маса таблеток переважно складає 0,05—0,8 г, що визначається дозуванням лікарської речовини та кількістю допоміжних речовин в їх складі.

Форми таблеток, що випускаються фармацевтичною промисловістю, найрізноманітніші. Найбільш поширеною є плоскоциліндрична форма з фаскою (поверхнею, утвореною сколом ребра таблетки) і двоопукла форма, зручна для ковтання. Крім того, прес-інструмент для виробництва таблеток таких форм дуже простий, тому не викликає особливих утруднень під час його установки на таблеткові машини. Плоскоциліндрична без фаски форма таблеток для виробництва не рекомендується, оскільки при фасуванні і транспортуванні руйнуються гострі краї таблеток, унаслідок чого втрачається їх товарний вигляд.

Таблетки повинні мати правильну форму, бути цілими, без вищерблених країв, їх поверхня має бути гладкою і однорідною, а самі таблетки достатньо міцними і не кришитися. Геометрична форма і розміри таблеток визначаються стандартом. За кордоном вибір форм таблеток набагато

більший (табл. 4.1). Плоскоциліндричні таблетки випускаються з діаметром від 4,0 до 20,0 мм; двоопуклі таблетки без покриття — від 4,0 до 13,0 мм, таблетки з покриттям — від 5,0 до 10,0 мм. Діаметр таблеток визначається їхньою масою. Висота плоскоциліндричних таблеток повинна бути в межах 30—40 % від діаметра. Таблетки довгастої форми мають назву «*каплети*». Специфічна форма таблеток обумовлена способом застосування препарату або його фармакологічною дією.

Деякі таблетки мають на поверхні написи з назвою препарату, які наносять у вигляді увігнутих відбитків, оскільки опуклі букви на торці таблеток швидко стираються і руйнуються.

Таблиця 3.1

Форми таблеток

						
						
1	2	3	4	5	6	7
						
						
8	9	10	11	12	13	14
						
						
15	16	17	18	19	20	21
						
						
22	23	24	25	26	27	28
						
						
29	30	31	32	33	34	35
						
						
36	37	38	39	40		

Умовні позначки до табл. 3.1:

- 1 — плоскоциліндрична, проста;
- 2 — плоскоциліндрична з поглибленою панеллю;
- 3 — плоскоциліндрична з поглибленими центрами;
- 4 — плоскоциліндрична з вирізаним центром;
- 5 — плоскоциліндрична з фаскою;
- 6 — плоскоциліндрична з фаскою і поглибленими центрами;
- 7 — плоскоциліндрична з фаскою і вирізаним центром;
- 8 — плоскоциліндрична з посиленою фаскою;
- 9 — плоскоциліндрична з фаскою й однією рисою;
- 10 — плоскоциліндрична з посиленою фаскою і однією рисою;
- 11 — плоскоциліндрична з фаскою і двома рисками;
- 12 — плоскоциліндрична з посиленою фаскою і двома рисками;
- 13 — плоскоциліндрична з дрібною сферою;
- 14 — плоскоциліндрична з нормальною сферою;
- 15 — плоскоциліндрична з глибокою сферою;
- 16 — плоскоциліндрична кулеподібна;
- 17 — кругла з нормальною сферою і одною рисою типу «А»;
- 18 — кругла з нормальною сферою і двома рисками типу «А»;
- 19 — дражеподібна проста;
- 20 — кругла з фаскою і сферою;
- 21 — кругла з поглибленими центрами;
- 22 — кругла плоска з обідком;
- 23 — кругла з обідком і вирізаним центром;
- 24 — кругла з нормальною сферою і написом;
- 25 — сферична еліпсоїдна;
- 26 — сферична овальна;
- 27 — сферична мигдалеподібна;
- 28 — сферична капсулоподібна;
- 29 — сферична капсулоподібна з товарним знаком;
- 30 — сферична кулеподібна;
- 31 — плоска прямокутна із заокругленими кутами;
- 32 — плоска прямокутна з ромбоподібними кутами;
- 33 — плоска квадратна із заокругленими кутами;
- 34 — плоска квадратна з ромбоподібними кутами;
- 35 — сферична ромбоподібна;
- 36 — сферична трикутна;
- 37 — плоска п'ятикутна;
- 38 — плоска шестикутна;
- 39 — плоска восьмикутна;
- 40 — плоска серцеподібна

ДФУ *таблетки* для приймання всередину класифікують як:

- таблетки без оболонки;
- таблетки, вкриті оболонкою;
- таблетки «шипучі»;
- таблетки розчинні;
- таблетки дисперговані;
- таблетки кишково-розчинні;
- таблетки з модифікованим вивільненням;
- таблетки для застосування в ротовій порожнині (оромукозальні);
- оральні ліофілізати.

Таблетки «шипучі» — таблетки без оболонки, основну масу яких складають кислоти і карбонати або гідрокарбонати, що швидко реагують у присутності води з виділенням вуглекислого газу. Таблетки «шипучі», розчинні і дисперговані, призначені для розчинення або диспергування у воді до утворення відповідно розчину або однорідної суспензії перед прийманням.

Таблетки з модифікованим вивільненням — таблетки з оболонкою або без неї, що містять спеціальні допоміжні речовини або отримані способами, які передбачають регулювання швидкості, місця або часу вивільнення діючих речовин. До них належать таблетки з пролонгованим, відтермінованим і пульсуючим вивільненням.

У назвах таблетованих препаратів пролонгованої дії можуть застосовуватися терміни «*ретард*», «*депо*», що означають вивільнення ЛР зі зниженою швидкістю. Випускаються також таблетки «*rapid – ретард*», з яких одна частина діючої речовини вивільняється швидко, а інша — повільно.

Залежно від дозування ЛР виділяють таблетки «*мітте*», «*семі*» і «*форте*» — таблетки, відповідно, з мінімальним, середнім і високим дозуванням та мінімально, середньо і сильно вираженою дією лікарської речовини.

Випускають *таблетки жувальні*, що швидко розпадаються при розжовуванні на однорідні частини, наповнювачами яких є маніт, сорбіт, лактоза, декстроза, мальтоза, глюкоза або ксиліт з додаванням барвників і ароматизаторів. Жувальні таблетки великих розмірів особливо доцільно призначати дітям і дорослим, які мають труднощі з проковтуванням твердих лікарських форм.

До недавнього часу, крім пресованих на таблеткових машинах таблеток, одержували *формовані (тритураційні)* таблетки, які формували на спеціальних машинах з пластичної маси, зволоженої етанолом (40—95 %-вим), шляхом втирання її в перфоровані пластини з подальшим виштовхуванням втертої маси системою пуансонів і сушінням. Формовані таблетки масою до 0,05 г містили невеликі дози лікарських речовин і ро-

зріджувачів (лактози, сахарози, глюкози, крохмалю). В ХХІ сторіччі, у зв'язку з удосконаленням конструкцій таблеткових машин, **формовані таблетки не випускаються!** Розроблена нова технологія одержання таблеток без пресування, так званих «оральних ліофілізатів», шляхом розділення на окремі дози, заморожування і висушування розчинів або суспензій ЛР. Оральні ліофілізати призначені для поміщення в ротову порожнину, розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

3.2. ВЛАСТИВОСТІ ПОРОШКОПОДІБНИХ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

Властивості вихідних лікарських речовин багато в чому визначають раціональний спосіб одержання таблеток. Як вихідні матеріали застосовують сипкі речовини у вигляді порошкоподібних (розмір частинок 0,2 мм) або гранульованих (розмір частинок від 0,2 до 3 мм) форм, які мають такі властивості:

1. **фізичні** — густина, форма, розмір і характер поверхні частинок, питома поверхня частинок, сили адгезії (злипання на поверхні) і когезії (злипання частинок усередині тіла), поверхнева активність, температура плавлення і т. ін.;

2. **хімічні** — розчинність, реакційна здатність тощо;

3. **технологічні** (фармако-технологічні) — насипний об'єм і насипна щільність до усадки, здатність до усадки, об'єм і щільність після усадки, ступінь ущільнення, сипкість, вологість, фракційний склад, дисперсність, пористість, спресовуваність та ін.;

4. **структурно-механічні** — пластичність, міцність, пружність, в'язкість кристалічних ґраток тощо.

Ці властивості часто розділяють на дві великі групи: фізико-хімічні і технологічні.

3.2.1. Фізико-хімічні властивості

Форма і розмір частинок. Порошкоподібні лікарські субстанції є грубодисперсними системами і мають частинки різних форм і розмірів. Більшість з них є кристалічними системами; аморфний стан зустрічається рідше.

У багатьох АФІ частинки *анізодіаметричні* (несиметричні, різноосьові). Вони можуть бути подовженої форми, коли довжина значно перевищує поперечні розміри (палички, голки і т. ін.), або пластинчастими, коли довжина і ширина значно більші за товщину (пластинки, лусочки, таблички, листочки тощо). Менша частина порошкоподібних речовин має частинки *ізодіаметричні* (симетричні, рівноосьові) — це кулясті утворення, багатогранники і т. ін.

Форма і розмір частинок порошків залежать: у кристалічних речовин — від структури кристалічних ґраток та умов росту частинок в процесі кристалізації, у здрібнених рослинних матеріалів — від анатомо-морфологічних особливостей подрібнених органів рослин і типу подрібнювальної машини.

Розмір частинок порошків визначають за їх довжиною і шириною, які вимірюють за допомогою мікроскопа, оснащеного мікрометричною сіткою, при збільшенні в 400 або 600 разів.

Форму частинок встановлюють за відношенням середньої довжини частинок до середньої ширини. При цьому методі частинки умовно розподіляють на три основні види: *видовжені* — відношення довжини до ширини — більш ніж 3 : 1; *пластинчасті* — довжина перевищує ширину і товщину, але не більш як у 3 рази; *рівноосьові* — мають кулясту, багатогранну форму, близьку до ізодіаметричної.

Існує шість кристалічних систем: кубічна, гексагональна, тетрагональна, ромбічна, моноклінічна, триклінічна. Найбільшу кількість серед кристалічних продуктів складають речовини: моноклінічної системи — близько 40 %, кубічної — 10, гексагональної — 7, тетрагональної — 5, ромбічної — 28, триклінічної — 10 %. Відомо, що лише речовини, які належать до кубічної системи (натрій хлорид, калій бромід), пресуються в таблетки безпосередньо, тобто прямим пресуванням, без грануляції та допоміжних речовин.

Звичайно порошки, що мають форму частинок у вигляді паличок, характеризуються дрібнодисперсністю, добрим ущільненням і достатньою пористістю (анальгін, норсульфазол, акрихін і т. ін.).

Порошки з рівноосьовою формою частинок — грубодисперсні, з незначним ступенем ущільнення, малою пористістю (лактоза, гексаметилентетрамін, салол). Чим складніша поверхня частинок порошку, тим більша зчіплюваність і менша плинність, і навпаки.

Фізичні властивості порошків визначаються питомою і контактною поверхнею і дійсною щільністю.

Питома поверхня — сумарна поверхня, яку займає порошкоподібна речовина, а **контактна поверхня** — поверхня, яка утворюється при зіткненні між собою частинок порошку.

Дійсна щільність порошку визначається відношенням маси препарату до його об'єму при нульовій пористості порошку. Як порівняння використовують будь-яку рідину, що змочує, але не розчиняє порошок. Визначення проводять за допомогою волюметра (пікнометра — для порошкоподібних твердих речовин).

Для таблетування важливе значення мають також **хімічні властивості** вихідних речовин, такі як розчинність, змочуваність, гігроскопічність і наявність кристалізаційної води.

Змочуваність. Під змочуваністю порошкоподібних ЛР розуміють їхню здатність взаємодіяти з різними рідинами (ліофільність) і насамперед із водою (гідрофільність). На поверхні твердих частинок лікарських субстанцій міститься та чи інша кількість гідрофільних груп ($-\text{OH}$, $-\text{COOH}$ і т. ін.) або кисневих атомів, що є структурними елементами їхніх кристалічних ґраток, тому змочуваність поверхні порошків має різну величину залежно від інтенсивності взаємодії міжмолекулярних сил. Гідрофобні (незмочувані водою) речовини можуть добре змочуватися іншими рідинами — наприклад органічними розчинниками.

Ліофільність порошкоподібних речовин, що підлягають таблетуванню, визначається коефіцієнтом фільності, що являє собою відношення питомої теплоти змочування полярною рідиною (вода) до питомої теплоти змочування неполярною рідиною. Відомо, що утворення на поверхні твердої частинки мономолекулярного шару рідини, яка змочує, завжди супроводжується виділенням так званої теплоти змочування. Практичне значення змочуваності полягає в тому, що в таблетку, отриману пресуванням добре змочуваних водою речовин, легко проникає вода, що прискорює розпадання таблетки.

Гігроскопічність. Якщо пружність парів в повітрі більша за їхню пружність на поверхні твердих частинок, тоді порошкоподібна маса, підготовлена до таблетування, почне вбирати пару з повітря і розпливатися в поглиненій воді. Кінетику вологопоглинання визначають масовим методом у нормальних умовах, в екстремальних (100%-ва відносна вологість) або ж у кліматичній камері. Якщо субстанція дуже гігроскопічна, то це зумовлює застосування допоміжних речовин — вологорегуляторів.

Кристалізаційна вода. Молекули кристалізаційної води визначають механічні (міцність, пластичність) і термічні (залежність від температури повітряного середовища) властивості кристала і суттєво впливають на поведінку кристала під тиском. Явище збільшення міцності таблеток при зберіганні («цементациї») також тісно пов'язане з наявністю кристалізаційної води в таблетованих субстанціях.

Електричні властивості. Явище електризації порошкоподібних ЛР під час їх обробки і пресування дає підстави зробити висновок, що, розглядаючи природу зв'язку частинок у таблетках, окрім деформаційних, необхідно брати до уваги також діелектричні характеристики. При механічній дії до поляризації будуть схильні всі асиметричні кристали, що містять полярні групи у своїй структурі або в адсорбційній водяній плівці. Для неполярних речовин утворення поверхневих зарядів неможливе.

3.2.2. Технологічні властивості

Технологічні властивості порошкоподібних ЛР залежать від їхніх фізико-хімічних властивостей.

Фракційний (гранулометричний) склад, або відсотковий розподіл частинок порошку за розмірами, впливає на ступінь його сипкості, а отже на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування ЛР, а також на якісні характеристики таблеток (зовнішній вигляд, розпадання, міцність тощо).

Найбільш швидким і зручним методом визначення дисперсності є ситовий аналіз. Техніка цього аналізу полягає в тому, що 100,0 г досліджуваного порошку просівають через набір сит (діаметр отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 і 0,1 мм). Наважку матеріалу поміщають на сито з найбільшими отворами (верхнє) і весь комплект сит струшують (вручну або на віброустановці) протягом 5 хв, а потім визначають масу кожної фракції та її відсотковий вміст.

Дослідження фракційного складу фармацевтичних порошків, що підлягають таблетуванню, показали, що більшість з них містить у переважній кількості дрібну фракцію (менше 0,2 мм) і тому мають погану сипкість. Вони погано дозуються за об'ємом на таблеткових машинах, таблетки утворюються неоднаковими за масою і міцністю. Фракційний склад порошків можна змінити за допомогою спрямованого гранулювання, що дозволяє отримати певну кількість великих фракцій.

Важливим є визначення таких об'ємних показників порошків, як насипний об'єм, насипна щільність до усадки, здатність до усадки, об'єм і щільність після усадки, відносна щільність і пористість.

Насипний об'єм (об'єм до усадки) — об'єм 100,0 г порошку, насипаного без ущільнення. **Насипна щільність** (щільність до усадки) — маса одиниці об'єму вільно насипаного порошку. Залежить від щільності і вологості речовини, форми і розміру частинок, їх укладання. За значенням насипної щільності можна прогнозувати характер застосовуваних допоміжних речовин і об'єм матричного каналу таблеткових машин, оскільки дозування мас (порошків і гранул) таблеток в них здійснюється за об'ємом. Лікарські порошки, як правило, легкі, похибка вимірювання їх насипного об'єму вища, ніж у важких сипких матеріалів. Тому визначають також об'єм і щільність порошків після усадки під час механічного струшування. Різниця насипного об'єму сипкого матеріалу і об'єму після усадки показує **здатність матеріалу до усадки**. Визначення таких показників проводять на приладі, який складається: з градуйованого циліндра місткістю 250 мл із ціною поділки 2 мл, що встановлюється на спеціальну підставку, і струшувального пристрою, що забезпечує 250 ± 15 зіскоків

циліндра за хвилину з висоти $3 \pm 0,2$ мм. Методика визначення цих показників наведена у ДФУ (ДФУ, п. 2.9.34).

Насипну щільність ρ_n , г/мл, і щільність після усадки ρ_{yc} , г/мл, розраховують за формулою

$$\rho_{n(yc)} = \frac{m}{V_{0(125Q2500)}}, \quad (3.1)$$

де m — маса наважки сипкого матеріалу, г.

Залежно від щільності після усадки розрізняють порошки таким чином:

- $\rho_n > 2000$ кг/м³ — дуже важкі;
- $2000 > \rho_n > 1100$ кг/м³ — важкі;
- $1100 > \rho_n > 600$ кг/м³ — середні;
- $\rho_n < 600$ кг/м³ — легкі.

Визначення насипної щільності і щільності після усадки можна проводити також згідно з ДФУ іншими методами, за допомогою волюметра і посудини з неіржавіючої сталі місткістю 100 мл.

Відносна щільність τ — відношення щільності після усадки ρ_{yc} до дійсної щільності ρ :

$$\tau = \frac{\rho_{yc}}{\rho} \cdot 100. \quad (3.2)$$

Пористість — об'єм вільного простору (пор, порожнин) між частинками порошку. Пористість Π визначається, виходячи із значень щільності після усадки і дійсної щільності:

$$\Pi = \left(1 - \frac{\rho_{yc}}{\rho}\right) \cdot 100 \text{ або } \Pi = 100 - \tau. \quad (3.3)$$

Від цих об'ємних характеристик залежить здатність порошку до стиснення під тиском.

Коефіцієнт ущільнення (стиснення) — відношення висоти порошку в матриці H_1 до висоти отриманої таблетки H_2 :

$$K_{сж} = \frac{H_1}{H_2}. \quad (3.4)$$

Визначення проводять за допомогою матриці. Матричний канал заповнюють порошком і пресують при тискові 120 МПа. Отриману таблетку виштовхують пуансоном і заміряють висоту.

На здатність порошкоподібних препаратів до стиснення впливають форма частинок, здатність останніх до переміщення і деформації від дії тиску. Коефіцієнт ущільнення є істотним технологічним чинником; зокрема чим він вищий, тим більше часу витрачається на пресування. При

цьому витрачається більше зусиль і на виштовхування таблетки з глибини матричного каналу.

При таблетуванні найважливішими технологічними властивостями є плинність, спресовуваність і ковзання, що дозволяє легко виштовхувати таблетку з матриці.

Сипкість (плинність, текучість) — здатність порошкоподібного матеріалу висипатися з лійки або «стікати» під дією сили власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Матеріал, що має погану сипкість у лійці, прилипає до її стінок, що порушує ритм його надходження в матрицю. Це призводить до того, що задана маса і щільність таблеток будуть коливатися. Сипкість порошоків є комплексною характеристикою, зумовленою дисперсністю і формою частинок, вологістю мас, гранулометричним складом, коефіцієнтом міжчастинкового і зовнішнього тертя, насипною щільністю. Ця технологічна характеристика враховується при виборі технології таблетування. Порошкоподібні суміші, що містять 80—100 % дрібної фракції (розмір частинок менше 0,2 мм), погано дозуються, тому необхідно проводити спрямоване укрупнення частинок таких мас, тобто гранулювання. Якщо дрібної фракції міститься до 15 %, можливе використання методу прямого пресування.

Для визначення сипкості застосовують такі методи: *швидкість плину через насадку*; *кут природного укусу*; *показник стисливості або коефіцієнт Гауснера*; *методи зсувної комірки*.

Контроль швидкості плину матеріалу через насадку вважається за один із кращих методів вимірювання сипкості порошку. Однак цей метод використовують лише для вільно сипких матеріалів. Швидкість плину через насадку звичайно вимірюють як співвідношення маси та часу висипання із будь-якого різного типу контейнерів (лійок, циліндрів) на спеціальних приладах фірми «Sotax» FT300 (Швейцарія), моделі PTG-S3 фірми «Pharma Test», серії GTB фірми «Ервека» (Німеччина) та ін.

Методика визначення цих показників наведена в фармакопеї (ДФУ, п. 2.9.36).

Непряма характеристика плину — кут природного укусу — кут α між твірною конуса сипкого матеріалу і горизонтальною площиною визначається із рівняння $\operatorname{tg} \alpha = \text{висота конуса} / (0,5 \times \text{діаметр основи})$. Наприклад, для визначення кута природного укусу прилади серії GTB фірми «Ервека» оснащені невеликим столиком, на який з лійки висипається порошок або гранулят, утворюючи конус. Вбудований у прилад лазер визначає розміри конусу, за якими розраховується кут укусу. Кут природного укусу змінюється в широких межах — від 25 до 30° для добре сипких порошоків і 60—70° для зв'язаних матеріалів. Звідси, чим менший кут укусу, тим вища сипкість.

Ступінь стисливості порошку. Взаємодії між частинками, які впливають на насипні властивості порошку, позначаються також і на плинності матеріалу. Для вільно плинного порошку є характерною менша взаємодія між частинками, а значення насипної щільності і щільності після усадки будуть близькими. Для менш плинних матеріалів спостерігаються значні відмінності між насипною щільністю і щільністю після усадки. Тому плинність може бути оцінена за показником стисливості порошку (показником Карра) і коефіцієнтом Гауснера. **Показник стисливості**, або **показник Карра** C , %, є величиною, що розраховується за формулою (3.5) або альтернативно за формулою (3.6):

$$C = \frac{V_0 - V_{1250(2500)}}{V_0} \cdot 100; \quad (3.5)$$

$$C = \frac{\rho_{yc} - \rho_n}{\rho_{yc}} \cdot 100. \quad (3.6)$$

Коефіцієнт Гауснера розраховують за формулою (3.7) або (3.8):

$$HR = V_0/V_{1250(2500)}; \quad (3.7)$$

$$HR = \rho_{yc}/\rho_n. \quad (3.8)$$

Чим більше порошок ущільнюється в циліндрі на струшувальному пристрої, тобто чим більший показник Карра і коефіцієнт Гауснера, тим менша плинність порошку. Класифікацію плинності, розроблену Р. Л. Карром, наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Шкала плинності

Плинність	Кут природного укусу, град	Показник стисливості (показник Карра)	Коефіцієнт Гауснера
Дуже добра (відмінна)	25—30	1—10	1,00—1,11
Добра	31—35	11—15	1,12—1,18
Задовільна	36—40	16—20	1,19—1,25
Допустима (порошок може зависати в лійці)	41—45	21—25	1,26—1,34
Незадовільна (порошок слід струшувати, перемішувати)	46—55	26—31	1,35—1,45
Погана	56—65	32—37	1,46—1,59
Дуже погана	Понад 66	Понад 38	Понад 1,60

Методи зсувної комірки дозволяють більш точно оцінювати плинність порошків, хоча методи досить трудомісткі. Одним із типів зсувної комірки є комірка, що складається з горизонтальних основи і кільця, які утворюють площину зсуву між нижньою стаціонарною основою і верхньою ру-

хомою частиною кільця зсувної комірки. Після ущільнення шару порошку в зсувній комірці визначають силу, необхідну для зсуву шару порошку рухомим кільцем.

Спресовуваність — здатність частинок порошку до когезії під тиском, тобто здатність частинок під дією сил електромагнітної природи (молекулярних, адсорбційних, електричних) і механічних зачеплень до взаємного притягання з утворенням стійкого міцного спресованого продукту. Безпосередніх методів визначення спресовуваності нема, але вона характеризується міцністю модельної таблетки після зняття тиску. Чим більша спресовуваність порошку, тим вища міцність таблетки. Якщо спресовуваність погана, таблетка утворюється неміцною, а іноді й зовсім руйнується при виштовхуванні з матриці.

При визначенні спресовуваності порошку (грануляту) наважку масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці за допомогою пуансонів діаметром 9 і 11 мм на гідравлічному пресі при тискові 120 МПа. Отриману таблетку зважують, вимірюють мікрометром висоту і коефіцієнт спресовуваності $K_{\text{спрес}}$, г/мм, обчислюють за формулою

$$K_{\text{спрес}} = \frac{m}{H}, \quad (3.9)$$

де m — маса таблетки, г; H — висота таблетки, мм.

Спресовуваність можна оцінити за стійкістю таблетки до роздавлювання. Стійкість визначають на приладах (типу ТВН фірм «Ервека» і «Фарма-тест»), що дозволяють вимірювати силу, необхідну для руйнування таблеток (у ньютонках). Чим вища стійкість таблетки до роздавлювання, тим краща спресовуваність і формовність таблеткової маси.

Установлено, що для речовин зі стійкістю таблеток до роздавлювання:

- понад 70 Н — застосовують чисті розчинники для процесу грануляції; якщо ж це великодисперсні порошки з доброю сипкістю, то їх пресують безпосередньо, тобто прямим пресуванням;
- 40—70 Н — достатньо застосування звичайних зв'язувальних речовин;
- 10—40 Н — необхідно застосовувати високоефективні зв'язувальні речовини.

висновок про технологію таблетування.

Сила виштовхування таблеток із матриці. Для виштовхування за-пресованої таблетки з матриці потрібно докласти силу, щоб перебороти тертя і зчеплення між бічною поверхнею таблетки і стінкою матриці. Враховуючи величину сили виштовхування, прогнозують добавки антифрикційних (ковзних або змашувальних) речовин. Для визначення сили

виштовхування наважку порошку масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці з діаметром відповідно 9 і 11 мм на гідравлічному пресі при тискові 120 МПа. Виштовхування запресованої таблетки здійснюють нижнім пуансоном. При цьому на манометрі преса реєструється виштовхувальне зусилля.

Природа зв'язку частинок у таблетках. Таблетування базується на використанні властивостей порошкоподібних ЛР ущільнюватися і зміцнюватися під тиском. При цьому слабкоструктурний матеріал перетворюється на зв'язнодисперсну систему з певною величиною пористості. Така система багато в чому близька за своїми властивостями до компактного тіла, в якому діють певні сили зчеплення.

Спресовуваність порошку, як уже зазначалося раніше, це здатність його частинок до когезії та адгезії під тиском з утворенням міцної компактної таблетки. Під тиском частинки порошку немов спаюються, злипаються, зчіплюються між собою, у результаті слабкоструктурна дисперсна система перетворюється на однорідне тверде тіло.

Запропоновано три теорії пресування (або таблетування): *механічну, капілярно-колоїдну та електростатичну.*

Механічна теорія. Пресування є важливою операцією при виготовленні таблеток. У сучасних промислових пресах здійснюється двостороннє стиснення порошку — верхнім і нижнім пуансонами. Під час руху пуансонів у матриці відбувається ступінчаста зміна стану порошку. Весь процес пресування схематично розбивають на три стадії: 1) ущільнення (підпресування); 2) утворення компактного тіла; 3) об'ємне стиснення утвореного компактного тіла.

На кожній із цих стадій відбуваються характерні для неї механічні процеси. На початку стиснення спостерігається перерозподіл частинок: малі частинки укладаються в проміжках між великими і орієнтуються в напрямках, які забезпечують максимальний опір стисненню. Зусилля, подолані при цьому, незначні, ущільнення стає помітним уже при малих тисках, а докладена енергія в основному витрачається на подолання внутрішнього (між частинками) і зовнішнього (між частинками та стінками матриці) тертя.

При збільшенні тиску відбуваються інтенсивне ущільнення матеріалу за рахунок заповнення пустот і еластична деформація частинок, яка сприяє компактнішому їх пакуванню. На цій стадії пресування із сипкого матеріалу утворюється компактне пористе тіло, що має достатню механічну міцність.

Після того, як частинки будуть щільно стиснуті в точках контакту, спостерігають пластичну деформацію. На цій стадії при високих значеннях величини тиску, коли механічна міцність таблеток змінюється мало, очевидно, відбувається об'ємне стиснення частинок і гранул порошку без помітного збільшення контактних поверхонь. Подальше збільшення тиску

спричиняє руйнування кристалів і утворення нових площин і поверхонь контактів.

Насправді, між трьома стадіями немає чітких меж, тому що процеси, які відбуваються на другій стадії, мають місце в першій і третій стадіях, і можна говорити лише про переважну роль окремих процесів у кожній із них.

Унаслідок ущільнення порошку під тиском збільшується контакт між частинками, спричинений їх необоротною деформацією. Необоротні деформації можуть бути пластичними і крихкими. При пластичній деформації змінюється форма частинок, але не порушується їх структурна цілісність, при крихких деформаціях обламуються виступи на поверхні частинок або самі частинки дробляться на менші. У цьому разі: чим міцніша і еластичніша частинка, тим більша ймовірність, що навіть при високих тисках вона збереже свою цілісність.

Міцність зв'язків частинок у структурі таблеток із м'яких елементів значно нижча за міцність із твердих. У першому випадку після деформації частинок яскравіше виявляються тиксотропні явища, тобто тиксотропне відновлення зруйнованих зв'язків під тиском інтенсивного броунівського руху. У другому — міцність зчеплення визначається зачепленнями і переплетеннями при пластичній деформації твердих частинок, які забезпечують жорсткий каркас таблетки з меншим кінетичним рівнянням тиксотропного відновлення зв'язків. Механічна теорія не дає повного уявлення про механізм утворення зв'язків у фармацевтичних композиціях.

До механічної теорії структуроутворення таблеток примикає теорія «зчеплення». За цією теорією, деякі речовини мають низьку температуру плавлення. Унаслідок розігрівання прес-інструмента в процесі пресування і тертя частинок між собою ці речовини частково підплавляються, що сприяє злипанню частинок.

Капілярно-колоїдна теорія. Згідно з теорією П. О. Ребіндера, сили міжповерхневої взаємодії багато в чому визначаються характером твердих і наявністю рідких фаз. Міцність структурованих систем залежить від кількості води та її розміщення. У гідрофільних речовинах адсорбційна вода з товщиною плівки до 3 нм унаслідок наявності на поверхні частинок ненасиченого молекулярного силового поля є міцно зв'язаною. Вона не може вільно переміщуватися і не забезпечує адгезії між частинками, але й не перешкоджає силам зчеплення. При збільшенні вологості утворюється товстіший, але не такий міцний шар води, оскільки через нього діють вандерваальсові сили молекулярного притягання, в різній мірі послаблені відстанню. Прошарки води в місцях контакту відіграють також роль поверхнево-активного мастила і визначають рухливість частинок структури та її пластичність у цілому під тиском. Чим тонший шар рідини, що обволікає тверді частинки, тим дужче проявляється дія молекулярних сил зчеплення. У цьому разі виявляється, що в пористій структурі таблеток капілярна система заповнена водою. Оскільки в таблетках діаметр

капілярів становить 10^{-6} — 10^{-7} см, то після зняття тиску стиснені капіляри прагнуть розширитися і, за законом капілярного всмоктування, поглинути витиснену воду. Оскільки всмоктувальна сила в капілярних системах із радіусом 10^{-6} см дорівнює приблизно $14,7$ мН/м², то при малій довжині капілярів у них створюється негативний тиск, що спричиняє стиснення стінок капілярів, а отже і збільшення сил адгезії.

Електростатична теорія зчеплення частинок. Капілярно-колоїдна теорія припускає також наявність молекулярних сил зчеплення, які мають електричну природу і складаються із сукупної електростатичної взаємодії різнойменних зарядів і квантово-механічного ефекту притягання.

Сучасна молекулярна фізика поділяє молекулярні сили на *дисперсійні, індукційні та електростатичні*. На частку дисперсійних припадає близько 100 % загальної величини когезійних сил, але вони є неполярними і не залежать від наявності чи то відсутності електричного заряду. Індукційні сили розглядають як полярні, і якщо полярність речовини незначна, то ними можна знехтувати. Електростатичним силам властива активність позитивних і негативних зарядів на поверхні молекул речовини. Вони особливо активізуються при обробці поверхні матеріалами, що проводять електричний струм (вода, ПАР), унаслідок чого утворюється подвійний електричний шар іонів протилежного значення. Для неполярних речовин електричний механізм адгезії виключений.

Електричні властивості твердих дисперсних систем визначаються їх фізико-хімічними властивостями. У більшості порошкоподібних ЛР діелектрична проникність невелика і знаходиться в межах 4,12—6,85, що свідчить про порівняно невелику їхню поляризацію і провідність. За цими значеннями речовини, що піддаються таблетуванню, можна віднести до категорії характерних твердих діелектриків — асиметричних кристалів з молекулярним зв'язком і певним вмістом полярних груп (зокрема гідроксилів OH^- , що входять до структури молекули або до складу адсорбційної плівки води). Такі речовини певною мірою поляризуються за умови механічної дії, і на поверхні їхніх частинок утворюються заряди. Факти явища електризації порошкоподібних ЛР внаслідок їх обробки і пресування дозволяють зробити висновок, що діелектричні характеристики (поряд із деформаційними) також необхідно враховувати, розглядаючи механізм зв'язку частинок у таблетках. Під час вивчення електричних властивостей порошкоподібних ЛР виявилось, що в процесі пресування одночасно з орієнтацією частинок, тертям поверхонь, стисненням у будь-якому напрямку відбувається їх поляризація і виникають поверхневі заряди. При зіткненні частинок між собою або зі стінкою матриці електричні заряди, що знаходяться на поверхні, притягають однакові за величиною і протилежні за знаком заряди. На межі виникає контактна різниця потенціалів, величина якої залежить від електропровідності поверхонь частинок, що контактують, і густини зарядів. Збільшення контактної різниці потенціалів

неодмінно веде до збільшення сил когезії. Когезійна здатність гідрофільних речовин значно більша, оскільки вони мають більшу поверхневу електропровідність, а гідрофобних речовин — менша.

3.3. ОСНОВНІ ГРУПИ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК

Допоміжні речовини у виробництві таблеток призначені надати таблетковій масі необхідних технологічних властивостей, що забезпечують точність дозування, механічну міцність, здатність розпадатися і стабільність таблеток у процесі зберігання.

До допоміжних речовин висувають такі вимоги: вони мають бути хімічно індиферентними; не повинні негативно впливати на організм хворого, а також на якість таблеток при їх виготовленні, транспортуванні і зберіганні.

Допоміжні речовини, що використовуються у виробництві таблеток, поділяють на групи залежно від їх призначення. Основні групи і номенклатуру допоміжних речовин наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Допоміжні речовини, які використовують у виробництві таблеток

Групи	Речовини	Кількість, % (ppm) від загальної маси
Наповнювачі (розріджувачі)	Крохмаль, крохмаль переджелатинізований (Pharma-Gel*, Prejel*, Starch 1500*), глюкоза, сахароза, лактоза (молочний цукор, Pharmatose*, Tablettose*), магній карбонат основний, магній оксид, натрій хлорид, натрій гідрокарбонат, глина біла (каолін), желатин, целюлоза мікрокристалічна (МКЦ, Avicel*, Vivapur*), целюлоза порошкоподібна (Elcema*), метилцелюлоза (МЦ), натрієва сіль карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ), кальцій карбонат, кальцій фосфат двозаміщений, гліцин (амінооцтова кислота), декстрин, амілопектин, ультраамілопектин, сорбіт, маніт, пектин тощо	Не нормується
Зв'язувальні (для вологої, структурної і змішаної грануляції)	Вода очищена, спирт етиловий, клейстер крохмальний, сироп цукровий, розчини: карбоксиметилцелюлози (КМЦ), NaКМЦ, оксипропілметилцелюлози (ОПМЦ), оксietилцелюлози (ОЕЦ), гідроксипропілметил целюлоза (ГПМЦ), ізомальт (Galen IQ 801*), крохмалю переджелатинізованого; полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП, Повідон, Plasdone K*, Полівідонум), Коповідон (Plasdone S-630*, Кополівідон), кислота альгінова, натрій альгінат, желатин та ін.	Не нормується. Рекомендується 1—5 %
Сухі зв'язувальні (для прямого пресування і сухої грануляції)	МКЦ (Авіцел PH 101*), частково крохмаль переджелатинізований, макрогол 6000, Plasdone S-630*, лактоза безводна для прямого пресування, кальцій фосфат двозаміщений дигідрат (DI-TAB*), магнію алюмосилікат (Neusilin*) тощо	Не нормується. Рекомендується 5—15 %

Розпушувачі: – набухаючі – газоутворюючі – речовини, що поліпшують змочуваність і водопроникність	Крохмаль пшеничний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, пектин, желатин, МЦ, NaКМЦ, натрій-кроскармелоза (Ac-Di-Sol*, Primellose*), натрій крохмаль гліколят (Explotab*, Primojel*), кросповідон (Kollidon cl*, Polyplasdone XL*, Polyplasdone XL-10*), амілопектин, ультраамілопектин, агар-агар, кислота альгінова, калій і натрій альгінат тощо Суміш натрію гідрокарбонату з лимонною або винною кислотою, кислоти лимонної з кальцію карбонатом, натрію гліцин карбонат і т. ін. Крохмаль пшеничний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, цукор, глюкоза, Полісорбат 80 (поліоксіетиленсорбітанмоноолеат, Tween-80*), аеросил, натрій-кроскармелоза, натрій крохмаль гліколят, кросповідон, натрій лаурилсульфат тощо	Не нормується Не нормується Не нормується. Твін-80 — не більше 1 %, натрій лаурилсульфат — рекомендується 1—3 %
Антифрикційні: – ковзні (гліданти) – змащувальні (лубриканти) – протиприлипальні (антиадгезиви)	Крохмаль, тальк, поліетиленоксид-4000 (макрогол 4000, Carbowax*), аеросил (Cab-o-Sil*) і т. ін. Кислота стеаринова, кальцій і магній стеарат, гліцерил бегенат (гліцерол дибегенат, compritol 888 ато*), натрій стеарил фумарат тощо Аеросил, крохмаль, тальк, макрогол 4000 або 6000, стеаринова кислота, кальцію і магнію стеарат та ін.	Тальк — не більше 3 %, аеросил — не більше 10 %, кислота стеаринова, кальцій і магній стеарат — не більше 1 %
Плівкоутворювачі	Ацетилфталілцелюлоза (АФЦ), МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, етилцелюлоза (ЕЦ), коповідон тощо	Не нормується
Пластифікатори	Гліцерин, твін-80, масло вазелінове, кислота олеїнова, макрогол 400, пропіленгліколь і т. ін.	Твін-80 — не більше 1 %
Пролонгатори і речовини для створення гідрофобного шару	Віск білий, олія соняшникова, олія бавовняна, монопальмітин, трилаурин, парафін тощо	Не нормується
Коригенти: – смаку – запаху – кольору: барвники пігменти	Цукор, глюкоза, фруктоза, сахароза, ксиліт, маніт, сорбіт, ізомальт (Galen IQ 720*, Galen IQ 721*), аспартам, гліцин, дульцин, кислота лимонна, какао і т. ін. Олії ефірні, концентрати фруктових соків, цитраль, ментол, ванілін, етилванілін, есенції фруктові тощо Індигокармін, кислотний червоний 2С, тропеолін 00, тартразин, еозин, жовтий «Сонячний захід», хлорофіл, каротин, руберозум, флаворозум, церулезум і т. ін. Титан діоксид, кальцій карбонат, ферум гідроксид, ферум оксид, вугілля активоване, глина біла тощо	Не нормується Те ж саме —«— —«—
Розчинники	Вода очищена, спирт етиловий, ацетон, хлороформ, амоніак, кислота хлористоводнева тощо	Ацетон, етанол — не більше 5000 ppm, хлороформ — не більше 60 ppm

Примітка. * Торгові марки найменувань допоміжних речовин

Наповнювачі (розріджувачі) додаються для одержання певної маси таблеток. При невеликому дозуванні лікарської речовини (звичайно 0,01—0,001 г) або при таблетуванні сильнодіючих, отруйних та інших речовин їх можна використовувати з метою регулювання деяких технологічних показників (міцності, здатності розпадатися тощо). Наповнювачі визначають технологічні властивості маси для таблетування і фізико-механічні властивості готових таблеток.

Зв'язувальні речовини. Частинки більшості ЛР мають невелику силу зчеплення між собою, тому при їх таблетуванні потрібно застосовувати високий тиск, що часто є причиною несвоєчасного зносу прес-інструмента таблеткових машин і одержання неякісних таблеток. Для досягнення необхідної сили зчеплення при порівняно невисокому тискові до речовин, що піддаються таблетуванню, додають зв'язувальні речовини. Заповнюючи міжчастинковий простір, вони збільшують контактну поверхню частинок та їхню здатність до когезії.

Особливого значення набувають зв'язувальні речовини у пресуванні багатокомпонентних порошків, які в процесі роботи таблеткової машини можуть розшаровуватися, і це призводить до одержання таблеток з неоднаковим вмістом вхідних інгредієнтів. Застосування певного виду зв'язувальних речовин та їх кількість залежить від фізико-хімічних властивостей речовин, що пресуються. Функції зв'язувальних можуть виконувати різні речовини.

Воду застосовують у всіх випадках, коли просте зволоження забезпечує нормальне гранулювання порошкоподібної маси. Спирт етиловий використовують для гранулювання гігроскопічних порошків, найчастіше тоді, коли до складу маси для таблетування входять сухі екстракти з рослинної сировини,— ці речовини з водою і водними розчинами утворюють клейку масу, що погано гранулюється. Концентрація застосованого спирту звичайно тим вища, чим більш гігроскопічний порошок.

Для порошків, що утворюють із водою і спиртом розсипчасті маси, які не гранулюються, використовують розчини ВМС, механізм дії яких встановлений і теоретично розв'язаний Є. Є. Борзуновим. При цьому зв'язувальна здатність ВМС визначається не лише їхньою концентрацією та в'язкістю, але й розміром молекули. При використанні розчинів ВМС (таких як крохмальний клейстер, розчини желатину і Na-КМЦ) зазначається, що зі збільшенням їх концентрації погіршуються розпадання таблеток і швидкість вивільнення ЛР. Збільшення ж кількості ПВП, навпаки, покращує вивільнення. Найчастіше у виробництві таблеток використовується ПВП низькомолекулярний медичний з молекулярною масою 12600 ± 2700 .

На основі ПВП створено ряд зв'язувальних речовин під маркою «Plasdone» (фірма «Ashland Specialty Ingredients» («ASI»), США), що ви-ро-

бляються з різними молекулярними масами. Зі зростанням молекулярної маси в'язкість розчину та адгезивні властивості полімерів збільшуються, але знижується швидкість розчинення.

Сухі зв'язувальні речовини, такі як МКЦ, крохмаль переджелатинізований, макрогол 6000, Plasdone S-630, при введенні їх до складу мас забезпечують таблетування деяких лікарських субстанцій без зволоження, шляхом прямого пресування або сухого гранулювання таблеткової маси. Існуючі марки МКЦ розрізняють за ступенем полімеризації; найчастіше використовують марки — Avicel® і — Vivapur® з розміром частинок 50—160 мкм.

Розпушувачі (дезінтегранти). У процесі пресування ЛР різко зменшується пористість і тим самим утруднюється проникнення рідини всередину таблетки. Для поліпшення розпадання або розчинення застосовують розпушувальні речовини, які забезпечують механічне руйнування таблеток у рідкому середовищі, унаслідок чого відбувається різке збільшення сумарної поверхні частинок, що сприяє вивільненню та всмоктуванню діючих речовин. Розпушувачі додають до складу таблеток також у разі, якщо препарат нерозчинний у воді або якщо таблетки здатні цементуватися під час зберігання.

За механізмом дії розпушувачі поділяють на кілька груп: *набухаючі* — речовини, що розривають таблетку після набухання при контакті з рідиною; *газоутворюючі* — речовини, які забезпечують руйнування таблетки в рідкому середовищі в результаті виділення карбон діоксиду під час реакції взаємодії компонентів газоутворювальної суміші речовин; *речовини, що поліпшують змочуваність і водопроникність таблетки* і сприяють її розпаданню та розчиненню.

Найчастіше розпушувачем виступає крохмаль. За ефективністю дії види крохмалю розташовують у такий ряд: картопляний, кукурудзяний, пшеничний. Округлі зерна крохмалю створюють в таблетках велику мікропористість, що разом з його високою гідрофільністю забезпечує краще проникнення рідини всередину таблеток. Окремі види крохмалю відрізняються величиною зерен, плинністю і здатністю до набухання. Картопляний крохмаль має найбільші зерна (до 100 мкм) і більше набухає, тоді як кукурудзяний має зерна розміром 20—35 мкм і набухає в меншій мірі. Пшеничний крохмаль складається із зерен двох розмірів: дрібних (2—9 мкм) і крупніших (28—30 мкм). Найменші зерна у рисового крохмалю (4—5 мкм), причому вони мають кутасту форму. Ступінь набухання в нього невеликий.

Ефективнішими розпушувальними речовинами (*супердезінтегрантами*) при невеликих концентраціях у таблетках виступають натрій крохмаль гліколят (перехреснозшитий натрій-карбоксиметилкрохмаль),

натрій-кроскармелоза (форма карбоксиметилцелюлози з внутрішніми поперечними зв'язками), кросповідон (перехреснозшитий ПВП).

Натрій крохмаль гліколят має кращу плинність, ніж крохмаль картопляний. Застосовують його в кількості 1—8 % від маси таблетки. Натрій-кроскармелоза є практично нерозчинною у воді, але вона хороший абсорбент. Додають її в концентрації 0,5—5 %.

Різновиди кросповідону (Polyplasdone) відрізняються ступенем дисперсності і тиском набухання. Ці розпушувачі є нерозчинними у воді, набухають без утворення гелю, стійкі до вологи і висихання без втрачання ефективності. Поліплаздини, які додають в кількості 1—3 % від маси таблетки, можуть застосовуватися при великому дозуванні діючої речовини, для прямого пресування і вологого гранулювання, бо вони збільшують міцність і знижують розшаровування таблеток. Не знижується їх ефективність і при таблетуванні гідрофобних речовин. Уводять поліплаздини як до складу гранул, так і опудрюванням таблеткової маси.

Супердезінтегранти відрізняються між собою за ступенем набухання у воді і рівнем капілярної дії. Порівняно із супердезінтегрантами звичайний крохмаль має незначну ступінь набухання і низьку капілярну дію. Тому вираженість ефекту того чи іншого розпушувача залежить від хімічної структури і фізико-хімічних властивостей ЛР та використаних допоміжних речовин.

Газоутворюючі речовини додають до шипучих, ородисперсних і вагінальних таблеток. У разі використання як розпушувача суміші натрій гідрокарбонату з кислотою лимонною або винною необхідно враховувати їх взаємодію у вологому середовищі, а отже правильно обирати порядок їх введення при вологій грануляції в таблеткову масу.

Дія розпушувальних речовин, таких як твін-80 і натрій лаурилсульфат, які поліпшують змочуваність і водопроникність, заснована на зниженні поверхневого натягу на межі розділу таблеток і рідини. Аеросил підвищує водопроникність таблеток за рахунок великої питомої поверхні. На поверхні частинок аеросилу є силанолові групи 8SiOH , які утворюють з водою водневі містки, що сприяють проникненню вологи всередину таблетки. Покращують розчинність таблеток цукор, глюкоза.

Антифрикційні речовини. Однією з проблем таблеткового виробництва є одержання доброї плинності гранулята в живильних пристроях (лійках, бункерах). Отримані гранули і порошки мають шорстку поверхню; це утруднює їх висипання із завантажувальної лійки в матричні гнізда. Крім того, гранули можуть прилипати до стінок матриці і пуансонів унаслідок тертя, що розвивається в контактних зонах частинок з прес-інструментом таблеткової машини. Для зняття або зменшення цих небажаних явищ використовують антифрикційні речовини, представлені групами ковзних, змащувальних і протиприлипальних речовин.

Ковзні речовини (гліданти, англ. glidant), адсорбуючись на поверхні частинок (гранул), усувають або зменшують їхню шорсткість, знімають електростатичний заряд з частинок порошку або грануляту і тим самим підвищують їх сипкість. Найбільшу ефективність ковзання мають частинки сферичної форми.

Змащувальні речовини (лубриканти, лат. lubrico — робити гладким, слизьким, англ. lubricant) полегшують виштовхування таблеток із матриці. Змащувальні речовини не лише зменшують силу тертя на контактних ділянках між гранулами і стінкою матриці, між спресованою таблеткою і стінкою матриці в момент виштовхування нижнім пуансоном із матриці, але значно полегшують деформацію частинок унаслідок адсорбційного пониження їхньої міцності за рахунок проникнення в мікрощілини.

Найчастіше використовують такі ефективні змащувальні речовини, як магній стеарат і кальцій стеарат. Ці речовини завдяки власній гідрофобності уповільнюють розпадання і розчинність таблеток. Водовідштовхувальні властивості солей стеаринової кислоти можна понизити введенням до складу таблеток натрій лаурилсульфату. Недоліків стеаратів позбавлена нова змащувальна речовина Compritol (фірма «Гатефосе», Франція), що складається з моно-, ди- і тригліцеридів кислоти бегенової. Також порівняно зі стеаратами Compritol не знижує стійкість таблеток до роздавлювання.

Противиплипальні речовини (або антиадгезиви (англ. anti-adhesive), антиадгезійні речовини) запобігають налипанню таблеткової маси на стінки пуансонів і матриць, а також злипанню частинок одна з одною.

Коригувальні речовини додають до складу таблеток з метою поліпшення їхнього смаку, кольору і запаху. У ряді випадків смак і запах ліків буває настільки неприємним, що викликає непереносимість препарату і відмову від його приймання. Це особливо часто відбувається під час лікування дітей. Тому при виготовленні препаратів, що містять такі ЛР, вдаються до ароматизаторів і смакових добавок, тобто коригентів смаку і запаху. Вони призначені для заглушення або маскування неприємних органолептичних властивостей препарату.

Коригенти запаху (КЗ) класифікують таким чином:

- *природні КЗ*, отримані шляхом фізичних перетворень сировини рослинного і тваринного походження (олії ефірні, фруктові есенції, концентрати соків);
- *КЗ, ідентичні природним*, виділені з рослинної або тваринної сировини хімічним шляхом або синтезовані, але повністю відповідні природним речовинам (цитраль, синтетичний ментол, ванілін);
- *синтетичні КЗ*, не ідентичні природним (етилванілін). Синтетичні КЗ, що зазвичай імітують природні запахи, найчастіше є комплексами з 50—60 сполук.

Коригенти смаку (КС). Для надання певного (частіше солодкого) смаку у фармації використовують здебільшого ті ж КС, що і в харчовій промисловості. Підсолоджувальні речовини розрізняються за характером смаку, інтенсивністю солодкості і бувають *природного походження* і *синтетичні*.

Основним підсолоджувачем природного походження є сахароза. Це висококалорійний продукт, який не є індиферентним для багатьох хворих, тому в харчовій і фармацевтичній промисловості знаходять дедалі більше застосування замінники сахарози (глюкоза, фруктоза, лактоза тощо), які мають свої позитивні якості і недоліки. Так, фруктоза і багатоатомні спирти (ксиліт, маніт, сорбіт) повільно всмоктуються з ШКТ, незначно впливаючи на рівень цукру в крові. Відомою солодкою речовиною є гліциризин, що отримується з екстракту коренів солодки, недоліком якого є тривалий лакричний післясмак. Останнім часом більше застосовуються: стевіозид, тауматин, аспартам, гліцин, ацесульфам-К. Під час виробництва таблетованих ЛЗ застосовують також кислоту лимонну, какао, ароматні води і т. ін.

Слід зазначити, що неприємні смакові властивості ЛР не завжди можна замаскувати, і це залежить не лише від ступеня їх гіркоти, солоності, але також і від наявності відповідного асортименту допоміжних речовин, що мають необхідні маскувальні властивості. У зв'язку з цим особливо гостро постає проблема виправлення смаку дуже гірких ліків, для яких наявний арсенал коригентів мало прийнятний через їхній низький коефіцієнт солодкості. А речовини з вищим коефіцієнтом солодкості або заборонені (цикламат), або дефіцитні (аспартам), або їх застосування лімітується в дитячій практиці (сахарин).

Барвники вводять до складу таблеток насамперед з метою надання їм товарного вигляду, позначення терапевтичної групи АФІ (наприклад, снодійних, отруйних). Крім того, деякі барвники є стабілізаторами світлочутливих ЛР.

Барвники, дозволені до застосування у фармацевтичній технології, ділять на такі групи:

- *мінеральні пігменти* (титан діоксид, ферум оксид), використовують у вигляді тонкоздрібнених порошків;
- *барвники природного походження* (хлорофіл, каротиноїди), що мають такі вади: низьку барвну здатність, незначну стійкість до світла, окисників і відновників, до зміни рН, дії температур;
- *синтетичні барвники*: індигокармін, тартразин, тропеолін 00, кислотний червоний 2С і деякі інші, які знайшли широке застосування у фармацевтичній промисловості. У ДНЦЛЗ (м. Харків) під керівництвом проф. Б. Г. Ясницького були розроблені забарвлені жирозукри на основі сахарози — руберозум, флаворозум, церулезум.

3.4. ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК

Технологічний процес виробництва таблеток складається з операцій, показаних на схемі (рис. 3.1).

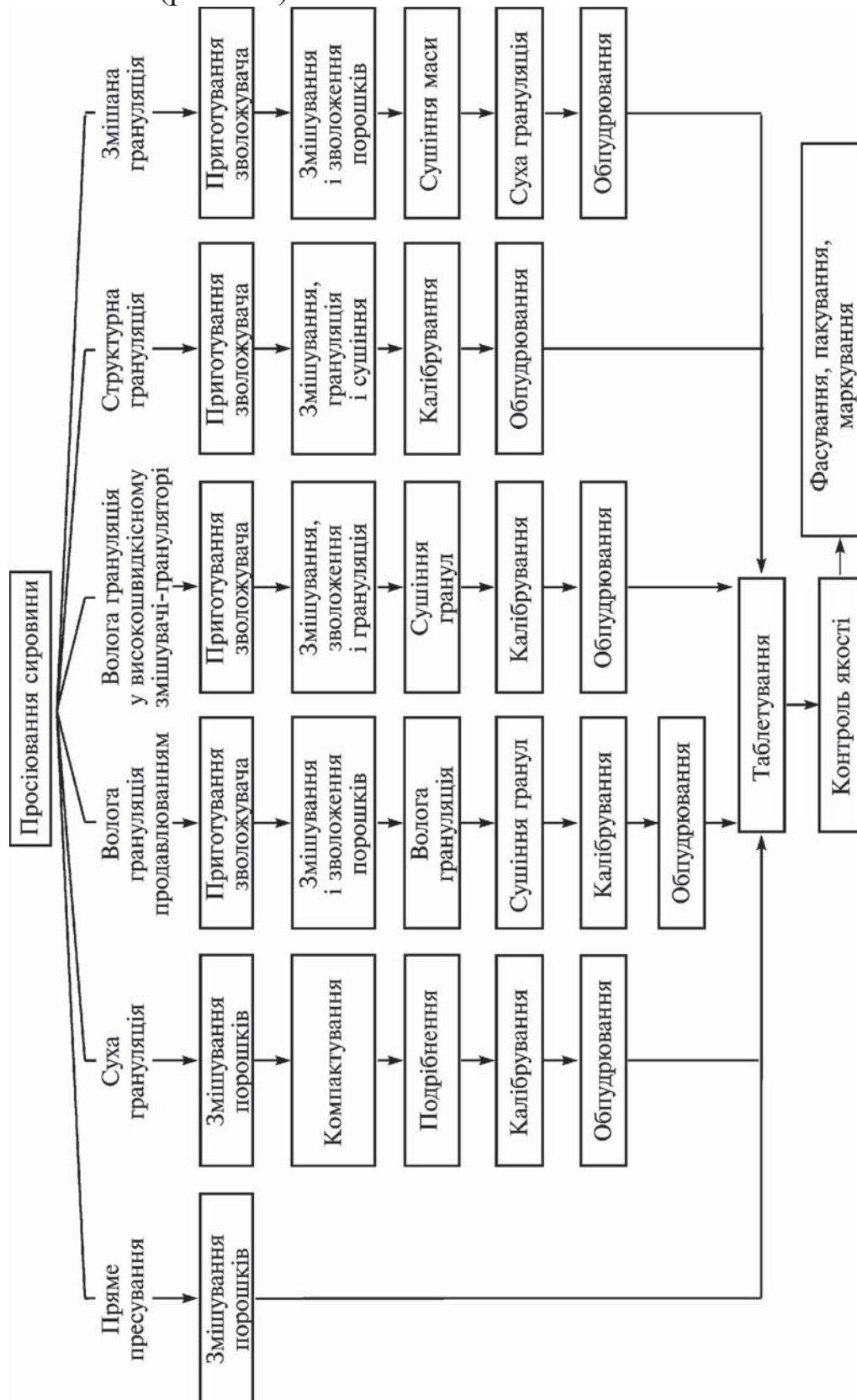


Рис. 3.1. Схема технологічного процесу виробництва таблеток

Сипкі речовини з первинних (чистих) пакувань у спеціальних приміщеннях перевантажують у збірники біни (рис. 3.2), які встановлені на вагах. У виробництві таблеток біни служать для тимчасового зберігання та транспортування порошків і гранул.

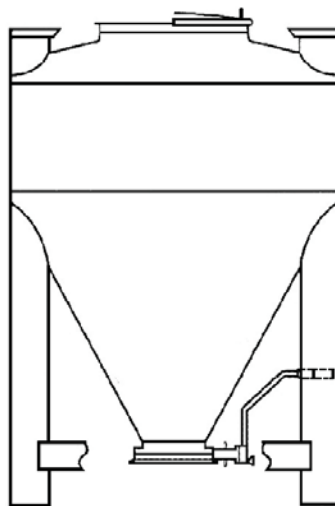


Рис. 3.2. Збірник бін

Якщо вихідні матеріали не відповідають необхідному фракційному складові, указаному в НД, їх заздалегідь подрібнюють, а потім просівають. Але часто на фармацевтичні підприємства надходить сировина у подрібненому і просіяному стані, тому її підготовка зводиться лише до розпаковування і відважування.

Подрібнення речовин потрібне для досягнення однорідності, усунення великих агрегатів у матеріалах, що грудкуються і склеюються, для збільшення технологічних і біологічних ефектів. Також подрібнення порошків забезпечує певне збільшення міцності й кількості контактів між частинками і як наслідок — утворення міцних конгломератів.

Для здійснення подрібнення порошків або гранул запропоновано багато машин з різними робочими органами. Для дрібного і тонкого подрібнення сировини застосовують дисмембратори і мікромлини. Нерідко подрібнювальні агрегати входять до комплексу обладнання для обробки субстанцій до кінцевого продукту — гранул (гранулятори, змішувачі-гранулятори, калібратори і т. ін.).

Подрібнені лікарські та допоміжні речовини **просівають** на машинах з вібраційним принципом дії для одержання суміші з певним гранулометричним складом.

Змішування просіяних лікарських порошків з допоміжними речовинами проводиться з метою отримання однорідної маси і рівномірності розподілу діючих речовин таблеток. Для змішування порошкоподібних речовин застосовують змішувачі різних конструкцій: з *обертним корпусом*

сом і з обертовими лопатями. Також для змішування підходять апарати з псевдозрідженням сипкого матеріалу і високошвидкісні змішувачі-гранулятори.

До **змішувачів з обертовим корпусом** (рис. 3.3), які застосовують у фармацевтичній промисловості для перемішування сухих сипких продуктів, належать барабанні змішувачі різних типів: циліндричний горизонтальний, з діагональною віссю або похилий (типу «п'яна бочка»), V-подібний, кубічний, восьмигранний, змішувач для перемішування в біні, тривимірний змішувач тощо.

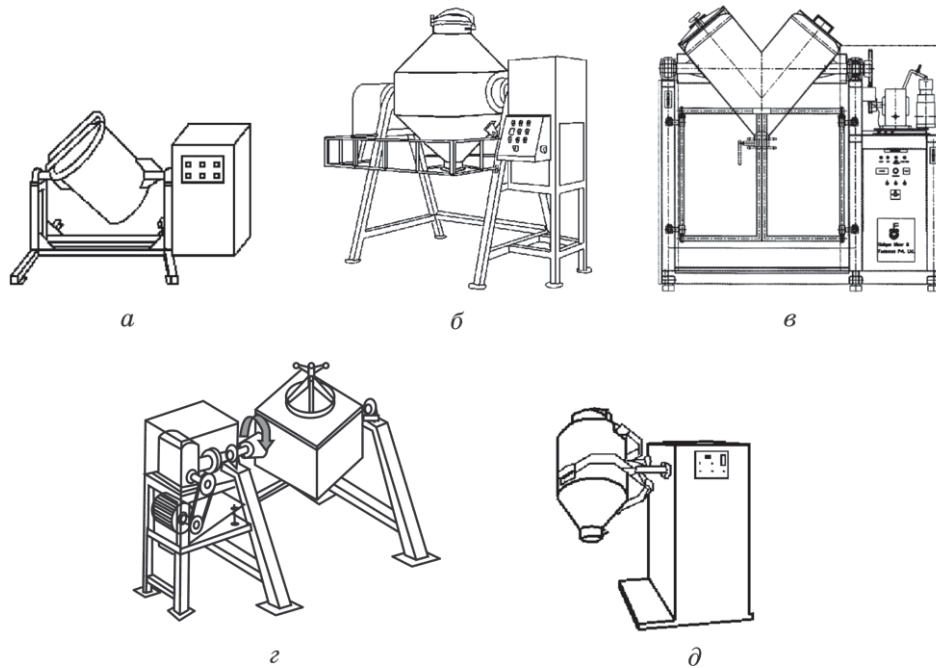


Рис. 3.3. Змішувачі з корпусом, що обертається:

а — похилий (типу «п'яна бочка»); б — двоконусний; в — V-подібний; г — кубічний; д — тривимірний

У **барабанних циліндричних горизонтальних змішувачах** змішуваний матеріал переміщається по внутрішній поверхні барабана змішувача, зустрічаючи на своєму шляху лопаті, укріплені всередині камери змішувача. Піднімаючись на певну висоту, продукт пересипається зверху вниз у барабані. Таким чином в апараті створюється інтенсивна циркуляція сипкого матеріалу, що сприяє його ретельному змішуванню.

У **змішувачах типу «п'яна бочка»** при кожному оберті барабана, що знаходиться під нахилом, продукт двічі пересипається у вертикальній площині, зміщуючись при цьому в осьовому напрямі, тим самим забезпечується якісне і обережне змішування.

Двоконусні змішувачі складаються з двох усічених конусів, сполучених циліндричною обичайкою. У цих змішувачах ефективність змішування досягається завдяки переміщенню продукту вздовж вертикальної осі, зі зміною (розширенням, звуженням) площі змішування.

У **змішувачах V-подібної форми** (біциліндричних) з двома сполученими під кутом циліндрами перемішування сипкого продукту шляхом його пересипання доповнюється розділенням маси продукту на дві частини і зворотного поєднання в один об'єм.

У **змішувачах з кубічною формою камери** легко забезпечити рівномірне змішування і швидке розвантаження порівняно зі змішувачами, які мають довгий циліндричний барабан.

Корпус описаних вище змішувачів обертається на опорних роликах на горизонтальному валу з кутовою швидкістю 6—8 об/хв. Змішувачі прості за будовою, дозволяють змішувати порошкоподібні матеріали без руйнування частинок, але вимагають доволі тривалого часу для змішування.

Змішувачі для перемішування в транспортній тарі (біні) складаються з обертаючого пристрою і власне транспортної тари. Обертаючий пристрій закріплюється на вертикально встановленому біні, закритому кришкою з вертикальними лопатями. Потім бін піднімається, переводиться в похиле положення таким чином, що вісь обертання опиняється під кутом 15° до осі біна, і приводиться в рух. Продукт, який знаходиться усередині тари, отримує хаотичний рух, що сприяє ефективному змішуванню.

Тривимірні змішувачі — циліндрична транспортна посудина, яка під'єднується до двох обертаючих пристроїв. Завдяки складній траєкторії переміщення матеріалів у посудині в тривимірному просторі досягається кращий результат змішування, набагато вищий, ніж в інших типах змішувачів. Перевагою тут є відсутність необхідності перетарювання порошків.

До **змішувачів з обертовими лопатями** (рис. 3.4) належать лопатеві і стрічкові, придатні для перемішування як зв'язувальних малорухливих сипких, так і вологих пластичних мас. Робочими органами змішувачів можуть бути лопаті і спіральні стрічки, закріплені на валу.

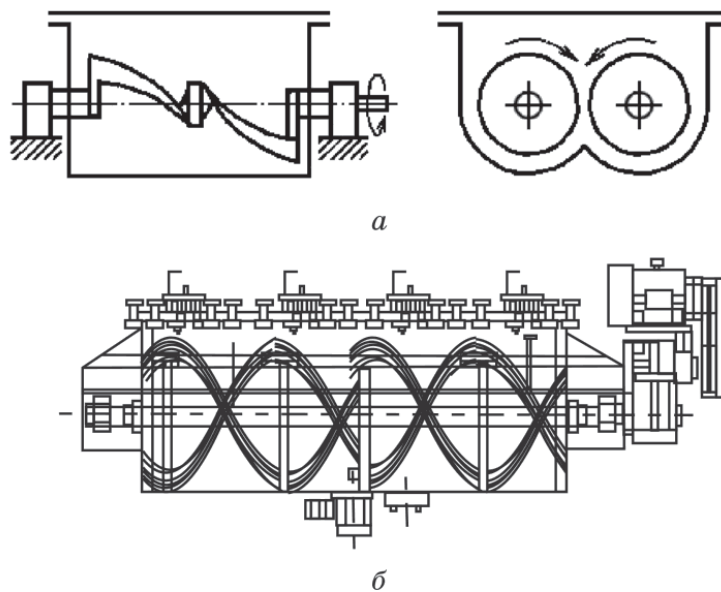


Рис. 3.4. Змішувачі з лопатями, що обертаються:

- a* — змішувач із Z-подібними лопатями;
б — стрічковий змішувач зі спіральною стрічкою

Лопатеві змішувачі мають корпус коритоподібної форми, в якому розміщено два горизонтальні ротори з Z-подібними (сигмоподібними, гвинтоподібними) лопатями. Ротори обертаються назустріч один одному з різними невеликими кутовими швидкостями: передній ротор здійснює 17—42 об/хв, а задній — 8—28 об/хв. Перемішування маси здійснюється в процесі її перетирання між лопатями і стінками корита.

Стрічкові змішувачі оснащені корпусом і ротором, що складається з привідного валу, на якому закріплені спіральна стрічка великого діаметра і спіральна стрічка малого діаметра. У процесі роботи спіральна стрічка великого діаметра переміщує матеріал до центральної частини корпусу, а спіральна стрічка малого діаметра — до його торців. Процес у змішувачі відбувається в результаті хаотичного переміщення стрічками ротора сипкого матеріалу по корпусу.

Змішувачі з обертливими лопатями є малопродуктивними через невелику швидкість обертання лопатей. До недоліків змішувачів подібної конструкції також слід віднести небажане додаткове подрібнення кристалічних речовин і утворення пристінних «мертвих зон», де якісне перемішування матеріалу не відбувається.

Високою ефективністю і невеликою тривалістю змішування відрізняються апарати з **псевдозрідженням сипкого матеріалу** і **високошвидкісні змішувачі-гранулятори**, перевагою яких також є можливість проведення в одному апараті послідовно низки інших технологічних операцій виробництва таблеток: грануляція, висушування і обпудрювання. Конструкцію і принцип дії таких апаратів розглянемо в підрозділі «Грануляція».

При змішуванні порошків необхідно дотримуватися **таких правил**:

- до великої кількості додають меншу;
- отруйні та сильнодіючі речовини, які застосовуються в малих кількостях (менше 0,01 г), додають до маси окремими порціями у вигляді тритурацій, тобто в розведенні з наповнювачем у концентрації 1:100;
- забарвлені речовини і речовини з великою густиною завантажують у змішувач в останню чергу;
- легколеткі олії ефірні вводять в суху гранульовану масу перед пресуванням на стадії обпудрювання, щоб уникнути їх вивітрювання.

Практика виробництва таблеток показує, що час, необхідний для змішування простого пропису (дво- і трикомпонентного) в сухому стані становить 5—7 хв, для більш складного — до 10—12 хв.

Вибір оптимальної технологічної схеми виробництва таблеток залежить від фізико-хімічних і технологічних властивостей ЛР, їх кількості у складі таблетки, стійкості до дії чинників зовнішнього середовища тощо.

Нині відомі дві основні технології одержання таблеток: *прямим пресуванням речовин* і *з попереднім гранулюванням*.

3.4.1. Пряме пресування

Пряме пресування — технологічний процес одержання під тиском міцного компактного тіла з частинок сипких речовин або їх суміші.

Метод прямого пресування має деякі переваги. Він дозволяє досягти високої продуктивності праці, значно скоротити час технологічного циклу за рахунок використання незначної кількості стадій і обладнання, зменшити виробничі площі, знизити енерго- і працевитрати, значно знижуючи собівартість таблеток. Пряме пресування дає можливість одержати таблетки з волого-, термолабільних і несумісних речовин. Однак нині цим методом одержують незначну кількість найменувань таблеток. Це пояснюється тим, що більшість ЛР не мають властивостей, які дозволяють безпосереднє їх пресування.

На сьогодні пряме пресування здійснюється:

- 1) шляхом безпосереднього таблетування сипких ЛР з хорошою спресовуваністю;
- 2) із додаванням допоміжних речовин, які поліпшують технологічні властивості матеріалу;
- 3) примусовою подачею матеріалу, що піддається таблетуванню, із завантажувального бункера таблеткової машини в матрицю;
- 4) із попередньою спрямованою кристалізацією спресовуваних речовин.

Велике значення для прямого пресування мають розмір, міцність частинок, спресовуваність, плинність, вологість та інші властивості речовин. Так, для одержання таблеток натрій хлориду прийнятною є кубічна форма частинок, а кругла форма цієї речовини майже не піддається пресуванню. Найбільшою плинністю відзначаються грубодисперсні порошки з рівноосьовою формою частинок і малою пористістю. Тому такі речовини можна спресувати без попереднього гранулювання. Найкраще зарекомендували себе порошки з розміром частинок 0,5—1,0 мм, кутом природного укосу менше 42°, щільністю після усадки понад 0,330 г/мл, пористістю менше 37 %. Вони складаються з достатньої кількості ізодіаметричних частинок приблизно з однаковим фракційним складом і, як правило, не містять великої кількості дрібних фракцій. Їх об'єднує здатність рівномірно висипатися з лійки під дією власної маси, тобто забезпечувати довільне об'ємне дозування, а також прийнятна спресовуваність.

Однак переважна більшість АФІ не може самовільно дозуватися через значний (понад 70 %) вміст дрібних фракцій і нерівномірність поверхні частинок, що спричиняє сильне міжчастинкове тертя. У цих випадках додають ковзні допоміжні речовини. Таким методом одержують таблетки вітамінів, алкалоїдів, глікозидів, кислоти ацетилсаліцилової, бромкамфори, фенолфталеїну, сульфадимезину, фенобарбіталу, ефедрин гідрохлориду, кислоти аскорбінової, натрій гідрокарбонату, кальцій лактату, стрептоциду тощо.

Попередня спрямована кристалізація — один з найскладніших способів одержання ЛР, придатних для безпосереднього пресування. Застосовуючи перекристалізацію, одержують ЛР з кристалами досить ізодіаметричної (рівноосьової) структури, яка вільно висипається із завантажувального бункера і внаслідок цього легко піддається самовільному об'ємному дозуванню, що є неодмінною умовою прямого пресування. Цей метод застосовують для одержання таблеток кислот ацетилсаліцилової і аскорбінової і т. ін.

Для підвищення спресовуваності ЛР при прямому пресуванні до складу порошкової суміші вводять сухі зв'язувальні речовини: МКЦ, макрогол, Плаздон S-630, неусілін тощо. З МКЦ можна виготовити міцні таблетки, які, однак, не завжди добре розпадаються. Для поліпшення розпадання таблеток з МКЦ рекомендують додавати ультраамілопектин.

При прямому пресуванні показане застосування модифікованих крохмалів. Часто використовують молочний цукор — як речовину, що поліпшує сипкість порошків, а також гранульований кальцій сульфат, який має добру плинність і забезпечує одержання таблеток з достатньою механічною міцністю.

Комбінування α -лактози моногідрату (100 меш*) з МКЦ дає ефект синергізму при розпаданні таблеток. З підвищенням вмісту МКЦ в суміші стійкість таблеток до роздавлювання збільшується. Застосовують також циклодекстрин, який сприяє підвищенню механічної міцності таблеток та їх розпаданню.

При прямому таблетуванні рекомендована мальтоза — як речовина, що забезпечує рівномірну швидкість засипання і має незначну гігроскопічність. Так само застосовують гранулят «Лудипрес» — суміш лактози моногідрату і двох полімерів — Колідону 30 і Колідону CL. Лудипрес може бути наповнювачем, розпушувачем, зв'язувальним і ковзним засобом.

Технологія виготовлення таблеток полягає в тому, що ЛР ретельно змішують з необхідною кількістю допоміжних речовин і пресують на таблеткових машинах. Недоліки цього способу — можливість розшаровування маси, що піддається таблетуванню, зміна дозування під час пресування з незначною кількістю АФІ і необхідність високого тиску. Деякі із цих вад зводяться до мінімуму при таблетуванні примусовою подачею речовин, що пресуються, у матрицю. Це досягається деякими конструктивними змінами деталей машини, тобто вібрацією живильників-дозаторів і завантажувальної лійки, поворотом матриці до певного кута в процесі пресування, встановленням у завантажувальну лійку зіркоподібних мішалок різних конструкцій, засмоктуванням матеріалу в матричний отвір за допомогою вакууму, що створюється сам по собі, або спеціальним з'єднанням з вакуум-лінією.

Завдяки появі високоефективних допоміжних речовин і нових конструкцій таблеткових машин пряме пресування дедалі більше запроваджується у виробництві таблеток. Але поки що основну кількість таблеток отримують за технологією з попередньою грануляцією.

3.4.2. Грануляція

Грануляція — процес цілеспрямованого укрупнення частинок порошкоподібного матеріалу для покращення його технологічних властивостей.)

Грануляція необхідна для поліпшення плинності маси, що піддається таблетуванню. Плинність покращується внаслідок значного зменшення сумарної поверхні частинок при їх злипанні в гранули і, отже, зменшення тертя, що виникає між цими частинками під час руху. При різних вібраціях таблеткової машини або її завантажувального бункера може виникати розшарування багатокомпонентної порошкоподібної суміші, яке відбувається за рахунок різниці в розмірах частинок і значеннях питомої густини лікарських і допоміжних компонентів, що входять до її складу. Розшарування таблетованої маси — це небезпечний і неприпустимий процес, який спричиняє в деяких випадках майже повне виділення компонента з найбільшою питомою густиною із суміші і порушення її дозування. Грануляція запобігає цій небезпеці, оскільки під час цього процесу відбувається злипання частинок різного розміру і питомої густини. Утворений при цьому гранулят, за умови одержання гранул однакових розмірів, набуває досить сталої насипної щільності. Важливу роль відіграє також міцність гранул: міцні гранули менше схильні до стирання і мають кращу плинність.

На сьогодні у фармацевтичній промисловості застосовують такі методи грануляції: 1) *суха грануляція*; 2) *волога грануляція*; 3) *змішана грануляція*; 4) *структурна грануляція* і 5) *грануляція екструзією з розплава речовин*.

Метод сухої грануляції полягає в перемішуванні АФІ і допоміжних речовин, первинному їх ущільненні з подальшим розмелюванням у порошок або гранули. Отримані гранули фракціонують за допомогою сит, обпудрюють антифрикційними речовинами і потім пресують на таблеткових машинах таблетки заданої маси і діаметра, тобто проводять вторинне ущільнення.

Первинне ущільнення порошків здійснюють двома способами: брикетуванням і компактуванням. Першим способом з порошку пресують брикети на спеціальних брикетувальних пресах із матрицями великих розмірів (25—50 мм) під високим тиском. Отримані брикети подрібнюють на валковій дробарці або дисковому млині. Розламування брикетів також проводять в горизонтальному грануляторі, в якому продавлюють брикети крізь перфоровану пластину, яка являє собою дно робочої камери.

Другий спосіб полягає в ущільненні суміші порошків під тиском під час її проходження між двома горизонтальними валками, що обертаються назустріч один одному, у валковому компакторі або рол-компакторі (рис. 3.5). Сформований у пластини матеріал розбивається на гранули в подрібнювачі, що розташований у нижній частині установки. Розмір готових гранул визначається отворами сита, розташованого під подрібнювачем.

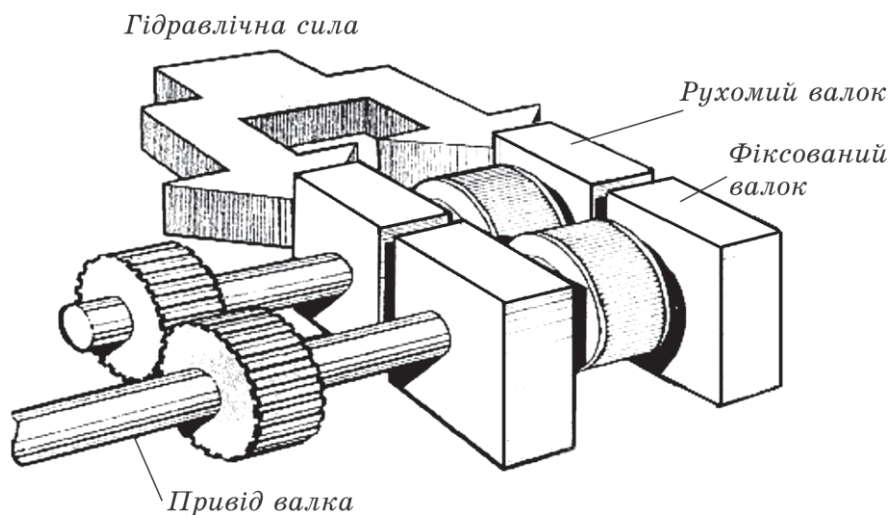


Рис. 3.5. Принцип тиску на валки рол-компактора

Суша грануляція необхідна в тих випадках, коли ЛР у присутності води або в процесі сушіння при підвищеній температурі розкладаються, вступають у хімічні реакції взаємодії або піддаються фізичним змінам (плавлення, розм'якшення, зміна кольору). Грануляцію брикетуванням можна застосовувати також для ЛР з доброю спресовуваністю, але недостатньою плинністю.

При сухому методі грануляції до складу маси порошків, що піддається таблетуванню, можуть вводити сухі зв'язувальні речовини (наприклад, МКЦ, макрогол, Плаздон S-630), що забезпечують під тиском зчеплення частинок, як гідрофільних, так і гідрофобних речовин. Але це не завжди приводить до одержання міцних таблеток.

Метод вологої грануляції. Цьому методові грануляції піддають порошки, що мають погану плинність і недостатню здатність до зчеплення між частинками. У обох випадках до маси додають розчини зв'язувальних речовин, які покращують зчеплення між частинками. Волога грануляція є поширеним видом грануляції у виробництві таблеток і проводиться такими способами, як *грануляція продавлюванням* і *грануляція у високошвидкісному змішувачі-грануляторі*.

Одержання маси для таблетування методом **вологої грануляції продавлюванням** включає такі операції: змішування і зволоження порошків; грануляція вологої маси; сушіння вологих гранул; калібрування сухих гранул; обпудрювання сухих гранул.

Змішування і зволоження порошків. Змішування сухих лікарських і допоміжних речовин з подальшим зволоженням суміші розчином зв'язувальних речовин проводиться в змішувачах з обертовими лопатями. Зволожувач додають до маси окремими порціями з безперервним перемішуванням, що необхідне для запобігання її грудкуванню.

При вологому змішуванні порошків рівномірність їх розподілу в значній мірі поліпшується, не спостерігається розшарування маси, збільшується її пластичність. Перемішування змочених порошків супроводжується деяким ущільненням маси внаслідок витіснення повітря, що дозволяє одержувати щільніші тверді гранули. Час перемішування вологої маси: для простих сумішей 7—10 хв, для складних — 15—20 хв. Оптимальна кількість зволожувача визначається експериментально і зазначається в регламенті. Помилка може призвести до браку: якщо зволожувача ввести мало, то гранули після висушування розсипатимуться, якщо багато — маса буде в'язкою, липкою і погано гранулюватиметься. Маса з оптимальною вологістю являє собою компактну вологу суміш, яка не прилипає до рук, але розсипається на окремі грудочки при здавлюванні.

Грануляція вологої маси. Волога маса гранулюється на спеціальних машинах-грануляторах, принцип роботи яких полягає в тому, що матеріал протирається лопатями через вертикальний перфорований циліндр або пружними валиками через горизонтальну сітку. Вибір сітки для гранулювання має велике значення. Встановлено, що вологу масу необхідно пропускати через сітку з діаметром отворів 3—5 мм, а вже сухі гранули — з діаметром отворів 1—2 мм.

Незважаючи на поліпшення технологічних властивостей матеріалів, що піддаються таблетуванню, волога грануляція продавлюванням теж має низку вад: тривала дія вологи на лікарські і допоміжні речовини; погіршення розпадання і розчинності таблеток; необхідність використання спеціального обладнання для кожної операції; тривалість і трудомісткість процесу, оскільки перевантаження продукту з однієї одиниці устаткування до іншої, як правило, виконується вручну; — великі втрати оброблюваних матеріалів.

Висушування вологих гранул. Для цього процесу існують різні типи сушарок. Найбільшого поширення набули *сушарки псевдозрідженого («киплячого») шару*. Принцип дії сушарок полягає в розпушуванні продукту теплим повітряним потоком і приведенні його в завислий стан. Сушильні апарати фірм «Глатт» (Німеччина), «ІМА» (Італія), «Мюнстер», «Аероматік-Філдер» (Швейцарія), «Ніро» (США) мають подібну конструкцію (рис. 3.6) і працюють таким чином: припливний потік осушеного повітря надходить у блок підготовки, де нагрівається та проходить через систему фільтрів і прямує в сушильну камеру.

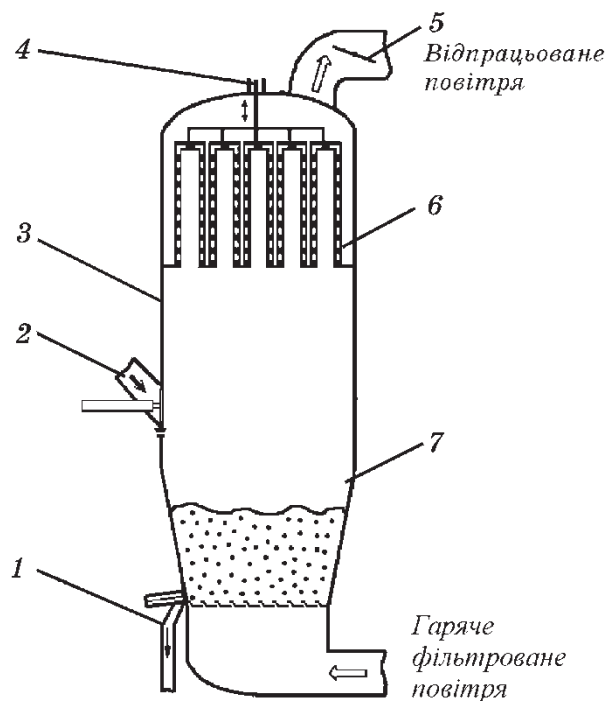


Рис. 3.6. Принципова схема сушильної установки з псевдозрідженим шаром:

1 – розвантажувальний патрубок; 2 – завантажувальний патрубок;
3 – корпус апарата; 4 – струшувальний пристрій; 5 – клапан регулювання потоку повітря; 6 – рукавні фільтри; 7 – продуктивний резервуар

Продукт, що підлягає висушуванню, поміщають у резервуар сушильної камери і псевдозріджують потоком теплого повітря знизу. Зволожене повітря проходить через рукавні фільтри, які не допускають винесення частинок із сушильної камери і періодично струшуються. Зріджувальне повітря всмоктується вентилятором, розташованим в установці і перед викидом в атмосферу фільтрується крізь НЕРА-фільтр для видалення біологічно активних і потенційно небезпечних частинок продукту.

Основна перевага сушарок псевдозрідженого шару — висока продуктивність: час висушування матеріалу залежно від його фізичних властивостей і форми триває від 20 до 50 хв; вони споживають мало енергії і займають невелику робочу площу. Але до основних вад слід віднести можливість зайвого стирання деяких висушуваних гранулятів з утворенням порошкової фракції.

До недавнього часу застосовувалися також апарати псевдозрідженого шару СП-30, СП-60 (НВО «Прогрес», Санкт-Петербург), але через низку вад сьогодні на підприємствах проводиться заміна таких сушарок на сушильні установки нових конструкцій.

Для висушування вологих гранул також використовуються *полицеві сушарки з примусовою циркуляцією повітря (повітряні сушарки), сушарки із силікагельною колонкою, інфрачервоні сушарки і т. ін.*

Висушені гранули перед пресуванням повинні мати незначну вологість, яка називається *залишковою*. Залишкова вологість для кожного таблетованого препарату індивідуальна і має бути такою, при якій процес пресування відбувається щонайкраще, а якість отриманих таблеток відповідає вимогам ДФУ. Недосушені гранули прилипають до пуансонів, нерівномірно заповнюють матрицю і потребують підвищеної кількості антифрикційних речовин. Пересушені гранули важко пресуються, тому таблетки можуть утворюватися з пошкодженими краями.

Одержання сухих гранул та їх обпудрювання. У процесі сушіння гранул можливе їх злипання в окремі грудки. Для забезпечення рівномірного фракційного складу висушені гранули пропускають через гранулятори або калібратори з розміром отворів сіток 1,5 мм, що значною мірою забезпечує сталу масу таблеток. Після цього гранули обпудрюють у змішувачах з обертовим корпусом, додаючи антифрикційні речовини, і передають на стадію таблетування.

Грануляція у високошвидкісному змішувачі-грануляторі. При використанні поліфункціонального обладнання досягається прискорення і збільшення механізації процесу вологої грануляції. В одній робочій камері високошвидкісного змішувача-гранулятора проводяться змішування, зволоження і грануляція. Спочатку порошки змішують за допомогою імпелера — горизонтальної трилопатевої мішалки, розташованої внизу по центру полірованої камери із заокругленим днищем. При швидкому обертанні імпелера, лопаті якого розташовані під кутом 35° до поверхні днища, створюється інтенсивна циркуляція матеріалу, який переходить у стан, близький до псевдозрідження, і переміщується за 3—5 хв. Потім на суміш порошків через форсунку розпилюється зволожувач. Одночасно вмикається бічна ножова мішалка (або чопер) — гвинт, обладнаний кількома рядами ножів, частота обертання якого вища, ніж в імпелера, приблизно в 10 разів. Рівномірно зволожені частинки порошку з'єднуються між собою і утворюють циркулюючі агломерати. Чопер розбиває великі грудки. Поки гранули неміцні, безперервно тривають процеси з'єднання і відділення частинок, що сприяє рівномірному розподілу речовин у гранулах. Скупчення частинок швидко ущільнюються, а на утворені ядра нашаровуються нові частинки. За 3—8 хв формуються гранули округлої форми, компактної структури з високою насипною щільністю і вузьким інтервалом розподілу за розмірами.

Високошвидкісні змішувачі-гранулятори типу MGT випускаються фірмами: «Льодіге» (Німеччина), «ІСіАй Лімітед» (США). У таких змішувачах-грануляторах, як вертикальний гранулятор типу VG фірми «Глатт» (рис. 3.7), гранулятор Roto фірми «Занкетта» (Італія), гранулятори моделей Грануматор GMA і Вагуматор VMA фірми «Боле» (Німеччина), окрім змішування і грануляції, можна здійснювати також сушіння вологих гранул.

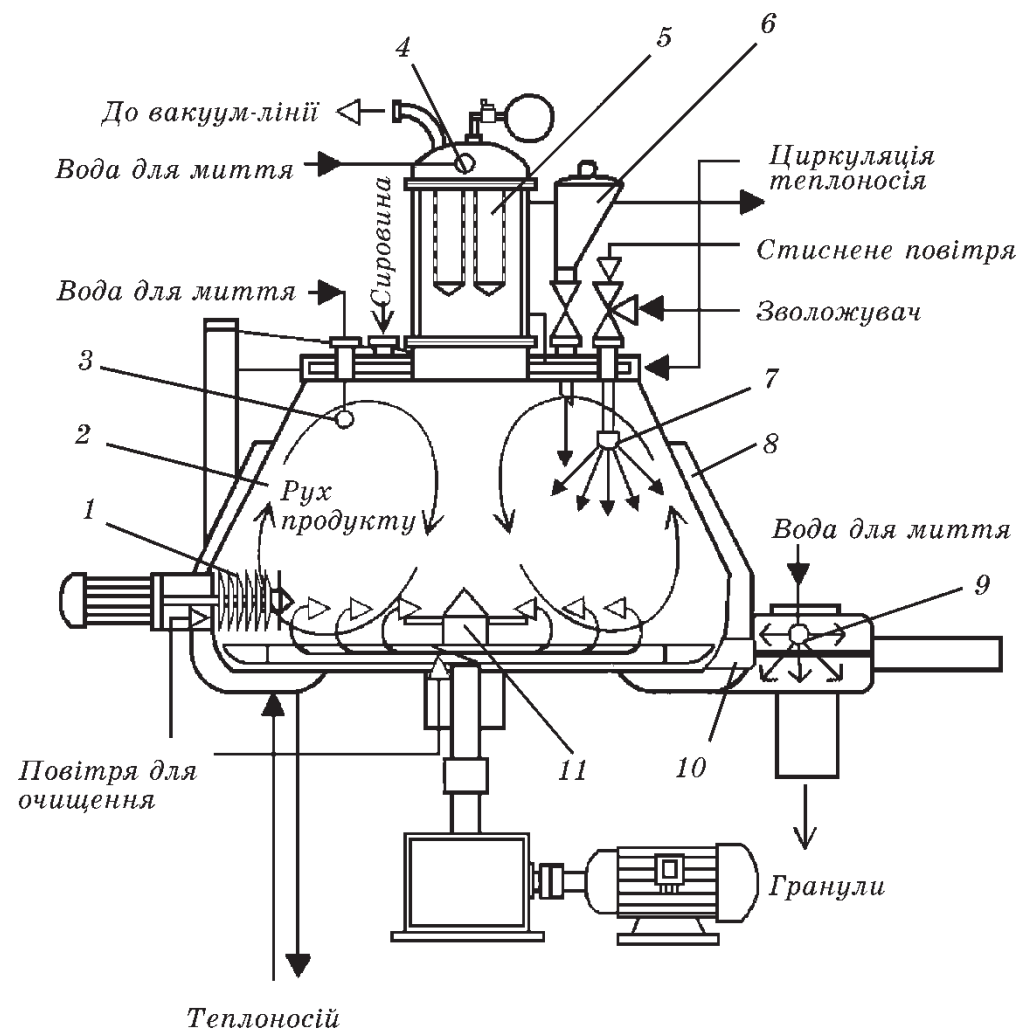


Рис. 3.7. Схема вертикального гранулятора VG:

1 — чопер; 2 — робоча камера; 3, 4, 9 — форсунки для миття; 5 — фільтр; 6 — мірник для зволожувача; 7 — форсунка для зволожувача; 8 — оболонка; 10 — розвантажувальний клапан; 11 — імпелерна мішалка

Висушування вологих гранул у резервуарі апарату проводиться за допомогою вакууму при циркуляції гарячої води (60—80 °С) в оболонці і перемішуванні матеріалу імпелером. До переваг вакуумного висушування слід віднести збереження якості термолабільних речовин, і таких, що окислюються на повітрі. Для інтенсифікації передачі тепла грануляту в змішувачі-грануляторі підключають мікрохвильові генератори. Мікрохвильове сушіння побудоване на дії на висушуваний продукт інтенсивного електромагнітного поля надвисоких частот (НВЧ). Особливості НВЧ-сушіння забезпечують скорочення часу процесу, вигідно відрізняючи мікрохвильове нагрівання від традиційного, коли потрібно спочатку нагріти повітря, а потім передати тепло від нього продуктові.

Готові гранули виводяться із змішувача-гранулятора через розвантажувальний клапан при повільному обертанні трилопатевої мішалки. За-

звичай до вивантажувального отвору апарату приєднується *калібратор гранул* із вбудованим перфорованим циліндром, усередині якого знаходиться вал, що обертається, з кількома рядами лопатей для розбивання з'єднаних гранул (рис. 3.8).

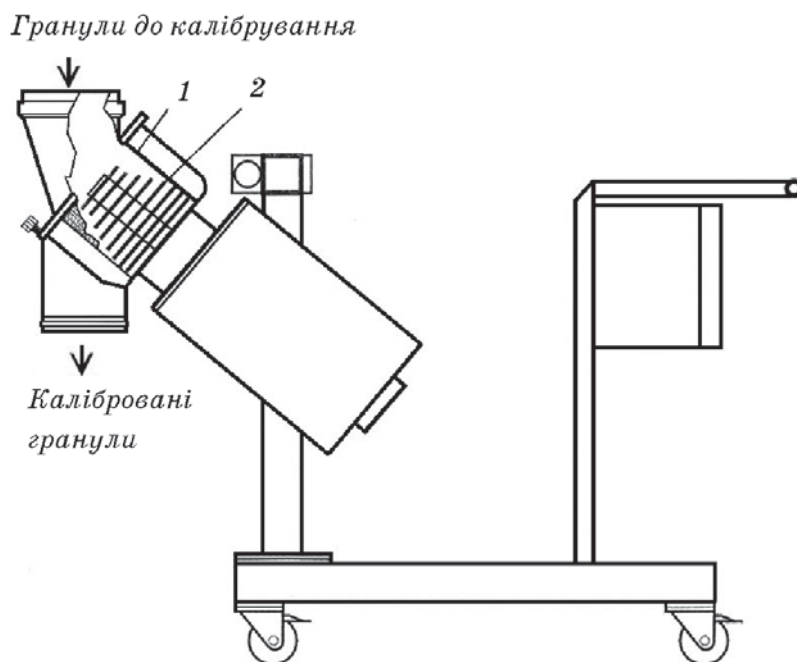


Рис. 3.8. Калібратор гранул:

1 — перфорований циліндр; 2 — лопаті

Сухі гранули, отримані в змішувачі-грануляторі, обпудрюють змащувальними речовинами в змішувачі з обертотним корпусом.

Змішана грануляція. У виробництві таблеток для деяких гідрофобних матеріалів, які утворюють після зволоження і висушування крихку масу, часто застосовують змішану грануляцію. Вона полягає в перемішуванні порошків, їх зволоженні розчином зв'язувальної речовини у змішувачах, висушуванні до грудкуватої маси в повітряних сушарках з подальшим протиранням крізь перфоровану пластину гранулятора або калібратора. Отримані сухі гранули обпудрюють і відправляють на таблетування.

Структурна грануляція. При цьому методі грануляції відбувається характерна дія на зволожений матеріал, яка приводить до утворення округлих, а за дотримання певних умов і достатньо однорідних за розміром гранул.

Нині у фармацевтичному виробництві існують три види грануляції цього типу: у дражжувальному котлі; розпилювальним висушуванням; грануляція в псевдозрідженому шарі.

Дражжувальний котел являє собою обертову посудину еліпсоїдної форми, укріплену на похилому валу, або посудину циліндричної форми з двома усіченими конусами з боків. Для *грануляції в дражжувальному котлі* до нього завантажують суміш порошків і при обертанні зі швидкістю

30 об/хв зволожують подачею розчину зв'язувальної речовини через форсунку. Частинки порошоків злипаються між собою, висушуються теплим повітрям і внаслідок тертя набувають приблизно однакової сферичної форми. Наприкінці процесу до висушуваного грануляту додають ковзні речовини.

Грануляцію розпилювальним висушуванням доцільно застосовувати в разі небажаного тривалого контакту продукту, що гранулюється, з повітрям (наприклад, у виробництві антибіотиків, ферментів, продуктів із сировини тваринного і рослинного походження).

Готують розчин або суспензію з допоміжної речовини та зволожувача і подають через форсунки у вигляді дрібних крапель до камери розпилювальної сушарки. Висушування здійснюється повітрям при температурі 150 °С. Розпилені частинки мають велику поверхню, внаслідок чого відбувається інтенсивний масо- і теплообмін. Вони швидко втрачають вологу та утворюють лише за кілька секунд сферичні пористі гранули розміром 10—70 мкм. Отримані гранули змішують із ЛР і, якщо необхідно, додають допоміжні речовини, не введені раніше до складу суспензії. Гранули мають хорошу сипкість і здатність до спресовування, тому таблетки, отримані з такого грануляту, досить міцні і пресуються при низькому тиску. Якщо щільність грануляту значно відрізняється від щільності ЛР, то можливе розшарування таблетованої маси. Унаслідок надмірного висушування суспензії також можливе відшаровування верхньої частини таблетки (кепінг) під час пресування.

Грануляція в псевдозрідженому шарі. Для гранулювання сумішей з метою підготовки їх до таблетування у фармацевтичній промисловості широко застосовують псевдозрідження матеріалу, при якому оброблюваний порошок, а потім і утворений гранулят безперервно перебувають у русі. Основні процеси — змішування компонентів, зволоження суміші розчином зв'язувальної речовини, грануляція і висушування грануляту — відбуваються в одному апараті.

На підприємствах використовуються апарати фірм «Глатт», «Хюттлін» (Німеччина), «Мюнстер», «Аероматік-Філдер» (Швейцарія), «Ніро», «ІСіАй Лімітед» (США), установка моделі «Гіблі» фірми «ІМА» (Італія). До недавнього часу застосовувалися також апарати СГ-30 і СГ-60 (НВО «Прогрес», Санкт-Петербург). Сушарки-гранулятори псевдозрідженого шару мають ті ж самі складові частини, що й сушарки, і додатково — пристрій для розпилювання розчину зв'язувальних речовин.

Грануляція в псевдозрідженому шарі здійснюється двома способами:

- розпиленням розчину або суспензії, що містять допоміжні та лікарські речовини, у псевдозрідженій системі на дрібні сферичні ядра;
- розпиленням розчин у зв'язувальних речовин на порошкоподібні речовини, що перебувають у псевдозрідженому стані.

При застосуванні *першого способу* гранули утворюються під час нанесення гранулювального розчину або суспензії розпиленням з подальшим сушінням на поверхню спочатку введених у камеру ядер, що приведені в стан псевдозрідження і є штучними «зародками» майбутніх гранул. Ядром може бути АФІ або індиферентна речовина (наприклад, цукор). Таким шляхом отримують тверді і щільні гранули, що мають близькі розміри, округлу форму, високу насипну щільність і сипкість.

Інший спосіб одержання гранул — безпосереднє гранулювання порошків у киплячому шарі. Порошок подають у робочу камеру апарата і підтримують там у завислому стані потоком повітря, а на нього через форсунку розпилюється гранулювальна рідина. У псевдозрідженому шарі відбувається короткочасна взаємодія ЛР з рідиною і нагрітим повітрям, що є сприятливим для нестабільних препаратів. Отримані гранули мають значну міцність і кращу сипкість завдяки майже правильній геометричній формі гранул, що наближена до кулястої. При цьому утворюються більш м'які й пористі агломерати із збалансованим фракційним складом, ніж під час одержання гранул вологою грануляцією продавлюванням (де утворюються великі агломерати, які підлягають подальшому здрібненню).

Під час гранулювання сумішей таблеток у псевдозрідженому шарі змішування порошків є першою технологічною операцією, що визначає якість гранул. Рівномірність змішування залежить від аеродинамічного режиму роботи апарата, співвідношення компонентів у суміші, форми і густини частинок. У процесі змішування частинок, близьких одна до одної за формою, які мають співвідношення за масою не більше 1:10, перемішування практично відбувається без сепарації. Змішування порошків триває близько 5 хв.

З додаванням гранулювальної рідини відбувається грудкування частинок гранульованої маси за рахунок склеювальних сил як самої рідини, так і розчину, що утворюється при змочуванні цієї рідиною поверхневого шару оброблюваного матеріалу. Частинки зв'язуються між собою мостами з розчину зв'язувальної речовини. У процесі висушування рідина випаровується, а з'єднанність частинок залишається завдяки затвердінню зв'язувальної речовини. При цьому грудки перетворюються на тверді агломерати, які частково руйнуються в результаті тертя між собою і зі стінками апарата. Процес росту гранул триває близько 15—30 хв.

Процес грануляції в псевдозрідженому шарі відбувається одночасно з висушуванням отриманих гранул гарячим повітрям. Сушіння готового грануляту є фактично додатковою операцією, що доводить до необхідного значення залишкову вологість і триває 3—5 хв.

Залежно від фізичних властивостей гранул обпудрювання висушеного грануляту проводять у цьому ж апараті шляхом додавання антифрикційних речовин до грануляту і вторинного перемішування в псевдозріджено-

му шарі або в змішувачі з обертовим корпусом. При необхідності перед обпудрюванням в змішувачі сухі гранули можуть пропускатися через калібратор із ситом.

Підготовлені гранули надходять на таблетування.

Грануляція екструзією з розплаву речовин (грануляції плавленням). Метод розроблений для підвищення біологічної доступності важкорозчинних і термостійких АФІ. Грануляція здійснюється шляхом попереднього плавлення інгредієнтів або змішування ЛР в розплавленій основі в екструдері з наступним продавлюванням через отвори діаметром 0,25—1 мм. Потім екструдат охолоджують і подрібнюють в гранули на спеціальному обладнанні. Гранули калібрують, опудрюють лубрикантами і таблетують. Цей спосіб отримання гранул позбавлений вад методу вологої грануляції: негативна дія зволожувача на ЛР і тривалість сушіння. Однак при виборі методу потрібно враховувати можливі хімічні зміни АФІ.

За допомогою методу грануляції екструзією з розплаву речовин отримують дисперсії твердих частинок, які являють собою молекулярні (термодинамічно стабільні розчини твердих частинок) або колоїдні (кінетично стабільні суспензії) дисперсії аморфного АФІ, диспергованого в полімерній матриці, що підвищує розчинність важкорозчинних ЛР. У результаті можна значно підвищити біологічну доступність таких АФІ. Для отримання стабільних дисперсій твердих частинок використовують полімери: повідон Plasdane K, коповідон Plasdane S-630, кросповідон Polyplasdane, гіпромелозу Benecel і гідроксипропілцелюлозу Klucel компанії «ASI» (США) та ін. Додавання солубілізаторів прискорює перехід фізичного стану ЛР з кристалічного в аморфний при зниженій температурі обробки. Як солубілізатор може застосовуватися, наприклад поллоксамер 188 (випускається під торговою назвою Pluronic F68 фірмою «BASF», Німеччина) — розчинний у воді неіоногенний синтетичний блок — кополімер етиленоксиду і пропіленоксиду.

3.5. ТИПИ ТАБЛЕТКОВИХ МАШИН

Пресування порошків або гранулятів на таблеткових машинах здійснюється прес-інструментом, що складається з матриці і двох пуансонів. Основними типами таблеткових машин є ексцентрикові (або ударні) і ротаційні.

Ексцентрикові (ударні) машини мають один прес-інструмент і використовуються переважно в лабораторних умовах через малу продуктивність (30—50 таблеток за хвилину). Також недоліком машин є те, що пресування здійснюється лише зверху і короткочасно, на зразок удару. Тиск пресування в таблетці розподіляється нерівномірно (верхня половина ущільнена більше), а деякі порошки погано пресуються через короткочасність циклу стискання.

Ротаційні таблеткові машини (РТМ) широко використовуються фармацевтичною промисловістю. На відміну від ударних машин РТМ, мають велику кількість матриць і пуансонів (від 12 до 57). Матриці вмонтовані в обертовий матричний стіл. РТМ характеризується високою продуктивністю (до 500 тисяч таблеток за годину). Технологічний цикл таблетування на РТМ складається з таких послідовних операцій: заповнення матриць матеріалом, що піддається таблетуванню (об'ємний метод дозування), власне пресування, виштовхування і скидання таблеток. Ці операції виконуються послідовно і автоматично.

Пуансони верхні та нижні ковзають по напрямних (копірах) і проходять між пресувальними роликами, які одночасно на них тиснуть. При цьому тиск наростає та зменшується поступово, що забезпечує рівномірне і м'яке пресування таблеток зверху і знизу. Залежно від типу такі машини можуть бути обладнані одним або двома нерухомими завантажувальними бункерами. У завантажувальних бункерах може бути встановлена мішалка.

Принцип роботи РТМ-12 зображено на рис. 3.9. Ротор з прес-інструментами обертається. Під час руху кожної матриці і пари пуансонів відбувається таке. Нижній пуансон 3 опускається в точно обумовлене положення. Верхній пуансон 2 в цей час знаходиться у найвищому положенні, оскільки матричний отвір 7 підійшов під бункер 1 з живильником (операція завантаження *а*). Як тільки матриця (із заповненим гніздом) пройшла бункер разом з обертанням стільниці 4, починається поступове опускання верхнього пуансона. Діставшись протилежного боку, він одразу ж потрапляє під пресувальний ролик 5. Одночасно на нижній пуансон натискає ролик 6 (операція пресування *б*). Після проходження між валиками верхній пуансон починає підніматися. Нижній пуансон також трішки піднімається і виштовхує таблетку з матриці, а за допомогою обмежника таблетка скидається зі стільниці. Такий рух послідовно здійснюють усі прес-інструменти. До схеми руху прес-інструментів більшості сучасних РТМ додатково входить фаза попереднього пресування (підпресовування).

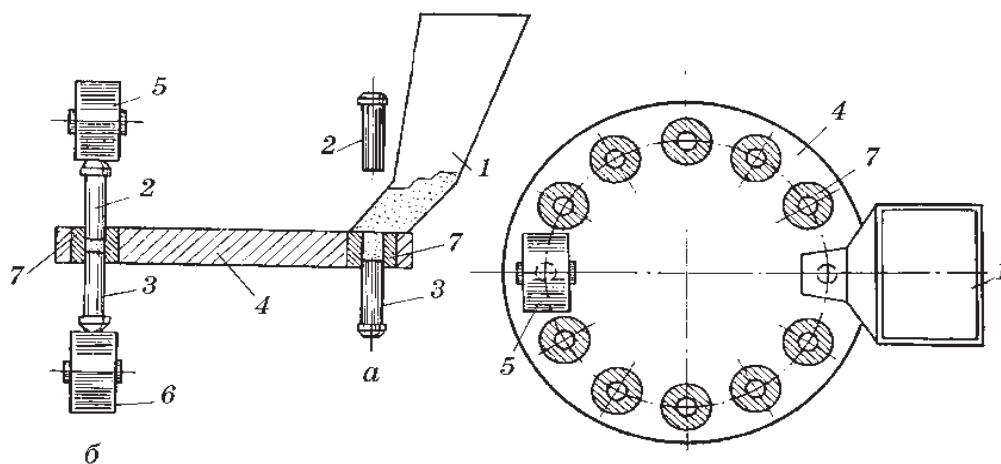


Рис. 3.9. Схема процесу таблетування на РТМ-12

Нині використовуються таблеткові машини різних марок: РТМ-41, РТМ-41МЗ (МЗТО, Україна); фірм «ІМА/Кіліан» (Італія); «Манесті» (Англія); «Фетте», «Корш» (Німеччина).

Таблеткові машини зарубіжних фірм оснащені пристроєм для вимірювання тиску пресування і сили виштовхування, а також автоматичним приладом «Чекмастер», що дозволяє вибірково контролювати в процесі таблетування масу, товщину і стійкість таблеток до роздавлювання. У разі відхилення параметрів від заданих включається сигнальна лампа або звуковий сигнал.

Автоматичний контроль на металеві включення проводиться за допомогою пристрою, який виявляє і виймає з потоку таблетки з металевими включеннями. Після цього пристрою таблетки надходять в установку для знепилювання, забезпечену пиłosосом. В установці є обертовий барабан із сіткою. Знепилювач іншої конструкції (типу «Крамер») оснащений вертикальною спіраллю, перфорованою або з гладкою поверхнею, по якій від низу до верху під дією вібрації рухаються таблетки. Знепилювання відбувається за рахунок вібрації та подачі струменя стисненого повітря. Спіраль знаходиться в прозорому циліндричному корпусі.

3.6. ЧИННИКИ ВПЛИВУ НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК І БІОДОСТУПНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

На зовнішній вигляд таблеток впливають адгезійні та когезійні властивості маси, що піддається таблетуванню, її вологість, гранулометричний склад, величина тиску, швидкість пресування, стан і зносостійкість прес-інструменту.

Механічна міцність таблеток залежить від багатьох чинників. У разі прямого пресування міцність таблеток залежатиме від фізико-хімічних властивостей речовин, що пресуються, і від величини тиску пресування. Міцність таблеток, одержуваних методом вологої грануляції, залежить від кількості, природи зв'язувальних речовин, від величини тиску пресування і від вологості таблетованого матеріалу.

Тиск пресування добирають окремо для кожного препарату і контролюють шляхом вимірювання міцності таблеток і часу їх розпадання. Зайвий тиск пресування часто призводить до розшаровування таблеток. При цьому відбувається також різке зменшення пор, що знижує проникнення рідини в таблетку, подовжує час її розпадання.

Вміст вологи понад оптимальний (0,5—5 %) призводить до прилипання таблеткової маси до прес-інструменту. Недостатній вміст вологи, тобто пересушування матеріалу, спричиняє розшаровування в момент пресування або ж недостатню механічну міцність.

Розпадання і розчинність таблеток також залежать від багатьох чинників: фізико-хімічних властивостей речовин, що входять у таблетку,

насамперед від здатності їх до змочуваності, набухання і розчинності; кількості та природи розпушувальних речовин; кількості та природи зв'язувальних речовин; тиску пресування.

Середня маса таблеток залежить від показників: сипкості (плинності) матеріалу; фракційного складу; форми завантажувального бункера і кута схилу; швидкості обертання матричного столу, тобто від швидкості пресування.

Біодоступність ЛР з таблеток. Найбільш важливим фармацевтичним чинником, який позначається на дії препарату, є *допоміжні речовини*. Раніше введення допоміжних речовин розглядалося лише як додавання індиферентних наповнювачів і формоутворювачів, без яких неможливо обійтися у виготовленні таблеток. Вибір їх диктувався тільки технологічними і економічними міркуваннями. Сучасна наукова фармація відмовилася від такого розуміння допоміжних речовин.

Біофармація вимагає при використанні допоміжних речовин зважати не тільки на їх можливий вплив на фізико-хімічні властивості таблеток, а також на фармакокінетику, і через неї на терапевтичну ефективність ЛР. Допоміжні речовини мають забезпечувати достатню стабільність препарату, максимальну біологічну доступність і властивий йому спектр фармакологічної дії. Необґрунтоване застосування допоміжних речовин може призвести до зниження, спотворення або повної втрати лікувальної дії лікарського препарату. Це відбувається здебільшого внаслідок взаємодії ЛР під час виготовлення препаратів у самій лікарській формі або частіше після її призначення хворому. В основі подібних взаємодій лежать переважно явища комплексоутворення та адсорбції, які здатні різко змінити швидкість і повноту всмоктування діючих речовин.

Доведено, що *спосіб одержання таблеток* багато в чому визначає стабільність препарату, швидкість вивільнення ЛР з ЛФ, інтенсивність усмоктування, а в підсумку — терапевтичну ефективність. Наприклад, небажана волога грануляція, особливо в технології виготовлення таблеток з антибіотиками, оскільки вона призводить до розкладання препаратів.

Умови грануляції дуже впливають на розпадання таблеток. Часто застосовувані у промисловості зволожувачі — крохмальний клейстер і розчини желатину — для багатьох препаратів не є оптимальними, оскільки збільшують час їх розпадання. Підвищення міцності таблеток за допомогою високов'язких гранулювальних рідин за інших однакових умов діє так само — продовжує час розпадання.

Шкідлива дія гідрофобних антифрикційних речовин (тальку, магній і кальцій стеарату), що погіршують розпадання таблеток через утруднене проникнення травних рідин в пористу структуру таблетки, суттєво знижується або повністю усувається, якщо таблетовані маси містять добре набухаючі речовини (натрій крохмаль гліколят, натрій-кроскармелоза).

Одним із методів удосконалення біофармацевтичних властивостей таблеток є створення їх на основі *комплексів включень циклодекстринів із лікарськими речовинами*. Так, використання комплексу α -циклодекстрину істотно поліпшує розчинність дигоксину, кавінтону; спостерігається збільшення швидкості розчинення ібупрофену в комплексі з β -циклодекстрином.

Для підтримання концентрації лікарської речовини в організмі на певному сталому рівні при виготовленні деяких таблеток використовують *допоміжні речовини, що сповільнюють швидкість вивільнення ЛР*.

Тиск пресування доволі виразно впливає на швидкість вивільнення АФІ, що, у свою чергу, може порушити процес його абсорбції в місцях усмоктування.

3.7. ПОКРИВАННЯ ТАБЛЕТОК ОБОЛОНКАМИ

Покривання таблеток оболонками має вирішувати кілька завдань, а саме:

- 1) захист таблеток від механічної дії (ударів, стирання тощо);
- 2) захист від дії чинників навколишнього середовища (світла, вологи, кисню і вуглекислоти повітря);
- 3) захист від забарвлювальної здатності ЛР, що містяться в таблетках;
- 4) захист ЛР, що містяться в таблетках, від кислої реакції шлункового соку;
- 5) захист слизової оболонки рота, стравоходу і шлунку від подразливої дії ЛР;
- 6) маскування неприємного смаку і запаху ДР, що містяться в таблетках;
- 7) локалізація терапевтичної дії АФІ у певному відділі ШКТ;
- 8) запобігання порушенням процесів травлення в шлунку, можливих при нейтралізації шлункового соку лікарськими речовинами основного характеру;
- 9) пролонгування терапевтичної дії ЛР у таблетках;
- 10) подолання несумісності різних речовин, що містяться в одній таблетці, введенням їх до складу оболонки і ядра;
- 11) поліпшення товарного вигляду таблеток і зручності їх застосування.

Покриваючи таблетки оболонками, застосовують різні допоміжні речовини, які умовно можна поділити на такі групи: *адгезиви*, що забезпечують прилипання матеріалів покриття до ядра і один до одного (цукровий сироп, ПВП, КМЦ, МЦ, АФЦ, ОПМЦ, ЕЦ, макрогол тощо); *структурні речовини*, які утворюють каркаси (цукор, магній оксид, кальцій оксид, тальк, магній карбонат основний); *пластифікатори*, що надають покриттям властивість пластичності (олії рослинні, МЦ, ПВП, КМЦ, твіни, 1,2-пропіленгліколь, діетилфталат, триацетилгліцерин (тріацетин) і т. ін.);

гідрофобізатори, що додають покриттям властивості вологостійкості (аеросил, шелак, смоли поліакрилові, зеїн); *барвники*, які служать для поліпшення зовнішнього вигляду або для позначення терапевтичної групи речовин (тропеолін 00, тартразин, кислотний червоний 2С, індигокармін та ін.); *коригенти*, які надають покриттю приємного смаку (цукор, кислота лимонна, какао, ванілін і т. ін.).

Покриття таблеток залежно від їхнього складу і способу нанесення розділяють на такі групи:

- 1) дражовані покриття (нанесення цукрової оболонки);
- 2) плівкові покриття;
- 3) пресовані (або сухі) покриття.

Технологічний процес нанесення оболонок на таблетки відбувається за схемою, зображеною на рис. 3.10.

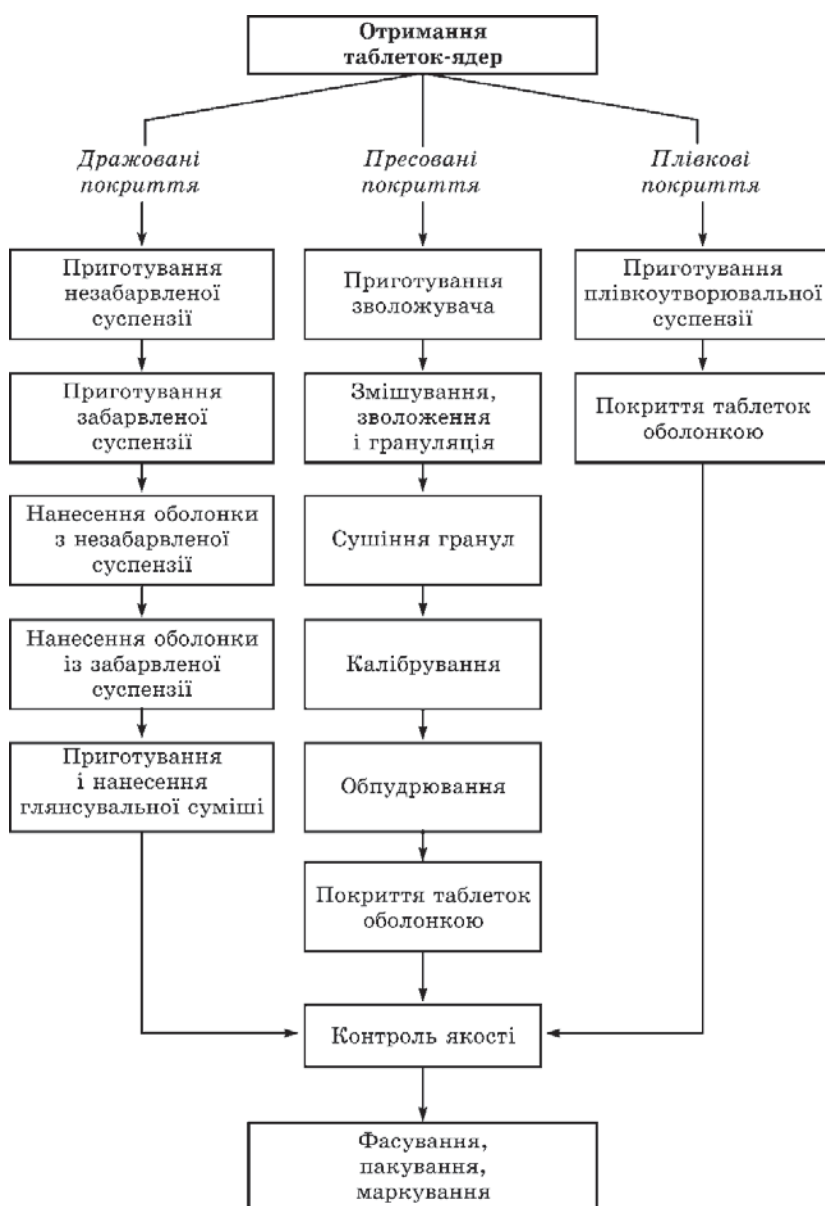


Рис. 3.10. Схема технологічного процесу нанесення різних видів покриття на таблетки

3.7.1. Дращовані покриття

Дращоване покриття (від франц. *dragee* — нанесення цукрової оболонки) — це найдавніший тип таблеткових оболонок, який застосовували ще на початку ХХ століття. Основним призначенням цих оболонок є захист таблеток від дії зовнішніх чинників, маскування неприємного смаку і запаху ЛР, поліпшення зовнішнього вигляду таблеток. Іноді до складу оболонок додають речовини, що захищають таблетку від дії шлункового соку.

Утворення дражованих оболонок здійснюється в дражувальних котлах (або обдукторах), які можуть мати кулясту, еліпсоїдну або циліндричну форму з двома усіченими конусами з боків. Форма котла, ступінь його завантаження, швидкість обертання, нахил котла до горизонталі, а також площа поверхні дражованих таблеток значно впливають на якість покриття. Оптимальна швидкість обертання котла еліпсоїдної форми — 18...25 об/хв, кут нахилу котла до горизонталі — 30...45°, оптимальне завантаження — 25...30 % від місткості котла. У виробництві таблеток знайшли застосування як окремі дражувальні котли, так і автоматичні лінії фірми «Штейнберг» (Німеччина), що мають від 2 до 6 котлів.

Нині для покривання таблеток оболонкою широко використовують автоматичні установки з котлом циліндричної форми із двома усіченими конусами з боків — фірми «П'єтро Пеллегріні» (Італія), типу GS фірми «ІМА», Акселакота, XLCota фірми «Манесті», BFC фірми «Боле», GC Smart фірми «Глатт». До внутрішньої поверхні котла приварені лопаті, які підвищують інтенсивність перемішування таблеток. З одного торця котла розташований отвір, що закривається прозорою кришкою, — для заповнення таблетками, спостереження за технологічним процесом і введення кронштейна з форсунками для нанесення покривної суспензії. Котел вбудований в звуконепроникну камеру. Підведення нагрітого повітря, що пройшло через систему фільтрів, для сушіння таблеток, і відведення пароповітряної суміші з установок фірм «П'єтро Пеллегріні» та «ІМА» здійснюється з протилежного до завантажувального отвору боку котла. Відпрацьоване повітря відводиться через пристрій у вигляді порожнистого циліндра з перфорованими лопатями (установка GS), які під час процесу покриття знаходяться в шарі таблеток (рис. 3.11). Підведення і відведення повітря в установках фірм «Манесті», «Боле» і «Глатт» здійснюється через перфорацію в циліндричній частині котла і систему трубопроводів.

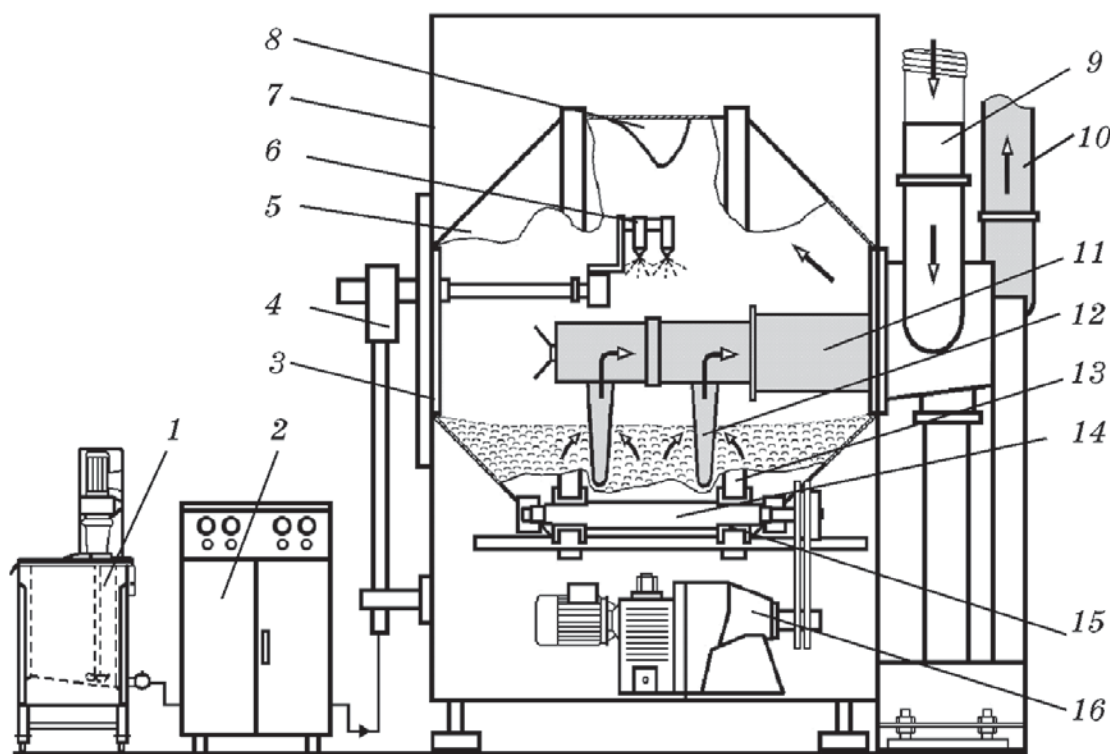


Рис. 3.11. Схема установки типу GS для покривання таблеток оболонкою:

1 — збірник із суспензією для покриття; 2 — дозувальний насос; 3 — завантажувальний люк; 4 — штатив; 5 — котел; 6 — форсунки; 7 — корпус установки; 8 — перемішувальна лопать; 9 — трубопровід припливного повітря; 10 — трубопровід повітря, що відводиться; 11 — пристрій відведення повітря; 12 — лопать для знепилювання таблеток і відведення пароповітряної суміші; 13 — напрямна обертання котла; 14 — вал; 15 — передавальні ролики; 16 — привід

Дражована таблетка складається з таблетки-ядра, що містить лікарську речовину, і покриття, яке містить комплекс допоміжних речовин. Таблетка-ядро має бути механічно міцною. Це зумовлено тим, що на таблетку при дражуванні діють чотири чинники:

- сумарна маса таблеток, яка залежить від величини завантаження котла (зі збільшенням завантаження і швидкості обертання котла зростає можливість руйнування таблеток);
- вільне падіння таблеток із верхньої точки обертового котла на нижню (ця сила прямо пропорційна масі таблеток і висоті, з якої вони падають);
- кінетична енергія таблеток, що обертаються, у котлі (таблетка не просто довільно падає, а створюється обертальний момент, сила якого залежить від маси таблетки і швидкості обертання котла);
- розклинювальний ефект рідин, які використовуються при дражуванні.

Таблетки, що підлягають дражуванню, не повинні мати плоску форму, щоб запобігти їх злипанню. Для дражування рекомендуються два типи таблеток:

— із середнім овалом поверхні: глибина кривизни складає близько 15 % від діаметра, висота по центру — 25...30 % від діаметра (радіус кривизни $R = 0,75D$);

— із стандартною кривизною поверхні (малий овал): глибина кривизни складає 10 % від діаметра, висота по центру — не менше 25 % від діаметра таблетки ($R = 1,1D$).

Нанесення дражованих оболонок здійснюють **суспензійним методом дражування**, який забезпечує стабільність при зберіганні і приємний товарний вигляд таблеткам, а також дозволяє автоматизувати і механізувати процес.

Склад суспензії, %:

Цукор	— 58,00
Вода	— 24,85
ПВП	— 0,75
Магній карбонат основний	— 13,40
Аеросил	— 1,00
Тальк	— 1,00
Титан діоксид	— 1,00

Для приготування суспензії у воді розчиняють ПВП і на отриманому розчині готують 70 %-вий цукровий сироп, що є дисперсійним середовищем суспензії. Після охолодження до 60 °С у сироп вносять решту компонентів. У воді молекули пластифікатора ПВП, приєднуючись одна до одної, утворюють просторову сітку. Молекули цукру, розчинені у воді, опиняються в комірках сітки. У процесі сушіння таблеток, що покриваються, вода, яка знаходиться в окремих чарунках сітки, видаляється. Цукор, що там залишився, кристалізується, не має можливості з'єднуватися в агломерати. При цьому утворюються дрібнодисперсні кристали, які менш крихкі і більш пластичні.

Аеросил, що застосовується в суспензії, є її стабілізатором. Механізм стабілізації полягає в тому, що на поверхні частинок аеросилу є силанолі групи, які за допомогою водневих містків із водою утворюють гель. Гель, що утворився, перешкоджає седиментації завислих частинок. Магній карбонат основний — наповнювач і речовина, що регулює вологопоглинання покриттям. Тальк сприяє рівномірному розподілу структурних елементів в оболонці завдяки своїм змащувальним і ковзним властивостям. Титан діоксид — пігмент, що підвищує покривність оболонки.

Стадії суспензійного методу дражування таблеток:

- 1) нанесення на таблетки покриття із незабарвленої суспензії;
- 2) нанесення на таблетки покриття із забарвленої суспензії або забарвленого сиропу;
- 3) глясування таблеток.

Технологічний режим дражування такий: у дражувальний котел завантажують попередньо знепилені таблетки-ядра. Вмикають привід котла і на таблетки, що обертаються, подають 2—2,5 % суспензії (від кількості таблеток у котлі) методом поливання або ж розбризкування за допомогою форсунки. Таблеткам дають «розкачатися» протягом 4—5 хв, після чого їх висушують теплим повітрям (40—45 °С) упродовж 3—4 хв. Операції подавання суспензії, обкачування і сушіння повторюють багаторазово, до отримання певної маси таблеток. Потім на таблетки наносять покриття із суспензії або сиропу з додаванням барвників. Останньою стадією процесу дражування є глянсування, тобто надання таблеткам блиску, приємного товарного вигляду. Її можна здійснювати двома способами.

Застосовуючи перший спосіб, готують глянсувальну мастику такого складу: воску бджолиного — 45 %, масла вазелінового — 45 %, тальку — 10 %. Глянсувальну мастику в кількості 0,05—0,06 % наносять на теплі таблетки, що обертаються, і дають можливість їм вільно обертатися 30—40 хв. Потім таблетки обсипають невеликою кількістю тальку для прискорення одержання глянцю.

Застосовуючи другий спосіб, покриті оболонкою таблетки вивантажують з котла і поміщають у спеціальний котел, стінки якого вкриті воском. Вмикають обертання котла на 1,5—2 год і таким чином отримують глянець.

3.7.2. Плівкові покриття

Плівковим покриттям називається тонка (завтовшки 0,05—0,2 мм) оболонка, що утворюється на таблетці після висихання нанесеного на її поверхню розчину плівкоутворювальної речовини. Плівкові покриття мають такі переваги:

- 1) можливість вибіркової розчинності таблеток у шлунку або кишечнику;
- 2) регулювання швидкості адсорбції і пролонгування вивільнення ЛР;
- 3) можливість поєднання в одній таблетці несумісних ЛР;
- 4) збереження хімічних і механічних властивостей, а також первинних геометричних параметрів ядер таблеток, їхньої форми, маркування, фірмових позначень під час нанесення плівкових покриттів;
- 5) зменшення маси об'єму плівкового покриття порівняно з дражованим;
- 6) можливість автоматизації процесу покривання, інтенсифікації виробництва і скорочення виробничих площ.

Залежно від розчинності плівкові покриття поділяють на такі групи:

- а) розчинні у воді та в шлунковому соку;
- б) нерозчинні у воді, але розчинні в шлунковому соку;
- в) розчинні в кишкових рідинах (ентеросолюбільні);
- г) нерозчинні ні у воді, ні у фізіологічних рідинах.

Покриття, розчинні у воді та в шлунковому соку. Ці покриття поліпшують зовнішній вигляд таблеток, коригують їхні смак і запах, захищають від механічних ушкоджень, але не оберігають від дії вологи повітря.

Для одержання таких покриттів макрогол і ПВП наносять на таблетки у вигляді 20—30 %-вих розчинів в 50—90 %-вому спирті етиловому або ізопропіловому; МЦ, NaKMЦ і ОПМЦ —у вигляді 3—7%-вих водних розчинів. До розчинів плівкоутворювачів додають пластифікатори і пігменти.

Останнім часом для одержання покриттів усе частіше застосовують оптимізовані готові системи, що випускаються у вигляді порошку. Перед нанесенням на таблетки порошок достатньо лише диспергувати у воді, що скорочує час приготування суспензії, не вимагає використання органічних розчинників і знижує ризик контамінації. Системи стандартизовані, що гарантує одержання якісного стандартного покриття на таблетках. До таких належать системи «Опадрай» фірми «Колоркон» (Англія), «Адвантіа Прайм» фірми «АйЕсПі» (США), що складаються з гідроксипропілцелюлози (ГПЦ) або гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), пластифікаторів (макроголу 400, полісорбату 80), титан діоксиду та інших пігментів, тальку. Система «Сепіфілм 752» фірми «Сеппик» (Франція) являє собою суміш 35 % ГПМЦ, 10 % поліоксил-40-стеарату (макрогол стеарату), 20 % титан діоксиду і 35 % МКЦ. Порівняно з іншими водорозчинними естерами целюлози з ГПМЦ утворюється більш рівномірна еластична глянцева плівка. Поліоксил-40-стеарат входить до складу як пластифікатор і для зменшення паропроникності плівкового покриття. МКЦ сприяє кращій адгезії між плівковим покриттям і ядром таблетки. На основі ГПМЦ фірма «Kerry» (США) випускає порошкову систему для отримання плівкового покриття «SheffCoat CG».

Покриття, нерозчинні у воді, але розчинні в шлунковому соку. Такі покриття захищають таблетки від дії вологи повітря, оскільки не розчиняються у воді. Покриття, розчинні в шлунковому соку протягом 10—30 хв, отримують із полімерів, що мають у молекулі замісники основного характеру, переважно аміногрупи, наприклад з бензиламіно- і діетиламінобензилцелюлози, *n*-амінобензоатів сахарози, глюкози, фруктози, маніту, вінілпіридину, зеїну і желатину.

Широко використовуються також лакові покриття на основі кополімерів аліфатичних естерів акрилової і метакрилової кислот під назвою «Ойдрагіт» (Eudragit) фірми «Рьом Фарма» (Німеччина), серед яких у шлунку розчиняється Ойдрагіт марки Е (кополімер диметиламіноетилметакрилату катіонного характеру і нейтральних естерів метакрилової кислоти). Плівкоутворювачі наносять на таблетки у вигляді розчинів в етанолі, ізопропанолі, ацетоні або метиленхлориді. Покриття можуть бути безбарвні і кольорові. До складу безбарвного покриття входить тальк або магній стеарат, які при нанесенні оболонки знижують клейкість лакової

плівки під час її висихання і сприяють утворенню гладкої поверхні. Для приготування кольорової суспензії в розчинник вносять титан діоксид або інші пігменти (3 % від маси суспензії), тальк або магній стеарат (4 %) і перемішують. Далі додають макрогол (0,5 %), розчинений у воді в співвідношенні 1:2, перемішують і вводять у 4—8 %-вий розчин Ойдрагіту Е з подальшою гомогенізацією. У кольоровій суспензії магній стеарат уповільнює її осадження. Титан діоксид забезпечує непрозорість оболонки. Різними співвідношеннями титан діоксиду та інших пігментів досягаються різноманітні відтінки покриття. Макроголи з молекулярною масою від 600 до 20000 використовуються як полірувальні речовини.

Покриття, розчинні в кишкових рідинах (ентеросолюбільні). Кишково-розчинні покриття захищають АФІ, що міститься в таблетці від дії кислої реакції шлункового соку, оберігають слизову оболонку шлунку від подразливої дії деяких ліків, забезпечують розчинність таблетки в заданому відділі кишечника. Кишково-розчинні покриття мають також більш виражений вологозахисний ефект, ніж у згаданих вище груп покриттів. Процес розчинення ентеросолюбільних оболонок в організмі обумовлений дією на них комплексу ферментів і різних солюбілізуючих речовин, що містяться в кишковому соку.

Для одержання кишково-розчинних покриттів як плівкоутворювачі використовують ВМС з властивостями поліелектролітів із значною кількістю карбоксильних груп. Вони дисоціюють у нейтральному та лужному середовищах з утворенням розчинних солей. Застосовуються природні речовини: шелак, віск карнаубський, казеїн, кератин, парафін, церезин, спермацет, спирт цетиловий; а також синтетичні продукти: кислота стеаринова у поєднанні з жирами і жовчними кислотами, бутилстеарат, фтала-ти декстрину, гідроксипропілметилцелюлози, АФЦ, моносукцинати ацетилцелюлози, метилфталілцелюлози, кополімери аніонного характеру кислоти метакрилової і метилметакрилату (Ойдрагіт L і Ойдрагіт S). Плівки Ойдрагіт L є розчинними в кишковому соку при рН від 6 і вище, Ойдрагіт S — при рН вище 7. Згадані плівкоутворювачі наносять на таблетки у вигляді розчинів в етиловому, ізопропиловому спирті, ацетоні, метиленхлориді або в сумішах названих розчинників. Колікоет МАЕ 30 DP фірми «БАСФ» (Німеччина) і Ойдрагіт L30D, що являють собою 30 %-ву водну дисперсію кополімеру кислоти метакрилової і етилакрилату з додаванням як емульгатора 0,7 % натрій лаурилсульфату і 2,3 % твіну-80, перед нанесенням розводять водою. Для одержання забарвлених оболонок у розчини додають пігменти і барвники. З метою поліпшення еластичності плівки вводять пластифікатори в кількості 10 % від вмісту сухого плівкоутворювача.

Кишково-розчинні покриття витримують дію шлункового соку впродовж 2—4 год і навіть більше, що дозволяє таким таблеткам в незмінному вигляді пройти через шлунок; у кишковому ж соку вони розпадаються протягом 1 год, забезпечуючи вивільнення ЛР в кишечнику.

Покриття, нерозчинні ні у воді, ні у фізіологічних рідинах. Основне призначення покриттів цього типу — захист таблетки від механічного

ушкодження і від дії атмосферної вологи, усунення неприємного запаху і смаку ЛР, пролонгування її дії. Такі оболонки утворюють ЕЦ, монолаурат поліетиленсорбіту, ПАР, кополімери естерів кислот акрилової і метакрилової з низьким вмістом четвертинних амонієвих груп, Ойдрагіт RL і Ойдрагіт RS, нейтральний за характером кополімер етилакрилату і метилметакрилату Ойдрагіт NE та ін. Механізм вивільнення ЛР з таблеток з нерозчинними оболонками такий. Після надходження таблетки в ШКТ травильні соки проникають в неї крізь мікропори оболонки і спричиняють або розчинення вмісту таблетки, або її набухання. У першому випадку розчинені речовини дифундують крізь плівку в зворотному напрямку — у ШКТ під дією різниці концентрацій, у другому — оболонка розривається через збільшення об'єму таблетки, після чого ЛР вивільняється звичайним способом. Швидкість вивільнення АФІ з таблетки залежить від товщини плівки.

Для надання блиску на таблетки, покриті плівковою оболонкою, наносять готову систему Опаглос 600 фірми «Колоркон», що являє собою розчин в спирті етиловому воску пальмового і гумілаку (переробленої смоли фікусів).

Способи нанесення плівкових покриттів

Існують два основні способи нанесення плівкових покриттів на таблетки:

- 1) нашаровування в дражувальному котлі;
- 2) одержання покриття в завислому шарі.

Найбільш популярний сьогодні **спосіб нанесення плівкових покриттів у дражувальному котлі**. Цей спосіб недорогий, застосовується для розчинів практично будь-якої в'язкості, має високу продуктивність. Для нанесення покриття двоопуклі таблетки поміщають в дражирувальний котел, який під час роботи обертається зі швидкістю 20—25 об/хв. Перед початком процесу покривання з поверхні таблеток потужним повітряним струменем здувається пил. Покривний розчин вводять у котел шляхом періодичного розбризкування за допомогою встановлених в отворі котла форсунок. Для висушування оболонок таблетки обдувають у котлі струменем повітря.

Плівкове покриття незначно збільшує вагу таблеток. Завдяки застосуванню летких органічних розчинників не потрібна тривала стадія сушіння оболонок. Тривалість процесу нанесення плівкового покриття складає 2—4 год. Плівкові покриття можна наносити не тільки на таблетки, але й на гранули або на частинки порошкоподібного матеріалу.

Основним недоліком нанесення плівкових покриттів на основі органічних розчинників у промислових масштабах є можливе збільшення концентрації парів здебільшого токсичних і вогнебезпечних розчинників у приміщеннях цехів, що вимагає відповідних заходів протипожежної безпеки, встановлення потужної припливно-витяжної вентиляції та безпеки праці робітників.

У виробництві для нанесення плівкових покриттів на основі органічних розчинників використовують автоматичні установки замкненого циклу з обертовими котлами УЗЦ-25 (НВО «Прогрес»), типу GS фірми «ІМА», Акселакота фірми «Манесті», ВФС фірми «Боле», GC SmaRt фірми «Глатт». У таких установках пари розчинників уловлюються і регенеруються.

Для нанесення покриття в псевдозрідженому шарі призначена установка, конструкція якої майже не відрізняється від установки, застосовуваної для одержання грануляту. Форсунки для розбризкування покривного розчину встановлюють у верхній або нижній частині робочої камери апарата. Певну кількість таблеток поміщають у робочу камеру, вмикають вентилятор, і під дією повітряного потоку, що утворюється, маса таблеток переводиться в псевдозріджений стан. Безпосередньо після цього з певною швидкістю в камеру подається покривний розчин або суспензія. Швидкість надходження розчину визначається його в'язкістю і швидкістю повітря, а швидкість руху повітря в апараті — розміром камери і кількістю таблеток, що знаходяться в ній. Тривалість процесу нанесення покриття залежить від необхідної товщини оболонки і коливається від 15 до 45 хв. Після закінчення пульверизації розчину швидкість руху повітря трохи збільшують, при цьому утворення плівкової оболонки відбувається найбільш ефективно, процес висушування покриття значно скорочується порівняно з попереднім способом.

Більш рівномірне покриття на таблетках отримують в апаратах псевдозрідженого шару з розташуванням форсунок біля днища продуктового резервуара. При цьому використовують установки з резервуаром конструкції Вурстера різних фірм. Установка типу «Вурстер» відрізняється від іншого устаткування псевдозрідженого шару наявністю циліндрового відділення, розміщеного в продуктовому резервуарі, і конструкцією пластини з отворами для розподілу повітря (рис. 3.12). Пластина сконструйована таким чином, що дозволяє більшій частині псевдозрідженого повітря проходити з високою швидкістю навколо форсунки і через циліндричне відділення, піднімаючи таблетки, на які наноситься оболонка. Як тільки таблетки виходять із відділення, вони потрапляють в розширену частину продуктового резервуара, де швидкість повітря нижча за швидкість захоплення, і таблетки падають навколо відділення. Тут таблетки продувають зниженим потоком повітря, яке проходить у маленькі отвори на периферії перфорованої пластини. При цьому на таблетках висихає шар покриття. Далі таблетки переміщуються горизонтально через проміжок між пластиною і циліндричним відділенням за допомогою всмоктування, що отримується різницею швидкостей повітря: високої — навколо форсунки і низької — навколо відділення. Оскільки напрямок розпилювання суспензії паралельний рухові таблеток, досягається рівномірне нанесення оболонки.

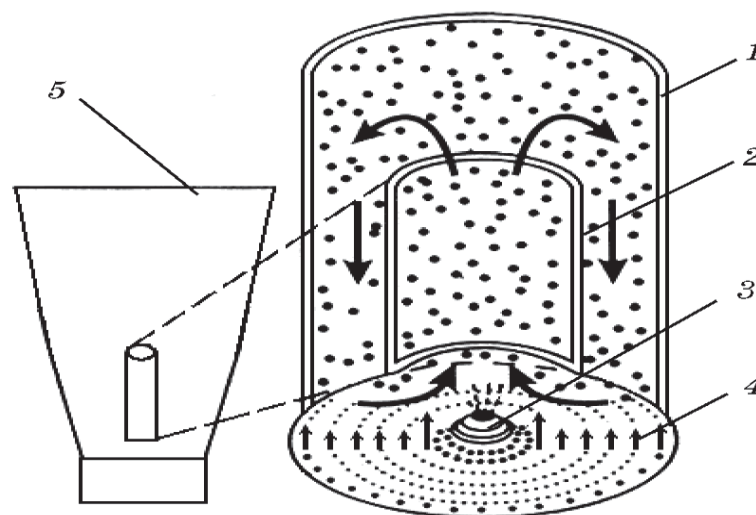


Рис. 3.12. Схема продуктового резервуара установки типу «Вурстер»:
 1 — продуктивний резервуар; 2 — циліндричне відділення; 3 — форсунка;
 4 — перфорована пластина; 5 — розширена частина резервуара

Таблетки можна також покривати оболонкою *зануренням* по чергово, то одним, то іншим боком у розчин плівкоутворювальної речовини. Таблетки фіксуються за допомогою вакууму на металевому перфорованому листі спеціальної машини фірми «Артур Колтон». Такий спосіб доволі складний і придатний лише для нанесення на таблетки в'язких, але не дуже клейких розчинів. Саме через недостатню продуктивність застосовують його рідко.

3.7.3. Пресовані покриття

Пресовані (напресовані) оболонки — це «сухі» покриття, які наносять на таблетки пресуванням на спеціальних таблеткових машинах типу «Драйкота» англійської фірми «Манесті» або РТМ-24 Д (МЗТО). Машина являє собою здвоєний агрегат, що складається з двох роторів.

На першому роторі звичайним способом пресуються таблетки-ядра двоопуклої форми, які за допомогою спеціального транспортуючого пристрою передаються на другий ротор, де й відбувається нанесення покриття. Схема нанесення покриття пресуванням виглядає так. Спочатку гніздо матриці заповнюють порцією грануляту, необхідного для утворення нижньої частини (половини) покриття, потім на гранулят по спеціальних напрямних з першого ротора подається таблетка-ядро, на яку наноситься покриття. Зафіксувавши таблетку точно по центру гнізда матриці, нижній пуансон трохи опускається, після чого опускається верхній пуансон, який легко впресовує таблетку-ядро в порцію грануляту, що знаходиться під нею, і створює над таблеткою простір для заповнення другою порцією грануляту. За подачею цієї порції завершується формування покриття — одночасно верхнім і нижнім пуансонами. На останній стадії здійснюється виштовхування таблетки, покритої оболонкою.

Нанесення пресованих оболонки на таблетки не набуло поширення, оскільки цей метод має істотні вади: значні витрати матеріалу для покриття; збільшення маси і розміру таблеток; нерівномірність оболонки за товщиною; порушення центрування ядра; значна пористість покриття. Останній недолік призводить до збільшення об'єму внаслідок набухання таблеток-ядер при поглинанні ними вологи з повітря, яке проникає крізь пори оболонки; при цьому відбувається утворення тріщин у пресованій оболонці або навіть її відшарування.

Однак головною перевагою цього методу є відмова від розчинників. Тому пресовані покриття раціонально застосовувати для гігроскопічних і чутливих до дії вологи таблеток (антибіотиків).

З метою пролонгації ефекту діючої речовини її вводять до складу як ядра, так і покриття. Покриття швидко розпадається в шлунку (початкова доза), а ядро (таблетка) поступово розпадається, підтримуючи певну сталу концентрацію речовини в організмі. Цей метод дозволяє подолати несумісність різних речовин, що містяться в одній таблетці, вводючи їх до складу і оболонки, і ядра таблеток.

3.8. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК

Однією з основних умов промислового виробництва таблеток є відповідність готової продукції вимогам чинної НД.

Контроль якості готових таблеток проводять згідно з вимогами фармакопейної статті «Таблетки», а також окремими НД за такими показниками: *опис (органолептичні властивості); ідентифікація; середня маса таблетки (ДФУ, п. 2.9.5) і однорідність дозованих одиниць (ДФУ, п. 2.9.40) або однорідність маси (ДФУ, п. 2.9.5) і однорідність вмісту діючої речовини (ДФУ, п. 2.9.6); стираність (ДФУ, п. 2.9.7); стійкість до роздавлювання (ДФУ, п. 2.9.8); розпадання (ДФУ, п. 2.9.1); розчинення (ДФУ, п. 2.9.3); визначення кількості тальку, аеросилу; втрата в масі при висушуванні або вміст води; супутні домішки; залишкові кількості органічних розчинників (якщо їх використано в технології); мікробіологічна чистота (ДФУ, п. 5.1.4); кількісне визначення діючих речовин.*

Визначення якості таблеток починається з оцінки їх зовнішнього вигляду (органолептичних властивостей). Переглядають 20 таблеток, визначають їх форму, геометричний вигляд поверхні, а також колір, наявність розділової риски, знаків або написів, і роблять висновок про дефекти поверхні або їх відсутність. Визначають за допомогою штангенциркуля або автоматичного приладу (з представленням результатів на цифровому дисплеї) лінійні розміри таблетки (діаметр, висоту), відношення товщини до діаметра і тип таблетки.

Таблетки повинні мати круглу або іншу форму з плоскими або двоопуклими поверхнями, цілими краями, поверхня має бути гладкою і од-

норідною, колір — рівномірним, якщо в окремій НД немає інших указівок.

При цьому на таблетках не повинно бути таких дефектів розміру, кольору, покриття, шрифту напису, розділової риски: виступи (поверхня у виступах, прилиплих частинках порошку); заглибини (лунки, викришені частини таблеток); бруд, пил або металеві включення на таблетках; мармуровість (нерівномірний колір, плямистість, локальна чи місцева зміна кольору); відколи (відшарування або відколи таблетки, зменшення товщини); злипання (злипання двох таблеток разом або їх з'єднання зруйнованими поверхнями); кришіння; деформація (порушення округлості форми); подряпини на поверхні таблеток; дефект покриття (поверхня покриття нерівномірна, різної товщини, зміщена відносно ядра).

3.9. ФАСУВАННЯ, ПАКУВАННЯ І УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ ТАБЛЕТОК

У виробництві таблеток використовують такі види пакування, як скляні флакони, закупорені нагвинчуваними кришками з контролем першого розкриття, пластмасові контейнери з поліетилену, поліпропілену, полівінілхлориду (ПВХ), поліетилентерефталату, кополімерів етилену і вінілацетату, закупорені нагвинчуваними або натягуваними кришками з контролем першого розкриття, металеві банки, пенали, плівкові контурні пакування, які отримують на основі комбінованих матеріалів методом термозварювання: *безкоміркове* (стрипове) і *коміркове* (блістерне).

Контурне коміркове пакування набуло найбільшого поширення, оскільки воно зручне при прийманні лікарського засобу, гігієнічне, підвищує збереженість таблеток у процесі транспортування і зберігання, має привабливий вигляд. Для пакування таблеток у блістерне пакування слугують лінії фірм «Ульманн», «Роберт Бош» (Німеччина), «ІМА», «Marchesini Group» (Італія) та інші, що складаються з автомата пакування в блістери, картонажного автомата і автомата групового пакування.

Для контурного безкоміркового пакування застосовуються в різних поєднаннях алюмінієва фольга, ламінований папір. Більш детально види пакування таблеток розглянуті в главі 2. На всі види пакування наносять відповідне маркування.

Умови зберігання дуже впливають на стабільність ЛР у таблетках і на фізико-хімічні показники останніх (міцність, розпадання). При зберіганні в надмірно сухому повітрі таблетки втрачають вологу, що є однією з основних причин їх цементації і, як наслідок,— майже повної втрати здатності розпадатися. В умовах підвищеної вологості повітря зазвичай зменшується міцність таблеток, час розпадання при цьому може як збільшуватися, так і зменшуватися. Негативно позначаються на якості таблеток та-

кож підвищення температури навколишнього середовища і дія прямих сонячних променів. Тому таблетки зберігають при кімнатній температурі в сухому, захищеному від світла місці.

3.10. ГРАНУЛИ. ПЕЛЕТИ. ДРАЖЕ

Гранули (*Granula*) — ТЛФ, яка складається з твердих, сухих, достатньо міцних агрегатів частинок порошку. Гранули мають вигляд крупинок (зерняток) круглої, циліндричної або неправильної форми і призначені для внутрішнього застосування: для проковтування, розжовування, розчинення, диспергування у воді або в іншій відповідній рідині перед прийманням.

Гранули містять лікарські (окрім сильнодіючих) і допоміжні речовини. Як допоміжні речовини використовують сахарозу, лактози моногідрат, натрій гідрокарбонат, кислоту лимонну безводну, кислоту винну, кальцій дифосфат двозаміщений, крохмаль, декстрин, мальтодекстрин, глюкозу, кетомакрогол 1000, тальк, сироп цукровий, спирт, воду, харчові барвники, ароматизатори, коригенти смаку, консерванти тощо. Гранули бувають *«шипучі», покриті оболонкою, кишково-розчинні або з модифікованим вивільненням.*

Гранулювання підвищує стійкість речовин, що відволожуються, а також сприяє швидшому розчиненню і поліпшенню смаку деяких складних порошків. За допомогою гранул можна поєднати речовини, що реагують між собою. Все це дає можливість застосовувати їх у педіатрії.

Виробництво гранул здійснюється так само, як і виробництво грануляту для таблеток,— сухим, вологим способами, грануляцією у високошвидкісному змішувачі-грануляторі і структурною грануляцією.

Готові гранули мають бути однорідні за забарвленням і за розмірами. Розмір гранул (визначається ситовим аналізом) має перебувати в межах 0,2—3,0 мм. Відхилення в розмірі гранул не повинно перевищувати сумарно 5 %.

Гранули мають розпадатися не більш ніж за 15 хв; покриті оболонкою — не більш ніж за 30 хв. Визначення розпадання гранул проводять у наважці 0,5 г з використанням приладу із кошиком, який оснащений сіткою з розміром отворів 0,5 мм (опис приладу дано в підрозділі «Контроль якості таблеток»). У разі необхідності проводять випробування на розчинність. Допустимі відхилення у вмісті ЛР в гранулах не повинні перевищувати ± 10 %.

Гранули випускають в одnodозових пакетах з багатошарового матеріалу, що складається із паперу і фольги, покритої з двох сторін поліетиленом, у пакетах із ламінованого паперу («саше»), багатодозових полімерних контейнерах або скляних флаконах з мірною ложкою в пач-

ках. Зберігають гранули в пакованні в сухому, і якщо необхідно, захищеному від світла місці.

Пелети (англ. *pellet* — кулька) — це маленькі, сипкі, сферичні частинки, що складаються з порошків лікарських і допоміжних речовин, які на відміну від гранул мають гладку поверхню і вищу стабільну плинність. Пелети пресують у мультипартикулярні таблетки або дозують у капсули, причому такі сферичні частинки розширюють можливості щодо створення пероральних ЛФ. Пелети можуть містити необхідну дозу однієї ЛР, можуть бути покриті оболонкою і змішані в лікарській формі для доставки несумісних АФІ з одночасним вивільненням або з різним часом вивільнення в одній або різних ділянках ШКТ. Крім того, пелети, спресовані в таблетки або дозовані в капсули, прийняті перорально, добре розподіляються в ШКТ, збільшуючи всмоктування препарату і знижуючи місцеве подразнення слизової оболонки деякими подразнювальними ЛР.

Найпоширеніші способи одержання пелет — це нашаровування порошку, нашаровування речовин розпиленням їх розчину або суспензії та екструзія-сферонізація. Існують інші способи одержання пелет, які не набули поширення або перебувають у стадії розроблення. Це сферична агломерація (або кулеутворення), розпилювальне висушування (або твердіння), кріопелетизація та сферонізація плавленням.

Спосіб **нашаровування порошку** полягає в нанесенні послідовних шарів сухого порошку ЛР з наповнювачами або без них за допомогою зв'язувальної рідини на попередньо сформовані ядра сферичної форми (найчастіше цукрову крупку). Для одержання пелет у такий спосіб використовують дражувальний котел і відцентровий гранулятор з псевдозрідженим шаром.

Пелети найбільш правильної сферичної форми одержують у відцентровому або роторному грануляторі із псевдозрідженим шаром (рис. 3.13). У грануляторі є обертовий диск, на який подаються ядра. У щілину між краєм диска і стінками апарата знизу надходить повітря. У процесі нашаровування за рахунок відцентрової сили, сили тяжіння і псевдозріджувального повітря в продуктовому резервуарі виходить спіральний, петлеподібний рух ядер. Обертовий диск створює відцентрову силу, яка виштовхує ядра з шару до вертикальної стінки продуктового резервуару. Псевдозріджувальне повітря підхоплює ядра і несе їх вгору біля стінки продуктового контейнера, поки під дією сили тяжіння вони не впадуть униз, до центру диска. Потім цикл повторюється, викликаючи повне перемішування частинок. У рухомий шар ядер по дотичній подається струмінь порошку і розпилюється зв'язувальна рідина. Відбувається накопчення порошку на ядра.

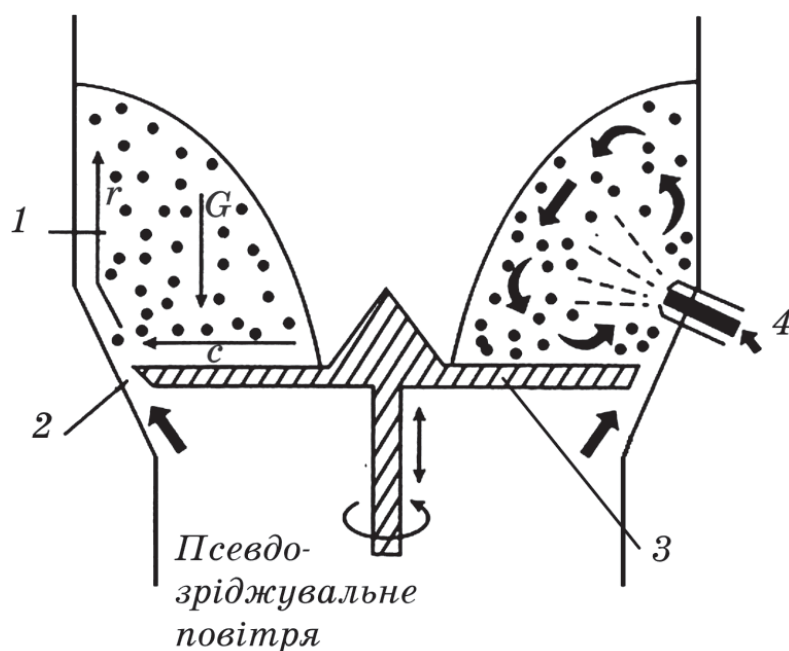


Рис. 3.13. Схема роторного гранулятора фірми «Глатт» типу GPCG і процесу одержання пелет:

1 — шар пелет; 2 — щілина; 3 — обертовий диск; 4 — форсунка

Одержання пелет способом **нашаровування речовин розпиленням їх розчину або суспензії** доречне при невеликому дозуванні АФІ. Суть цього способу полягає в нанесенні послідовних шарів лікарських і зв'язувальних речовин із розчинів або суспензій на сферичних ядрах, якими можуть бути кристали (гранули) допоміжних або ЛР. Для одержання пелет цим способом використовують дражувальні котли, відцентрові гранулятори з псевдозрідженим шаром і установки для покриття оболонкою типу «Вурстер». Останні дозволяють отримувати пелети найбільш правильної сферичної форми і покривати їх оболонкою.

Для виробництва пелет обома описаними способами ЛР має бути тонкоподрібненою, інакше знадобиться значна кількість зв'язувальної речовини для закріплення частинок на ядрах, отже, будуть отримані пелети з низьким вмістом АФІ в «товстому» шарі допоміжних речовин. Поверхня сформованих пелет при цьому може бути грубошорсткою, частинки легко відділятимуться від ядра через тертя, що негативно вплине на процес подальшого покривання оболонкою.

Для одержання пелет з високим вмістом ЛР і пелет з пролонгованим вивільненням без подальшого покривання оболонкою (матричного типу) можна застосовувати **екструзію-сферонізацію**. Це багатокроковий процес, що включає сухе змішування лікарських і допоміжних речовин у змішувачах, зволоження суміші, екструзію (або продавлювання вологої пластичної маси через отвори гранулятора), сферонізацію, висушування і калібрування (просіювання). Сферонізація полягає в тому, що видавлені довгасті гранули піддаються обкачуванню до сферичної форми у сфе-

ронізері (марумеризері, пелетайзері), що складається з нерухомого вертикального циліндра і обертового всередині нього, біля основи, рифленого диска, поверхня якого вкрита квадратними поглибленнями. Гранули, що подаються у сферонізер, вермішелеподібні, швидко ламаються на короткі циліндри при контакті із стираючим обертовим диском та зіткненні зі стінкою продуктової камери і за 2—15 хв набувають кулястої форми. Щоб не допустити проникнення пилу між диском і стінками апарата, зазор ущільнюється за допомогою потоку повітря, що підтримує також круговий рух гранул. Отримані пелети мають велику залишкову вологість і тому проходять операцію сушіння в камерних сушарках або в сушарках із псевдозрідженим шаром.

Сферична агломерація, або кулеутворення,— це процес одержання пелет, при якому порошки з додаванням відповідної кількості рідини або піддані розплавленню перетворюються на сферичні частинки тривалим обертанням з подальшим висушуванням або твердінням. Відповідно, сферична агломерація може бути розділена на два види: *агломерація зволоженням* і *агломерація плавленням*. Для виробництва пелет цим способом використовуються роторні гранулятори із псевдозрідженим шаром і високошвидкісні змішувачі-гранулятори.

Розпилювальне сушіння і розпилювальне твердіння включають розпилювання гарячих розчинів, суспензій або розплавлених речовин для одержання пелет. Розмір крапельок у цих процесах дуже малий. Це збільшує швидкість випаровування або твердіння, і пелети виходять дуже дрібні. Під час *розпилювального сушіння* лікарські препарати у вигляді розчину або суспензії розпилюють з допоміжними речовинами або без них у гарячий потік повітря і в результаті отримують сухі і правильні сферичні частинки. Зазвичай пелети, отримані розпилювальним сушінням, мають пористу структуру.

У процесі *розпилювального твердіння* лікарську субстанцію розплавляють, диспергують або розчиняють в гарячих розплавах воску чи жирних кислот і розпилюють у повітряну камеру, де температура нижча за температуру плавлення компонентів складу. При цьому утворюються щільні, непористі і тверді пелети. Щоб отримати пелети в такий спосіб, їх компоненти повинні мати чіткі точки або вузькі зони плавлення.

Кріопелетизація — процес, при якому крапельки рідини переходять у тверді пелети в присутності рідкого азоту при мінус 160 °С. Потім пелети висушують у ліофільних сушарках.

Сферонізація плавленням — процес, в якому лікарські й допоміжні речовини переводять у розплавлений або напіврозплавлений стан і формують у тверді пелети з використанням спеціального обладнання. Лікарські речовини спочатку змішують з полімерами та воском і продавлюють крізь перфоровані пластини грануляторів за певної температури,

при якій один або кілька компонентів складу плавляться. Екструдат розрізають на однорідні циліндрові гранули за допомогою різача. Гранули перетворюють на рівномірні за розміром кульки у сферонізері з підігріванням.

Драже (*Dragae*) — тверда дозована форма для внутрішнього застосування, одержана багатократним нашаровуванням (дражуванням) лікарських і допоміжних речовин на цукрові гранули (крупку).

У вигляді драже можна випускати АФІ, що важко таблетуються. Драже дозволяє приховати неприємний смак ЛР, зменшити їх подразливу дію, зберегти від дії зовнішніх чинників. Проте в цій лікарській формі важко забезпечити точність дозування, розпадання в необхідні терміни, швидке вивільнення ЛР. Драже не рекомендується призначати дітям.

Промислове виробництво драже здійснюється в дражувальних котлах, в які завантажують крупнокристалічний цукор. При обертанні котла крупинки зволожують цукровим сиропом певної концентрації до рівномірного змочування, обсипають цукровою пудрою і сушать потоком повітря. Ці операції повторюють багаторазово, до формування глобул (кулястих гранул). Для одержання глобул однакового розміру їх фракціонують за допомогою барабанних сит із розрахунку, щоб в 1 г містилося близько 40 гранул. Отримані таким чином глобули є ядрами для подальшого нарощування АФІ і допоміжних речовин. Для цього в обертовому дражувальному котлі глобули зволожують цукровим сиропом і обсипають сумішшю лікарських і допоміжних речовин. Після нашаровування речовин проводять сушіння теплим повітрям (40—45 °С). Операції зволоження, обсипання і сушіння повторюють багаторазово, до одержання певної маси драже, тобто до нашарування розрахованої кількості ЛР. Потім проводять полірування драже за допомогою цукрового сиропу. Для забарвлення драже до складу цукрового сиропу вводять барвники. Після цього здійснюють глянсування — аналогічно глянсуванню таблеток із дражованою оболонкою.

Драже мають правильну форму. Маса їх коливається від 0,1 до 0,5 г. Драже, які містять однакову ЛР, забарвлюють у різні кольори залежно від дозування.

Для виробництва драже як допоміжні речовини використовують сахарозу, лактози моногідрат, сироп глюкози, крохмаль, кальцій карбонат, магній карбонат основний, ЕЦ, ацетилцелюлозу, Na-КМЦ, жири гідрогенізовані, кислоту стеаринову, магній стеарат, желатин білий, повідон, гуміарабік, харчові барвники і лаки. Тільки має бути не більше 3 %, кислоти стеаринової — 1%. Для захисту ДР від дії шлункового соку драже покривають кишково-розчинною оболонкою.

Контроль якості драже проводять згідно НД. Зовнішній вигляд оцінюють, оглядаючи неозброєним оком 20 драже. Коливання маси окре-

мих драже не повинні перевищувати 10 % від середньої маси. Драже мають розпадатися не більше ніж за 30 хв, якщо немає інших указівок.

Драже випускаються в блістерах, скляних флаконах з нагвинчуваними кришками або пластмасових контейнерах з натягуваними кришками, що оберігають їх від дії зовнішнього середовища і забезпечують стабільність протягом встановленого терміну придатності.

3.11. ШЛЯХИ ВДОСКОНАЛЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Винайдення технологічних прийомів і нових допоміжних речовин значно розширило можливості таблетування і відкрило шляхи для вдосконалення ТЛФ і створення нових препаратів пролонгованої дії.

ЛФ з пролонгованою дією (синоніми – пролонговані ЛЗ, ЛФ з пролонгованим вивільненням) забезпечують терапевтичну концентрацію ЛР в організмі протягом тривалого періоду часу за рахунок вивільнення АФІ поволі і рівномірно або кількома порціями.

Основними перевагами цих ЛФ є:

- скорочення частоти прийомів ЛЗ до 1—2 разів протягом доби (тижня, місяця);
- зменшення загальної кількості ЛР, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту шляхом повнішого його використання;
- усунення подразливої дії багатьох АФІ на ШКТ;
- зменшення або усунення прояву побічних ефектів;
- економія часу обслуговуючого персоналу шляхом заміни 3—7 разових доз однією щоденною, що має практичне значення для лікування хворих у клініках.

Найбільшого поширення набули пролонговані ЛЗ, вміст АФІ в яких у кілька раз перевищує разову дозу, але завдяки пролонгованому вивільненню, одноразовий прийом препарату на добу замінює три-чотириразовий прийом звичайного препарату, а оптимальна терапевтична концентрація стабільно підтримується протягом 8—24 год без пікових навантажень на організм.

До пролонгованих ЛФ висуваються такі *вимоги*:

- концентрація АФІ при вивільненні з препарату не повинна піддаватися значним коливанням і повинна бути в організмі оптимальною протягом певного періоду часу;
- допоміжні речовини, введені в ЛФ, мають повністю виводитися з організму або інактивуватися;
- способи пролонгації мають бути простими і доступними у виконанні і не повинні негативно впливати на організм.

Пролонгації дії ЛЗ можна досягти використанням різних способів:

— *фізіологічного*, який забезпечує зміну швидкості всмоктування або виведення речовини з організму;

— *хімічних*, направлених на зміну хімічної структури ЛР шляхом комплексоутворення, полімеризації, іммобілізації або створення труднорозчинних солей і проліків. Термін «*проліки*» означає хімічну модифікацію субстанції, яка в організмі піддається дії (частіше ферментації) і вивільняється у вигляді немодифікованої форми.

— *технологічних*, здійснюваних за рахунок підбору ЛФ, допоміжних речовин або носія з певними властивостями, нанесення полімерної оболонки, отримання резервуарних або матричних систем та ін.

Численною групою пролонгованих препаратів є ТЛФ, до яких належать:

- таблетки, капсули, гранули і пелети з покриттям;
- шаруваті (багатошарові) таблетки і драже;
- «просвердлені» таблетки і драже;
- таблетки з нерозчинним каркасом (скелетні);
- таблетки з іонітами;
- таблетки, побудовані на принципі гідродинамічного балансу.

Таблетки (капсули, гранули тощо) з покриттям. Вивільнення АФІ з таблеток, гранул, капсул пролонгують покриттям їх полімерною оболонкою. Використовуючи для покриття полімерні речовини і пластифікатор, можна так підібрати їх кількість, щоб здійснити запрограмовану швидкість вивільнення ЛР. Для цього використовують акрилові смоли разом з нітроцелюлозою, полісилоксан, сополімер вінільного мономера і монокарбонової або дикарбонової кислот, що полімеризуються, вінілпіролідон, вінілацетат; КМЦ з карбоксиметилкрохмалем; полівінілацетат і ЕЦ і т. ін.

Для регулювання швидкості вивільнення АФІ можна створювати нерозчинні оболонки з певним розміром і кількістю мікропор, через які здійснюється дифузія ЛР. Використання кишково-розчинного покриття певною мірою також пролонгує дію ТЛФ. Останніми роками з'явилися препарати, що мають одночасно декілька типів оболонок, нанесених послідовно і що забезпечують бінарний ефект. Існують ТЛФ пролонгованої дії, до складу оболонки яких вводять ЛР, що забезпечують швидку (у разі однойменного АФІ) або диференційовану дію (у разі іншого АФІ, ніж в ядрі).

Шаруваті (багатошарові) таблетки і драже. У цих препаратах шари ЛР чергуються з шарами допоміжних речовин, які перешкоджають вивільненню ЛР до свого руйнування під дією різних чинників ШКТ (рН, ферментів, температури тощо). Багатошарові таблетки і драже дають

можливість поєднувати АФІ, несумісні за фізико-хімічними властивостями, пролонгувати дію ЛР і регулювати послідовність всмоктування їх у певні проміжки часу. Якщо в шарах таблетки знаходяться різні ЛР, то їх дія виявляється диференційовано, у порядку розчинення шарів. Розрізняють двошарові і тришарові таблетки. У багатошарових таблетках типу «рапід-ретард» спочатку вивільняється доза речовини з одного шару, а потім (наприклад, через 3 год) починає діяти доза тієї ж ЛР, поміщена в другому шарі таблетки, що містить пролонгатори.

Різновидом шаруватих форм пролонгованої дії є *мультипартикулярні таблетки*, які пресують з частинок (пелет, гранул, мікрокапсул) ЛР, що мають полімерні покриття різної товщини для пролонгованого вивільнення активного компоненту. Покриття гранул, з яких пресуються таблетки, можуть розрізнятися не своєю товщиною, а ступенем руйнування під дією різних чинників ШКТ.

Просвердлені таблетки і драже. Так звані «просвердлені» таблетки і драже пролонгованої дії формуються з однією або двома порожнинами на їх поверхні і містять розчинний у воді інгредієнт. «Просвердлення» отворів у таблетках створює додаткову поверхню розділу між таблеткою і середовищем. Це обумовлює постійну швидкість вивільнення речовини, оскільки при поступовому розчиненні ЛР швидкість вивільнення знижується пропорційно зменшенню площі поверхні. Збільшення ж отворів протягом розчинення таблетки компенсує зменшення площі таблетки і підтримує швидкість вивільнення ЛР постійною. На таблетку може наноситися покриття з речовини, яка не розчиняється у воді, але пропускає її.

Таблетки з нерозчинним каркасом. Перспективні також таблетки з нерозчинним каркасом, з якого АФІ поступово вивільняється вимиванням. Таку таблетку порівнюють з губкою, порожнини якої заповнені розчинною субстанцією (сумішшю ЛР з розчинним наповнювачем — цукром, лактозою, поліетиленгліколем тощо). Таблетки не розпадаються в травному тракті і зберігають свою геометричну форму, а ЛР дифундує в ШКТ. Матеріалом для каркаса служать деякі неорганічні (барій сульфат, гіпс, дво- і тризаміщений кальцій фосфат, титан діоксид) і органічні (поліетилен, поліхлорвініл, віск туготопкий, мила алюмінієві і т. ін.) речовини. Каркасні таблетки можна отримати пресуванням ЛР, які утворюють каркас.

Таблетки з іонітами. Подовження дії ЛР можливе шляхом збільшення молекули ЛР осадженням її на іонообмінній смолі. Речовини, пов'язані з іонообмінною смолою, стають нерозчинними; а вивільнення АФІ в травному тракті ґрунтується винятково на обміні іонів. Швидкість вивільнення ЛР змінюється залежно від ступеня подрібненості іоніту (найчастіше використовують зерна розміром 300—400 мкм), а також від кількості розга-

лужених його ланцюгів. Речовини, що дають кислу реакцію (аніонну), наприклад похідні барбітурової кислоти зв'язуються з аніонами, а в таблетках з алкалоїдами (ефедрин, атропін, резерпін та ін.) використовуються катіони (речовини з лужною реакцією). Таблетки з іонами підтримують високий рівень ЛР у крові протягом 12 год.

Таблетки пролонгованої дії, засновані на принципі гідродинамічного балансу. На цьому принципі створені таблетки, дія яких виявляється в шлунку. Ці препарати гідродинамічно збалансовані так, що вони мають плавучість в шлунковому соку, завдяки певній густині шару таблетки, яку шар набуває при контакті з шлунковим соком. Таблетки зберігають плавучість аж до повного вивільнення з них АФІ.

Швидкорозчинні (ородисперсні) таблетки. Швидкорозчинні, або швидкорозпадні (ородисперсні) таблетки характеризуються вивільненням ЛР у ротовій порожнині протягом 3—60 с. Таблетки цього типу розроблені для дітей і літніх людей, у яких виникають труднощі під час проковтування таблеток. Смак діючих речовин коригується підсолоджувачем або мікро- і нанокапсулюванням. До переваг швидкорозчинних таблеток відносять зручність приймання порівняно з рідкими пероральними лікарськими формами, і їх не обов'язково запивати водою на відміну від звичайних таблеток. До недоліків слід віднести труднощі при виробництві і проблему стабільності готової продукції (через гігроскопічність сировини), а також необхідність маскуванню смаку. Нині існують різні технології одержання таких таблеток із застосуванням легкорозчинних у воді допоміжних речовин.

3.12. КОНДИТЕРСЬКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Кондитерські ЛФ (від лат. *conditio* — додати запах, смак, солодкість; приправляти) — це тверді ЛФ з великим вмістом цукру або його замінників, призначені найчастіше для орального (смоктання у ротовій порожнині), а також перорального шляху введення. Назва цієї групи ЛФ умовна і не є фармацевтичним терміном.

Переваги даних ЛФ: можливість об'єднання кількох АФІ в одній ЛФ, маскуванню неприємного запаху, смаку, пролонгація дії ЛВ, регулювання значення рН ротової порожнини.

Кондитерські ЛФ класифікуються за технологічною ознакою на: карамель, льодяники, пастилки, гумки жувальні медичні, плити.

Карамель — тверда дозована ЛФ, що одержується формуванням карамельної маси з увареного цукрового розчину з патокою або інвертним сиропом з додаванням лікарських і допоміжних речовин, смакових компонентів, ароматизаторів і барвників. Карамель призначена для перорально-

го використання і для застосування в ротовій порожнині (розсмоктування) при лікуванні захворювань порожнини рота, горла або травного тракту.

Карамель складається з оболонки, виготовленої з карамелевої маси і начинки, що містить сухі соки, фруктово-ягідну масу, густі й сухі екстракти з ЛРС.

Технологічний процес приготування карамелі складається з таких стадій: *приготування інвертного сиропу; одержання карамельної маси; охолодження і обробка карамельної маси; приготування карамельної начинки; формування карамелі; охолодження карамелі; обробка поверхні карамелі (глянсування); фасування і пакування.*

Карамельна маса при температурі понад 100 °С є в'язкою прозорою рідиною, зі зниженням температури в'язкість її значно зростає. При температурі 70—90 °С маса стає пластичною і добре формується. При подальшому охолодженні (нижче 50 °С) карамельна маса твердне. Залежно від способу обробки карамельної маси карамель можна виробляти з *прозорою* оболонкою або *непрозорою* оболонкою, спеціально обробленою.

На промислових підприємствах карамель виробляють на потоково-механізованих лініях, де в одному потоці здійснюються названі вище стадії виробництва.

Стандартизацію карамелі проводять за такими параметрами: *зовнішній вигляд, запах, колір, ідентифікація, однорідність вмісту, кислотність, вологовміст, вміст сухих речовин, середня маса, вміст діючих речовин в одній карамелі, масова частка редукуючих речовин (не більше 23 %), масова частка золи, нерозчинної в 10 %-вому розчині кислоти хлористоводневої, мікробіологічна чистота.*

Льодяники — ТЛФ, що містить одну дозу однієї або більше ДР в ароматизованій, підсолодженій основі, яку необхідно розсмоктувати для переважно місцевої дії в порожнині рота і горлі. Льодяники отримують формуванням або пресуванням.

Формовані льодяники (*прозорі карамелі*) готують з льодяникової карамельної маси, що одержується уварюванням цукрового сиропу з кукурудзяною, крохмальною патокою або інвертним сиропом до вмісту вологи 1—3 %, подібно до виготовлення карамелі. На відміну від карамелі льодяники виготовляють із суцільної льодяникової маси, в якій рівномірно розподілені ЛР. Льодяники відрізняються напівпрозорістю, а карамель здебільшого має начинку. Процес виробництва льодяників простіший.

До більшості льодяників як ДР, окрім цукру і патоки, входить кислота кристалічна, барвник і ароматизатор. Кислоти, такі як лимонну, яблучну і винну, додають у льодяники, щоб надати їм приємного кислуватого смаку, а також з метою зміни рН для підтримання стабільності деяких АФІ. Деякі льодяники містять консерванти.

Технологічний процес виготовлення формованих льодяників має такі стадії: *приготування карамельного сиропу; приготування льодяникової маси; охолодження і обробка льодяникової маси; формування льодяників; охолодження льодяників; глянсування; фасування і пакування.*

Одержані льодяники зберігають у приміщенні з контрольованою атмосферою при температурі 15—20 °С і відносною вологістю 25—35 % до одержання дозволу відділу контролю якості на фасування і пакування.

Останнім часом зростає випуск льодяників для хворих на цукровий діабет, які не містять цукру. Замість цукру виробники використовують сорбіт, ксиліт, маніт, низькокалорійний вуглевод нового покоління «Ізо-мальт» від компанії «BENEO-Palatinit» (Німеччина), який одержують з бурякового цукру.

Пресовані льодяники відрізняються від звичайних або від жувальних таблеток, лише повільнішою розчинністю при розсмоктуванні. Більшість ЛР мають гіркий смак і неприємний запах, що враховують розробники складу льодяників.

У виробництві пресованих льодяників застосовують як пряме пресування, так і вологу або суху грануляція. Проте переважним методом є волога грануляція з використанням пролонгуючих зв'язувальних речовин і без додавання розпушувачів, оскільки льодяники мають не розпадатися, а поволі розчинятися.

Як зв'язувальні речовини застосовують желатин (у вигляді теплового 10%-вого водного розчину), камедь аравійську і смолу гуарову (у вигляді водного рослинного клею). Наповнювачами пресованих льодяників найчастіше є сахароза, декстроза, маніт, сорбіт, ксиліт. Солодкості цукру буває недостатньо для маскування гіркоти або кислоти багатьох ЛР. Тому в льодяники додають штучні підсолоджувачі, які мають солодкість набагато вищу, ніж у сахарози, що дозволяє використовувати їх у концентрації менше 1 %.

Пресовані льодяники зазвичай виготовляють діаметром понад 12,5 мм, з плоскою поверхнею і фаскою, масою більше 700 мг і високою стійкістю до роздавлювання (понад 150 Н).

Контроль якості льодяників. Додатково до тестів контролю якості таблеток випробування льодяників включає тест на *зернистість*, який полягає в частковому розчиненні льодяника під проточною водою до видалення від однієї його третини до половини, після чого не повинні відчуватися окремі частинки на поверхні льодяника. Тест «Розпадання» не проводиться. В описі тесту «Розчинення» слід вказувати *мінімальний і максимальний час розчинення*.

Пастилки (лат. *pastillae*; англ. *pastille*) — тверда ЛФ, яку одержують шляхом формування пластичної суміші ЛР з основою, що містить допоміжні гелеутворювачі (желатин з гліцерином, гуміарабік із сахарозою та

інші), призначена для застосування на слизові оболонки рота і глотки, рідше — для прийому всередину. Завдяки пластичності їх можна розжовувати. Пастилками іноді називають деякі формовані льодяники. Пастилки часто містять ароматизуючі та смакові добавки, бувають покриті цукровою глазур'ю. Існують пастилки з цукром або його замінником. До складу пастилок включають (як і до карамелі) переважно антисептичні засоби, а також вітаміни або відхаркувальні засоби.

Розрізняють *пастилки для розсмоктування* і *пастилки жувальні*.

Пастилки на основі природних загусників-гідроколоїдів (гуміарабіку, желатину, трагаканту тощо) відомі як **гумі-пастилки**. До складу гумі-пастилок додатково вводять жири гідровані, парафін, кислоту стеаринову, коригенти смаку, кольору і запаху, олії ефірні. Дуже часто використовують гуміарабік, який забезпечує рівномірне танення пастилок у ротовій порожнині. Звідси походить їхня назва «гумі-пастилки».

Технологія гумі-пастилок полягає в розчиненні водорозчинних природних і синтетичних полімерів (наприклад, гуміарабіку, желатину) у воді з утворенням висококонцентрованих гелів або розчинів з великою в'язкістю. У реактор з розчином гідроколоїду додають коригенти, барвники та інші добавки і перемішують. В одержаному розчині емульгують або суспендують ЛР, за допомогою мішалки з частотою обертання 120 об/с упродовж 5—10 хв. Далі масу виливають у спеціальні «обпудрювальні» форми, які виготовлені шляхом витискування отворів на підготовленій поверхні з цукрової пудри за допомогою штампувального пристрою. Після затвердіння маса не з'єднується з цукровою пудрою. Потім пастилки висушують при температурі 30—40 °С протягом 3—4 діб до залишкової вологості 10 %, очищають від пудри і фасують у пакування з цефлену тощо.

Контроль якості гумі-пастилок проводять за такими показниками: *опис; ідентифікація діючої речовини; розчинність; однорідність вмісту в одній пастилці; кількісний вміст діючої речовини; мікробіологічна чистота*.

Гумки жувальні медичні — тверда дозована ЛФ у вигляді подушечок або пластин з основою, що складається переважно з гуми спеціального складу, призначена для жування. Еластична маса гумок містить одну або кілька діючих речовин, які вивільняються при жуванні, надаючи місцеву (у порожнині рота) або системну дію після всмоктування через слизову оболонку щік і ШКТ.

До переваг цієї лікарської форми належить: зручність застосування, відсутність необхідності запивати водою; можливість пролонгованого вивільнення ЛР; використання для системної доставки ЛЗ, які руйнуються в ШКТ і печінці (добре розчинні у воді та ліпідах діючі речовини всмоктуються слизовою оболонкою рота і безпосередньо надходять у кров);

надходження ЛР до ШКТ у розчиненому або суспендованому вигляді в слині, тобто в біодоступній формі.

Серед вад жувальних медичних гумок слід відмітити можливу адгезію до зубних протезів, коронок; біль у жувальних м'язах. Лікарські засоби у вигляді жувальних гумок не призначають людям, схильним до алергічних реакцій на ароматизатори і підсолоджувачі.

Основа гумок включає суміш еластомерів, пластифікаторів, пом'якшувачів, антиоксидантів, наповнювачів, ароматизаторів і смакових добавок, іноді додають барвники.

Позбавлені смаку натуральні й синтетичні еластомери забезпечують еластичність і когезію гумкам. Частіше використовуються синтетичні еластомери — такі як поліізобутилен і бутилкаучук. Як пластифікатори придатні смоли, що додають відповідну пластичність еластичній гумовій основі, слугують також жувальними і зв'язувальними речовинами для еластомерів і наповнювачів. Вони знижують прилипання гумки до зубів і розділення її на шматочки в процесі жування. Використовуються натуральні смоли, що мають слабкий смак і добру стабільність (наприклад, естери гліцеринові зі смоли сосни), і синтетичні (низькомолекулярний полівінілацетат марки А). Для пом'якшення суміші, надання їй необхідної жувальної консистенції та певного відчуття в роті використовують емульгатори і жири, такі як моногліцериди, дигліцериди і частково гідрогенізовані рослинні та тваринні жири. Емульгатори також сприяють надходженню слини в жувальну гумку в процесі жування.

Антиоксиданти (кислота аскорбінова, токоферол, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол) додають для захисту основи гумок і ароматизаторів від окиснення. Наповнювачі (тальк, кальцій і магній карбонати) надають необхідну текстуру (форму і жорсткість) основі гумки. Частинки ЛР, що входять до складу жувальних гумок, мають бути меншими за 100 мкм, щоб не виникало неприємного відчуття зернистості під час жування.

Жувальні медичні гумки у вигляді подушечок складаються з ядра, які одержують із жувальної основи, та його оболонки з полімерів, воску, підсолоджувачів, цукру, ароматизаторів і барвників. Діюча речовина може входити до складу і ядра, і оболонки.

Процес виробництва починається з розм'якшення еластомерів при температурі 50—60 °С у змішувачі з лопатями, що повільно обертаються. Потім додають підсолоджувачі і сироп. Сироп підтримує певну вологість основи і сприяє рівномірному розподілу цукру в ній. Після цього вводять пластифікатори, пом'якшувачі, ароматизатори, антиоксиданти і лікарську речовину. Тепла маса зі змішувача подається на охолоджувальний стрічковий транспортер, що повільно рухається і обдувається холодним повітрям. Далі гумова суміш надходить до спеціальної установки, де про-

давлюється в отвір і переміщається до ряду роликів, які прокатують масу з нанесенням захисного шару. Стрічку гумки розрізають на рівні частини, передають транспортером у приміщення з контрольованою температурою і вологістю для збереження стабільності продукції. Витримана протягом кількох днів гумка готова до покривання оболонкою. Якщо ЛР може руйнуватися в гумовій основі, то її вводять у процесі покривання.

У виробництві жувальних гумок застосовують також грануляцію і пресування. Фірмою «SPI фарма» (США) випускається призначена для прямого пресування гумова основа у вигляді порошку без запаху «Фармагум», до складу якої входять поліюли та цукор. Жувальна порошкова основа «Health in Gum» фірми «Cafosa» (Іспанія) також дозволяє отримувати жувальні гумки прямим пресуванням.

Для дослідження розчинення і вивільнення ЛР з гумок (ДФУ, п. 2.9.25) застосовують прилад, який складається з жувальної камери, в яку заходить два поршні — вертикальний, що здійснює зворотно-поступальний рух вгору і вниз, та два горизонтальні поршні з круглими ущільнювачами, що здійснюють зворотно-поступальний і обертальний рух. У жувальну камеру поміщають 20 мл фосфатного буферного розчину з $pH = 6,0$, середовище розчинення нагрівають до $37 \pm 0,5$ °C, встановлюють частоту руху поршнів — 60 циклів штучного жування за хвилину. Потім туди поміщають заздалегідь зважену жувальну гумку і вмикають прилад. Пуансони забезпечують імітацію жування гумки. Через певний час прилад вимикають і відбирають пробу рідини для визначення кількості розчинених ДР. Послідовно проводять визначення для шести зразків гумок.

Плитки — ТЛФ, призначена для перорального застосування, яку виготовляють за типом цукерок у вигляді рельєфних плиток, розділених вздовж і впоперек рисками. Для одержання цієї ЛФ упарюють суміш незбираного, згущеного молока з цукром і патокою крохмальною, а потім після охолодження до маси додають діючі речовини, смакові добавки, ароматизатори і барвники. Після перемішування суміш розливають у форми, охолоджують до температури $+10$ °C і готові плитки пакують в одноразове пакування з полімерної плівки.

Як бачимо, у світі проводиться комплекс робіт з удосконалення технологічних принципів одержання описаних у цьому розділі лікарських форм. Водночас триває вивчення фундаментальних законів, що визначають різні стадії їх виготовлення, розробляються способи оптимізації фізико-хімічних, фармако-технологічних і біофармацевтичних властивостей ЛР.

Мікрокапсули

4.1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОКАПСУЛ

Мікрокапсулювання — це технологічний процес нанесення на мікроскопічні тверді, рідкі або газоподібні речовини тонкої оболонки, яка забезпечує ізоляцію їх від зовнішнього середовища.

Мікрокапсули мають вигляд окремих частинок або агрегатів розміром від 1 до 5000 мкм. У медичній практиці найчастіше вживаються мікрокапсули розміром від 100 до 500 мкм. Технологія утворення оболонок останнім часом настільки удосконалена, що дозволяє наносити покриття на частинки розміром менше 1 мкм. Такі частинки з оболонкою називають нанокапсулами, а процес її утворення — *нанокапсулюванням*.

Форма мікрокапсул визначається агрегатним станом їхнього вмісту і методом одержання: рідкі і газоподібні речовини надають мікрокапсулам кулясту форму, тверді — овальну або неправильну геометричну форму.

У фармацевтичній промисловості мікрокапсулювання набуло широкого застосування. З його допомогою стабілізують нестійкі препарати (вітаміни, антибіотики, вакцини, сироватки, ферменти), маскують неприємний смак лікарських речовин (олії рицинової, жиру риб'ячого, екстракту алое, кофеїну, хлорамфеніколу, бензедрину), перетворюють рідини в сипкі продукти, регулюють швидкість вивільнення або забезпечують вивільнення БАР у потрібній ділянці ШКТ, ізолюють несумісні речовини, поліпшують сипкість, створюють нові типи продуктів діагностичного призначення.

Більшість фармацевтичних препаратів одержують у мікрокапсульованому вигляді для збільшення тривалості терапевтичної дії при пероральному введенні в організм з одночасним зниженням максимального рівня концентрації препарату в організмі. Цим способом досягається скорочення (принаймні, удвічі) кількості приймачь препарату і ліквідація подразливої дії на тканини органів. Гастролабільні препарати поміщають в оболонки, стійкі в кислих середовищах, які руйнуються в слабколужних і нейтральних середовищах кишечника. Важлива сфера застосування мікрокапсулювання у фармації — поєднання в одній дозі ЛР, несумісних при змішуванні у вільному стані. Мікрокапсульовані препарати краще зберігати і зручніше дозувати. Як носії мікрокапсули використовують при створенні терапевтичних систем доставки ЛР.

4.2. БУДОВА МІКРОКАПСУЛ

Мікрокапсули складаються із речовини, яку капсулюють, і матеріалу, з якого виготовляють оболонку. Капсульована (інкапсульована) речовина називається вмістом і утворює ядро мікрокапсул, а капсулювальний матеріал утворює оболонку.

Вміст мікрокапсул (внутрішня фаза, або ядро) може складати 15—99 % від їхньої маси. Він може коливатися залежно від методу й умов одержання (температури, ступеня диспергування, в'язкості середовища, наявності ПАР), співвідношення кількостей матеріалу оболонок і капсульованої речовини тощо. Внутрішня фаза може являти собою індивідуальну речовину, суміші, дисперсії або розчини речовин. До складу вмісту мікрокапсул може входити інертний наповнювач як середовище, в якому диспергувалась активна речовина, або він необхідний для подальшого функціонування основного компонента ядра.

Товщина оболонки коливається від 0,1 до 200 мкм і може бути одношаровою або багатшаровою, еластичною або жорсткою, з різною стійкістю до дії води, органічних розчинників тощо. Товщина стінок мікрокапсул зменшується зі збільшенням кількості інкапсульованої речовини або зменшенням розміру самих мікрокапсул.

Оболонки мікрокапсул повинні добре прилипати до інкапсульованої речовини, забезпечуючи герметичність, еластичність, певну проникність, міцність і стабільність при зберіганні. Для отримання оболонок мікрокапсул використовують велику кількість натуральних і синтетичних сполук, які утворюють плівку. Більшість плівкоутворюючих речовин є інертними у звичайних умовах і дозволеними до медичного застосування. Типовими матеріалами оболонок є органічні полімери: білки (желатини, альбумін), полісахариди (декстрини і камеді), воски, парафін, похідні целюлози (метил-, етил-, ацетил-, ацетилфталіл-, нітро- і карбоксіетилзаміщені), спирт полівініловий, полівінілацетат, полівінілхлорид, поліетилен та інші поліолефіни, поліакриламід, полісилоксани, полімалеїнати, полісульфіди, полікарбонати, поліестери, поліаміди, різні кополімери, а також неорганічні матеріали — метали, вуглець, силікати тощо.

За розчинністю матеріали оболонок поділяють на *водорозчинні* (желатин, гуміарабік, полівінілпіролідон, кислота поліакрилова і т. ін.), *водонерозчинні* (силікони, латекси, поліпропілен, поліамід і т. ін.), *ентеросолюбільні* (зеїн, шелак, спермацет, ацетилфталілцелюлоза тощо).

Вибір матеріалу оболонок залежить від призначення, властивостей і способу вивільнення ядра, а також від обраного методу мікрокапсулювання.

Ці ж самі чинники визначають і будову мікрокапсул. Основні типи мікрокапсул схематично зображено на рис. 4.1.

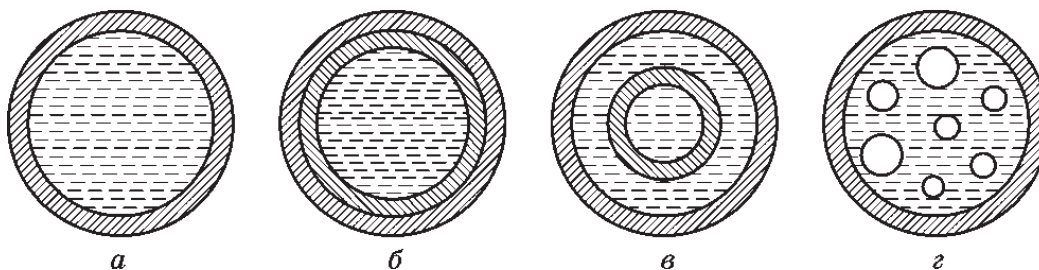


Рис. 4.1. Будова мікрокапсул:

а — з однією оболонкою; *б* — з подвійною оболонкою; *в* — «капсула в капсулі» з неоднаковим вмістом в оболонках; *г* — дисперсія (емульсія) в мікрокапсулі або мікрокапсули в рідкому середовищі в загальній оболонці

Найпростішою будовою мікрокапсул є капсула з *однією оболонкою* (*а*). Якщо матеріал оболонки з якихось причин не може бути нанесений безпосередньо на речовину, що капсулюється, то роблять проміжне мікрокапсулювання цієї речовини зручним методом в інший матеріал. Оболонка, що утворилась, має *двошарову* або *багатошарову структуру* (*б*). За необхідності вміщення речовин у загальну оболонку можливе виготовлення «капсула в капсулі» (*в* і *г*), коли всередині зовнішньої оболонки в середовищі однієї з речовин поміщено одну або кілька мікрокапсул з іншою речовиною. Додаткові компоненти можна також уводити безпосередньо в матеріал оболонок.

4.3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБОЛОНОК МІКРОКАПСУЛ

Залежно від властивостей і призначення мікрокапсул відомо три види оболонок.

Оболонка, непроникна для ядра і навколишнього середовища. Вивільнення ядра відбувається в результаті механічного руйнування оболонки (розчинення, плавлення, нагрівання, тиску, ультразвукової дії, руйнування зсередини парами або газоподібними речовинами, що вивільняються при зміні зовнішніх умов).

Оболонка напівпроникна. Вона непроникна для ядра, але проникна для низькомолекулярних речовин, що містяться в навколишньому середовищі (вода, шлунковий сік тощо).

Оболонка, проникна для ядра. Вимоги до проникності оболонки визначаються призначенням мікрокапсул. Для захисту АФІ від дії навколишнього середовища оболонка повинна бути малопроникною. Проникність оболонки можна регулювати як у процесі мікрокапсулювання, так і після його завершення. Один із способів зменшення проникності оболонки — одержання багатошарових покриттів і додаткової їх обробки (зневоднювання, дублення тощо).

Оболонки мікрокапсул, непроникні для внутрішньої фази і навколишнього середовища, забезпечують міцність і герметичність ядра.

Мікрокапсули з подібною оболонкою використовують для ізоляції один від одного компонентів, що можуть взаємодіяти, а також для надання рідким і в'язким речовинам, летким розчинникам нових технологічних властивостей, наприклад сипкості. Такі мікрокапсули стабільні і зберігають механічну міцність до їх використання.

Технологія мікрокапсулювання дозволяє створити оболонки, непроникні для ядра з матеріалів, розчинних у воді (желатин), у кислому (етилцелюлоза) або слабколужному (ацетилфталілцелюлоза) середовищі ШКТ. Вміст мікрокапсул вивільняється в цьому разі після розчинення оболонки у відповідному середовищі.

У разі набухання матеріалу оболонки мікрокапсул у зовнішньому середовищі можлива дифузія низькомолекулярних речовин через пори оболонки, внаслідок чого всередині мікрокапсули підвищується осмотичний тиск, що, у свою чергу, призводить до розриву оболонки і вивільнення ядра. Оболонка, проникна для речовин, що реагують із ядром, сприяє їх накопиченню всередині капсули за рахунок абсорбції та адсорбції. Такого виду мікрокапсули можуть бути використані для очищення і розділення хімічних речовин. Вони зручні як наповнювачі в хроматографічних колонках. Через свої незначні розміри мікрокапсули мають величезну питому поверхню, що забезпечує високу ефективність розподілу.

Якщо оболонка проникна для ядра, то при зіткненні із зовнішнім середовищем вивільнення речовини відбувається за рахунок дифузії; і швидкість вивільнення обернено пропорційна товщині стінок мікрокапсули. Крім того, швидкість вивільнення визначається розміром мікрокапсули, наявністю пор в оболонці і розчинністю речовини в зовнішньому середовищі. Товщина і пористість оболонки, як правило, задається технологічними параметрами процесу мікрокапсулювання.

Часто наявність мікропор є браком капсулювання, тому їх прагнуть зменшити, уводячи ПАР, пластифікатори або речовини, що забезпечують затвердіння. Іноді пори в оболонці створюють спеціально, уводячи речовини, що виділяють гази або розчиняються в зовнішньому розчиннику. Мікрокапсульована речовина вивільняється не одразу, а поступово, забезпечуючи пролонгований ефект. Дифузія матеріалу ядра мікрокапсули підкоряється законам Фіка.

Використовуючи декапсулювання шляхом розчинення мікрокапсул, підбирають відповідний матеріал оболонки і домагаються вивільнення ядра в потрібній ділянці ШКТ. Якщо при цьому оболонки мають різну товщину, то за рахунок «почергового» розчинення може бути досягнута пролонгована дія капсульованої речовини.

На цьому принципі базується декапсулювання лікарських речовин. Якщо між речовиною оболонки і ядром є хімічні зв'язки, то вивільнення його може бути досягнуте руйнуванням цих зв'язків. Наприклад, якщо ЛР зв'язана з полімером фосфатними або етерними зв'язками, їх можна зруйнувати за допомогою ферментів.

Характеристики мікрокапсул можуть варіюватися в широкому діапазоні, що дозволяє створювати препарати із заданою і контрольованою швидкістю дії капсульованих речовин.

4.4. МЕТОДИ МІКРОКАПСУЛЮВАННЯ

Сучасні методи мікрокапсулювання можна розділити на три основні групи:

- фізичні;
- фізико-хімічні;
- хімічні.

Слід підкреслити, що класифікація, в основу якої покладено природу процесів, що відбуваються під час мікрокапсулювання, досить умовна. На практиці часто вдаються до поєднання різних методів. Обираючи метод, у кожному конкретному випадку виходять із заданих властивостей кінцевого продукту, вартості процесу, технічної оснащеності та інших чинників, але головними критеріями є властивості речовини, що інкапсулюється.

4.4.1. Характеристика фізичних методів

Суть фізичних методів мікрокапсулювання полягає в механічному нанесенні оболонки на тверді або рідкі частинки ЛР. Вони вигідно відрізняються від інших методів мікрокапсулювання тим, що в цьому випадку речовина, що капсулюється, і розчин або розплав оболонки не контактують до самого моменту капсулювання. Завдяки цьому, до фізичних методів висуваються найменші вимоги.

Найпростішим фізичним методом мікрокапсулювання є **дражування**, за якого АФІ у вигляді однорідної твердої фракції завантажуються в дражувальний котел, що обертається, і з форсунки покривається розчином плівкоутворювача. Мікрокапсули, що утворюються, висихають у струмені нагрітого повітря, яке подається в котел. Товщина оболонки мікрокапсули залежить від концентрації полімеру, швидкості пульверизації розчину плівкоутворювача і температури. Мікрокапсули з твердим ядром, отримані методом дражування, називаються мікродраже.

При одержанні мікрокапсул із твердим ядром і жировою оболонкою часто використовують метод **суспендування ядер** у розчині або розплаві жирowego компонента (віск, спирт цетиловий, кислота стеаринова, гліцерину моно- і дистеарат тощо), із наступним розпиленням отриманого розчину або суспензії в розпилювальній сушарці за допомогою розпилювальних пристроїв (форсунки, диски). При цьому частинки речовини, що капсулюється, покриваються рідкими оболонками, які потім тверднуть у ре-

зультаті випаровування розчинника або охолодження. Цей метод дозволяє одержувати сухі мікрокапсули розміром до 30—50 мкм. Основною перевагою цього методу є можливість проведення безперервного процесу мікрокапсулювання з мінімальною агломерацією мікрокапсул і порівняно низькою вартістю їх одержання.

Для капсулювання **методом розпилювання** жиророзчинних речовин (наприклад, вітамінів) використовують віск і жири з температурою плавлення від 35 до 65 °С.

Процес **розпилювання при низькій температурі** вважають зручним, але дорогим. Не виключено, що при цьому способі може утворитися пориста оболонка — через проникнення кристалів льоду. Як плівкоутворювальні речовини використовують натуральні і синтетичні високомолекулярні, гідрофільні та гідрофобні речовини. Широко застосовують смоли рослинного походження (гуміарабік, трагакант тощо), естери целюлози, вуглеводи (крохмаль, декстрини, сахарозу), гідролізований желатин. Цим методом фірма — North American Phillips Co” виробляє мікрокапсули з вітамінами, антибіотиками, протеїнами. Недоліком методу є втрата летких компонентів ЛР, можливе окиснення, несучільність покриття, яке іноді може досягати 20 %.

Мікрокапсули з твердим або рідким ядром лікарських речовин дуже часто одержують **методом диспергування** рідини, яка містить АФІ і речовину оболонки в рідині, що не змішується. Розчин плівкоутворювача (водний, спиртовий, на органічних розчинниках) із лікарською речовиною (гомогенний розчин, суспензія або емульсія) у вигляді тонкого струменя або крапель подається в реактор із працюючою мішалкою і рідиною, що не змішується (найчастіше масло вазелінове). Розчин, що потрапляє в масло, диспергується на дрібні краплі, які охолоджуються і тверднуть. Розмір мікрокапсул, отриманих таким чином, звичайно не менше 100—150 мкм.

Один із фізичних методів мікрокапсулювання, який має велике значення у фармацевтичній промисловості, — **вакуумне осадження, або гальванізація**. Тут на тверді частинки капсульованої речовини наносять оболонку з металічного алюмінію, срібла, золота, цинку, кадмію, хрому, нікелю тощо. Процес нанесення полягає в перетворенні металу на пару у вакуумній камері з наступною його конденсацією на поверхні охолоджених твердих частинок капсульованої речовини. Метод дозволяє одержувати пористі металеві оболонки з термостабільних твердих речовин, які витримують високу температуру технологічного процесу, розмірами від 10 мкм до 2,5 см.

Застосовуючи **метод напилювання** в псевдозрідженому шарі, тверді частинки ядра зріджують потоком повітря або іншого газу і напилюють на них розчин або розплав речовини, що утворює плівку, за допомогою форсунок різних конструкцій. Затвердіння рідких оболонок відбувається в результаті випарювання розчинника або охолодження (чи обох процесів одночасно). Таким чином можна капсулювати речовини, які у звичайних умовах є рідинами, але замерзають в умовах псевдозрідження, або такі, що заморожуються на стадії підготовки до мікрокапсулювання. Оскільки в процесі псевдозрідження відбувається агломерація і винесення дрібних частинок, при мікрокапсулюванні цим способом використовують частинки з розміром понад 200 мкм, а одержувані мікрокапсули звичайно мають ще більші розміри.

При **екструзії** (продавлюванні) частинок речовини, що капсулюється, через плівку плівкоутворювального матеріалу, відбувається обволікання частинок оболонкою. Мікрокапсулювання цим способом здійснюють за допомогою спеціальних пристроїв для дискретної подачі ядра і формування плівки обволікаючого матеріалу — трубок, обладнаних вібратором або клапаном, який періодично відчиняє їх отвір, центрифуг з окремою подачею матеріалів, що капсулюються, і тих, які капсулюють, на перфоровану стінку ротора.

Окрім перелічених методів, слід згадати **метод аерозольного мікрокапсулювання**, який можна вважати і хімічним, оскільки в його основу покладено як хімічні процеси, так і явища фізичної коалесценції речовини.

4.4.2. Фізико-хімічні методи

Фізико-хімічні методи мікрокапсулювання ґрунтуються на фазовому розділенні в системі рідина — рідина і відзначаються простотою апаратурного оформлення, високою продуктивністю, можливістю поміщати в оболонку АФІ в будь-якому агрегатному стані (тверді речовини, рідина, газ). Ці методи дозволяють одержувати мікрокапсули різних розмірів і з заданими властивостями, а також використовувати різноманітний асортимент плівкоутворювачів і одержувати плівки з різними фізико-хімічними параметрами (товщина, пористість, еластичність, розчинність тощо).

До цієї групи методів належать: *коацервація*, яка може бути простою або складною (комплексною); *осадження нерозчинником*; *утворення нової фази при зміні температури*; *випарювання леткого розчинника*; *затвердіння розплавів у рідких середовищах*; *екстракційне заміщення*; *висушування розпиленням*; *фізична адсорбція*.

Процес мікрокапсулювання методами розділення фаз умовно можна поділити на чотири стадії, зображені на рис. 4.2.

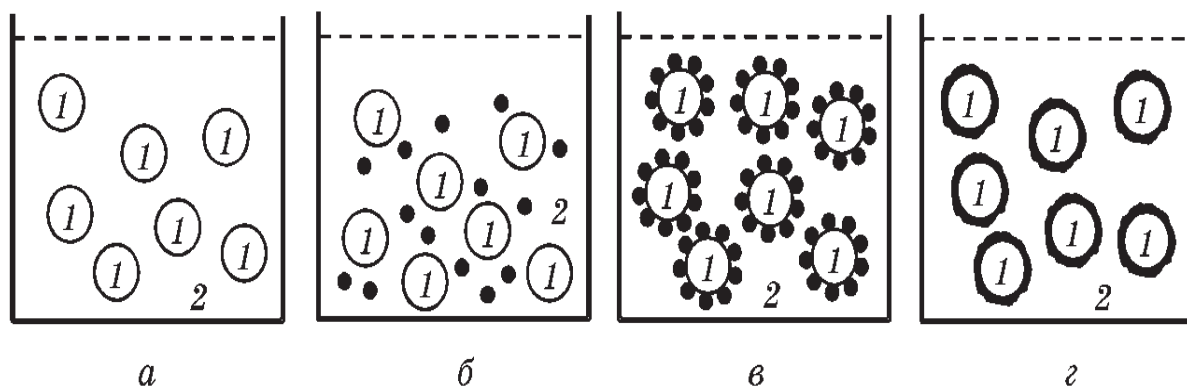


Рис. 4.2. Схематичне зображення дисперсної системи на різних стадіях мікрокапсулювання методом розділення фаз:

а — дисперсія лікарської речовини в розчині матеріалу, що утворює плівку; *б* — стадія утворення нової фази, збагаченої матеріалом, що утворює плівку; *в* — стадія утворення оболонок мікрокапсул; *г* — стадія зневоднювання оболонок

При одержанні мікрокапсул цими методами ЛР диспергують у розчині або розплаві речовини, що утворює плівку. Змінюючи параметри такої дисперсної системи (температуру, склад, рН, уводячи хімічні добавки тощо), домагаються утворення дрібних крапельок (коацерватів) навколо частинок речовини, що диспергується. Потім коацервати зливаються й утворюють тонку оболонку, яку піддають затвердінню для підвищення механічної міцності мікрокапсул і відокремлюють їх від дисперсійного середовища. Підвищення механічної міцності оболонок здійснюють також іншими способами: охолодженням, випаровуванням розчинника, екстракцією тощо.

Один із перших розроблених способів мікрокапсулювання базується на явищі **коацервації**. Явище коацервації (від лат. *coacervatio* — скупчення, об'єднання) полягає у виникненні у водному розчині поліелектролітів крапель, збагачених розчиненою полімерною речовиною. Злиття (коалесценція) крапель, що утворюються, спричиняє розділення системи на два рівноважні рідкі шари, з чіткою поверхнею розділу між ними: шар з незначним вмістом поліелектроліту і шар з підвищеною його концентрацією (його називають коацерватним шаром, або коацерватом).

З фізико-хімічної точки зору явище коацервації зумовлене внутрішньо- і міжмолекулярною взаємодією за участю іонів поліелектролітів, що спричиняють зміну конформації макромолекул поліелектролітів у розчині, ступеня їх гідратації і як наслідок — зменшення розчинності.

Як плівкоутворювачі в цьому випадку використовують високомолекулярні колоїдні речовини, здатні дисоціювати у водному розчині на іони, тобто поліелектроліти. Макромолекули поліелектролітів у водних розчинах мають специфічні, конфірмаційні та гідродинамічні властивості, що відрізняють їх від звичайних полімерів, які не дисоціюють. Колоїдні властивості цих речовин обумовлені наявністю в їх розчинах великих кінетичних одиниць, величина яких досягає 10^{-5} — 10^{-7} см.

Вихідна коацерваційна система може містити одну високомолекулярну колоїдну речовину (**проста коацервація**) або, принаймні, дві (**складна коацервація**). Просту коацервацію одержують додаванням неорганічних солей і зміною температури та концентрації системи, а складну — останніми двома чинниками або зміною рН.

Проста коацервація є результатом видалення водної оболонки, що сольватує, з оточення молекули розчиненого поліелектроліту. Складна коацервація спостерігається при взаємодії двох і більше полімерів, макромолекули яких несуть протилежні заряди, та їх взаємної нейтралізації.

При мікрокапсулюванні в середовищі органічних розчинників використовують розчинні в них полімери, а фазовий поділ забезпечують додаванням компонента, що зменшує розчинність матеріалу, який утворює плівку, зміною температури або випарюванням розчинника.

Для мікрокапсулювання в розплавах речовину, що капсулюють, разом із розплавом полімеру диспергують у рідині, не леткій при температурі плавлення матеріалу, що утворює плівку. Утворення мікрокапсул відбувається за умови змочування частинок речовини, що капсулюється, фазою розплаву, нерозчинного в системі, та в результаті затвердіння розплаву при зниженні температури.

Суть способу **висушування** розпиленням полягає в розбризкуванні дисперсії речовини, що капсулюється, в розчині матеріалу, який утворює плівку, потоком нагрітого газу-носія в спеціальних установках. Одержувані дрібні краплі «тверднуть» у результаті видалення розчинника й затвердіння оболонок мікрокапсул.

Видалення розчинника з оболонок можна досягнути не лише випарюванням, але й обробкою іншою рідиною, що змішується з розчинником, але не розчиняє матеріал, який утворює плівку. На цьому принципі базується метод **екстракційного заміщення**, однак (на відміну від методу утворення нової фази шляхом уведення нерозчинника) систему з речовиною, що капсулюється, і розчином полімеру в цьому разі вводять у нерозчинник у вигляді попередньо сформованих крапель.

Мікрокапсулювання, побудоване на розділенні фаз, здійснюють у реакторах з опуклими днищами і обладнаними тихохідними мішалками з пристроєм для регулювання кількості обертів. При використанні органічних розчинників процес ведуть в атмосфері вуглекислого газу (під тиском). Для відділення мікрокапсул від рідкого середовища використовують центрифуги і фільтри (нутч-фільтри, рамні фільтр-преси). Сушіння отриманих мікрокапсул здійснюється на полицевих конвективних сушарках або в апаратах із шаром, що віброкипить. Одночасно із висушуванням у таких апаратах відбувається сепарація мікрокапсул за розмірами. Іноді сепарацію проводять на подвійних вібраційних ситах періодичної або безперервної дії. Ще одним способом висушування мікрокапсул є використання адсорбентів (силікагель, дубильні кислоти), а також полімеризацією — це одержання щільно зшитих сіток полімерів шляхом «вичавлювання» води з оболонки.

4.4.3. Хімічні методи

Хімічні методи мікрокапсулювання базуються на утворенні захисних покриттів навколо ядра речовини, що капсулюється, унаслідок полімеризації або поліконденсації компонентів, що утворюють плівку. Процес відбувається в рідкому середовищі, початковою стадією є одержання емульсії або суспензії. Вибір розчинника матеріалу оболонки визначається густиною розчинника, його відношенням до ядра і компонентів оболонки. Матеріал оболонки має адсорбуватись на поверхні диспергованих частинок ядра, інакше полімер і капсульована речовина будуть перебувати в дисперсійному середовищі у вигляді окремих складових. Полімерну оболонку одержують полімеризацією або поліконденсацією мономерів, олігомерів із функціональними групами або полімеризацією передполімерів.

Хімічні методи одержання мікрокапсул, засновані на реакції полімеризації, залежно від матеріалу оболонки проводять як у водному середовищі, так і в середовищі органічного розчинника. Застосовують ці методи для мікрокапсулювання як твердих, так і рідких речовин. При капсулюванні твердих частинок зазвичай попередньо прищеплюють ініціатор полімеризації на поверхню речовини, що капсулюється. При капсулюванні рідких речовин методом поліконденсації один із мономерів розчиняють у фазі речовини, що капсулюється. Для одержання менш проникних оболонок до складу мономерів вводять зшивальні агенти.

Розміри одержуваних мікрокапсул можна змінювати в широкому діапазоні — від кількох мікрометрів до кількох міліметрів, із вмістом капсульованої речовини до 99 %.

Хімічні методи мікрокапсулювання мають просте апаратурне оснащення, вони дешеві і продуктивні. Нині вони знаходяться на різних стадіях розвитку й удосконалення.

4.5. СТАНДАРТИЗАЦІЯ МІКРОКАПСУЛ

Якість мікрокапсул оцінюють за визначенням таких параметрів: *опис органолептичних показників; фракційний склад; насипна щільність; плинність (сипкість); відносна щільність; якісний і кількісний вміст БАР; швидкість вивільнення вмісту з мікрокапсул тощо.*

Методики визначення параметрів якості наведені в ДФУ та в главі 3.

4.6. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ, ОДЕРЖАНІ НА ОСНОВІ МІКРОКАПСУЛ

У медицині мікрокапсули як самостійна лікарська форма використовуються рідко, однак їх часто включають до складу інших ЛФ. На основі мікрокапсул виготовляють такі лікарські форми, як емульсії, суспензії, мазі, супозиторії, медули, спансули, ретард-таблетки, брикети, препарати

для парентерального застосування. Ведуться дослідження з використання мікрокапсул в ін'єкційних формах, очних краплях, імплантаційних таблеток і в терапевтичних системах пролонгованої дії.

На сьогодні розроблені і запропоновані для медичної практики мікрокапсульовані вакцини й ферменти, що не вступають у безпосередній контакт із зовнішнім середовищем (шлунковий сік, кров і т. ін.). Оболонка таких мікрокапсул перешкоджає шкідливій дії на білки й формені елементи крові, затримує білкові макромолекули. Імобілізовані мікрокапсульовані ферменти, не спричиняючи імунологічних реакцій в організмі хворого, діють на речовини, що проникають усередину і можуть використовуватися для очищення крові від сечовини, для лікування деяких злоякісних пухлин, ферментної недостатності і т. ін. Останнім часом виготовляють вакцини, антигени, гормони, інкапсульовані в оболонки, що біодеградують. Такі оболонки не накопичуються в організмі, а здатні розпадатися до сполук, які є нормальними метаболітами організму.

Цікавою сферою застосування мікрокапсулювання є діагностика захворювань. Зараз випускають плівки й пасти, що містять мікрокапсули з рідкими кристалами деяких жирних кислот і холестеролу, які змінюють колір у мить їхнього переходу з кристалічного в рідкокристалічний стан при нагріванні. За допомогою таких плівок можна вивчати температурний розподіл і встановлювати місця запальних процесів, пухлин та інших патологій, що супроводжуються інтенсифікацією кровообігу і підвищенням температури.

4.7. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ТЕХНОЛОГІЇ МІКРОКАПСУЛЮВАННЯ

Нині діапазон галузей практичного використання мікрокапсульованих речовин дуже великий — від медицини до космічних досліджень. Мікрокапсули використовують при виготовленні клейових матеріалів, барвників, кормових продуктів, добрив, косметичних товарів, фотоматеріалів, продуктів побутової хімії, магнітних речовин, герметиків для авіабудування, самокопіювального паперу тощо.

Мікрокапсулювання відкриває цікаві перспективи використання багатьох АФІ у порівнянні з їх застосуванням у вигляді звичайних лікарських форм. Так, наприклад нітрогліцерин у таблетках широко відомий як спазмолітичний засіб при стенокардії, головним чином для купірування гострих спазмів коронарних судин. Однак для запобігання нападам він малоприсадабний через короткочасний термін дії. Водночас мікрокапсульований нітрогліцерин, що має здатність довгостроково вивільнятися в організмі, дуже ефективний при його застосуванні для попередження нападів стенокардії при хронічній коронарній недостатності.

Одержання мікрокапсульованих препаратів пролонгованої дії особливо важливе під час лікування психічних хворих, які навіть в умовах стаціонару відмовляються від частого приймання ліків.

Застосування мікрокапсул не обмежується лише сферою медикаментозної терапії. Перспективним напрямом у галузі технології є одержання мікрокапсул із розчинами білків, мікрокапсульованих ферментів, антидотів. Мікрокапсулювання дозволяє також захищати ферменти від інактивації завдяки утворенню антитіл-імуноглобулінів при ін'єкційному введенні.

Цікавим є застосування мікрокапсул із поліуретановою оболонкою, які містять водні суспензії антидотів: активованого вугілля, іонообмінних смол та інших сполук, що характеризуються здатністю зв'язувати й інактивувати токсичні речовини, які утворюються і циркулюють у крові за наявності різних патологій. Донині практично єдиним засобом боротьби з летальними випадками при гострих отруєннях екзогенними отрутами залишався гемодіаліз за допомогою апаратів типу «штучна нирка». Тепер, як результат цілеспрямованих досліджень, розроблена мініатюрна система очищення крові мікрокапсулами завдяки їх великій питомій поверхні. При цьому кров звільняється також від амоніаку. Подібна система може бути ефективною у лікуванні багатьох захворювань нирок.

Досягненням фармацевтичної індустрії є мікрокапсульовані антагоністи деяких наркотиків із подовженою дією (протягом 14—17 діб) при ін'єкційному введенні в організм. Не слід переконувати, наскільки важливою сьогодні стала проблема лікування хворих з тривалою пристрастю до наркотичних речовин.

Перспективною сферою мікрокапсулювання є створення так званих «штучних клітин», які при введенні здатні коректувати ферментну недостатність організму, а також виявляти лікувальну дію.

Мікрокапсули як носії працюють у терапевтичних системах із зворотним зв'язком. Основним компонентом такої системи є макромолекулярна полімерна мембрана, що регулює віддачу і фіксацію лікарської речовини залежно від її вмісту в крові. Така саморегуляція здійснюється завдяки тому, що макромолекули полімеру володіють здатністю змінювати свою конформацію залежно від концентрації активного агента в крові. У США розроблена подібна система для регулювання вмісту інсуліну в крові у діабетиків. Фахівці Ізраїлю розробили підшкірну систему доставки інсуліну, швидкість вивільнення з якої регулюється ультразвуковим датчиком, що реагує на рівень інсуліну в крові. Система складається з полімерної матриці, інсуліну і ферменту, який сприяє перетворенню глюкози на кислоту глюкуронову.

Нещодавно створено препарати на основі *наночастинок* з нейротропними і протизапальними засобами, інсуліном, простагландинами тощо.

Вони також перспективні для запровадження в онкології — при хіміоемболізації, яка дозволяє не лише перекрити артерію, що живить пухлину, але й проводити локальну терапію цитостатиками протягом кількох днів або тижнів.

До цієї ж групи належать *ліпідні мікросфери* з розміром не більше 0,2 мкм, які виявилися надзвичайно корисними для розчинних у ліпідах ліків. На їх основі розроблено ліпідні емульсії, які використовують для внутрішньовенного введення і парентерального живлення хворих.

Такі перспективи розвитку технології мікрокапсулювання дозволяють зробити висновок, що і тепер, і особливо в майбутньому створення нових лікарських форм виходитиме далеко за межі фармації, оскільки розробка механічних і електронно-механічних екстракорпоральних та імплантантих пристроїв для регульованого вивільнення лікарських речовин вимагає залучення фахівців і підприємств електронної промисловості; а дослідження щодо нанокапсул і ліпосомальних форм — участі фахівців у галузі клітинної біології та біофізики.

Створення нових технологій мікрокапсулювання лікарських речовин в умовах вітчизняного виробництва є актуальним завданням фармацевтичної науки. Це дозволить випускати якісні мікрокапсульовані препарати, які сприятимуть швидкому одужанню людей з найрізноманітнішими захворюваннями.

Лікарські засоби в желатинових капсулах

Капсули (від лат. *capsula* — коробочка, футляр або оболонка) — тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості. Це дозована лікарська форма, яка складається з діючих і допоміжних речовин, поміщених в оболонку, та містить одну дозу діючої речовини.

Перші повідомлення про капсули знайдені в «Папірусі Еберса», датованому близько 1500 року до н. е. Наступна згадка про них була знайдена 1730 року, коли венеціанський фармацевт де Паулі виготовив облатовану капсулу, щоб сховати «поганий смак» чистого терпентину. Через сто років (1833) у Парижі був виданий патент фармацевтам Francois Achille Barnabe Mothes (Моте) і Joseph Gerard Auguste Dublanc (Дюблан), які застосували оригінальний спосіб одержання желатинових капсул зануренням шкіряних мішечків із ртуттю в розплав желатину.

У 1874 році Hubel (Хьюбел) із Детройта сконструював промисловий апарат для одержання капсул методом занурення — так уперше було отримано капсули у великій кількості. Він також запропонував систему нумерації розмірів капсул.

Нині капсульовані лікарські засоби набувають дедалі більшого значення. Так, за кордоном серед дозованих ЛФ промислового виробництва препарати в капсулах посідають третє місце після таблеток і ампульованих розчинів.

5.1. СУЧАСНА КЛАСИФІКАЦІЯ І ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Залежно від вмісту пластифікаторів і за технологічним принципом розрізняють два типи капсул: тверді (*Capsulae durae operculatae*) та м'які (*Capsulae molles*).

М'які капсули дістали таку назву тому, що наповнювач поміщають у м'яку, ще еластичну оболонку в процесі їх виготовлення. Потім капсули піддаються подальшим технологічним процесам, унаслідок яких початкова еластичність оболонки втрачається частково або повністю. Такі капсули мають суцільну оболонку, що буває еластичною або жорсткою. Іноді до складу оболонки м'яких капсул входить діюча речовина.

Тверді капсули заповнюють після того, як відбудеться весь технологічний процес формування, і вони набудуть відповідної пружності і стануть твердими. Тверді капсули мають двосекційну будову і можуть бути виготовлені заздалегідь, а наповнити їх ЛР можна пізніше, коли виникне необхідність.

Капсули призначені для *перорального*, іноді для *ректального*, *вагінального* й інших способів застосування. Залежно від локалізації пероральні капсули поділяють на сублінгвальні, шлунково-розчинні і кишково-розчинні.

Окрему групу складають капсули з регульованою швидкістю і повнотою вивільнення лікарських речовин. Капсули з модифікованим вивільненням мають у своєму складі або в оболонці (або там і там одночасно) спеціальні допоміжні речовини, призначені для зміни швидкості та місця вивільнення діючих речовин.

Кишково-розчинні капсули також належать до засобів із модифікованим вивільненням, які повинні бути стійкими до дії шлункового соку і вивільняти діючі речовини в кишечнику. Вони можуть бути виготовлені: покриванням твердих або м'яких капсул кислотостійкою оболонкою; методом наповнення капсул гранулами або частинками, що покриті кислотостійкими оболонками.

Останній час з'явилися наукові праці зі створення м'яких еластичних капсул для жування.

Деякі види капсул мають самостійні назви.

Тубатини — це спеціальна дитяча ЛФ, що являє собою м'які желатинові капсули з «подовженою шийкою». Призначені для маленьких дітей, які не вміють ковтати таблетки. Надкушуючи шийки, дитина всмоктує вміст капсул.

Спансула і медула — це тверда желатинова капсула для внутрішнього застосування, що містить суміш мікрокапсул, пелет, гранул пролонгованої дії, які мають неоднаковий час вивільнення ЛР. У спансули і медули можна поміщати три, чотири, навіть більше типів мікрокапсул з різною оболонкою та часом вивільнення ядра, а значить — можна пролонгувати дію ЛР. Спансули і медули також належать до капсул із модифікованим вивільненням АФІ.

Зацікавленість у виробництві желатинових капсул пояснюється їх високою біодоступністю і цілою низкою переваг: вони мають гарний зовнішній вигляд; легко проковтуються; проникні для травних соків; лікувальна дія виявляється через 5—10 хв після введення; оболонка з желатину непроникна для летких рідин, газів, кисню повітря (що дуже важливо для зберігання речовин, які легко окиснюються); оболонка зручна для відпуску речовин, що мають барвний ефект або неприємний смак чи запах, оскільки руйнування її і вивільнення ДР відбувається в певному відділі ШКТ. Тому капсули дуже перспективні для застосування в педіатрії та геронтології.

Перевагою капсул є можливість з їх допомогою поліпшувати терапевтичну активність АФІ, пролонгувати їхню дію, забезпечувати розчинення в певному відділі ШКТ, а також їх ректальне застосування. Ректальне застосування капсул обумовлене високою всмоктувальною здатністю слизової оболонки прямої кишки, що дозволяє економно витрачати лікарський засіб, вміщений в оболонку. Ректокапсули швидше вивільняють свій вміст, не подразнюючи слизову оболонку кишечника.

При виробництві капсульованих ЛЗ витримується висока точність дозування, оскільки їх виготовлення майже цілком механізоване й автоматизоване. У м'яких і твердих капсулах можна капсулювати речовини в

незмінному стані, не піддаючи їх вологій грануляції, дії високих температур, тиску, як під час виробництва таблеток. Крім того, кількість чинників, що впливають на процеси вивільнення і всмоктування лікарських речовин із капсул, значно менша, ніж в інших ЛФ.

Широкі можливості призначення лікарських засобів у вигляді капсул обумовили збільшення обсягу їх виробництва і споживання. Кількість м'яких і твердих капсул, які щорічно випускаються, перевищила 250 мільярдів, вони складають 10—20 % номенклатури препаратів у країнах з розвинутою фармацевтичною промисловістю. Темпи зростання випуску препаратів у капсулах значно випередили аналогічні показники інших ЛФ.

Фармацевтичною промисловістю виробляється різноманітний асортимент капсульованих препаратів. Капсулюють АФІ різної хімічної природи і спрямованості дії, включаючи препарати рослинного походження, вітаміни, антибіотики та їх суміші в різноманітних комбінаціях з іншими речовинами, снодійні, протисудомні, транквілізатори, антигельмінтні, проносні, діуретики, анальгетики, складні вітамінні суміші з мікроелементами. Окрім широкого спектра лікарських і лікувально-профілактичних засобів, у капсули інкапсулюють різні дієтичні добавки, препарати для ветеринарії, косметичні засоби (ароматизатори для ванн, олії ефірні тощо). У нашій країні номенклатура капсульованих препаратів перебуває в стадії розвитку, але рік у рік розширюється.

5.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ І ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Для одержання капсул застосовують плівкоутворювальні ВМС, здатні утворювати еластичні плівки, що характеризуються певною міцністю: зеїн, парафін, жири і воскоподібні речовини, метилцелюлоза, етилцелюлоза, поліетилен, полівінілхлорид, натрій альгінат, солі кислоти акрилової та ін.

Одним із найбільш поширених формоутворюючих матеріалів для виробництва капсул є желатин. Це продукт часткового гідролізу колагену, що є основною складовою сполучної тканини хребетних. В основі білкової молекули желатину лежить поліпептидний ланцюг, утворений 19 амінокислотами, більшість з яких незамінні в організмі людини. Основними з них є: гліцин, пролін, оксипролін, кислота глутамінова, аргінін, лізин. Желатин легко і швидко засвоюється навіть при тяжких порушеннях функцій ШКТ, нетоксичний і не дає побічних реакцій.

Залежно від довжини ланцюга желатин має молекулярну масу від 40 000 до 100 000. Метод гідролізу колагену, який обрано, визначає природу кінцевого продукту: це желатин марки А (кислотний) і марки В (лужний), які відрізняються між собою за деякими фізико-хімічними показниками. У нашій країні одержують лише желатин марки В, а за кордоном — у виробництві капсул використовують суміші желатину А і В, отримуючи желатинову масу з найоптимальнішими реологічними характеристиками (показники міцності, в'язкості, рН тощо).

Однак він є неоднорідною речовиною і являє собою систему різних фракцій, генетично зв'язаних одна з одною, які відрізняються лише різним ступенем складності. Макромолекула желатину в нормальних умовах має форму паличкоподібної гвинтової спіралі, витки якої скріплені водневими зв'язками (α -золь-форма). При підвищенні температури водневі зв'язки руйнуються і спіраль плавиться, перетворюючись спочатку в гнучку нитку, а потім у неупорядкований клубок (β -гель-форма). Перехід « $\alpha \rightleftharpoons \beta$ » (спіраль $\rightleftharpoons$ клубок) взаємозворотний і відбувається при зміні температури. Спіральна форма макромолекули желатину, що існує при температурі 20—25 °С, є причиною структурної в'язкості і застигання розчинів. Ці явища зникають з підвищенням температури; а від 35—40 °С розчини желатину набувають властивості ньютонівської рідини.

Отже, характерною властивістю желатину (від лат. *gelare* — застигати) є здатність його розчинів застигати при охолодженні, створюючи твердий гель. На цій властивості желатину ґрунтується виготовлення желатинових капсул.

Для одержання стабільної капсульної оболонки до складу желатинової основи можуть входити різні допоміжні речовини, дозволені до застосування: *пластифікатори, стабілізатори, консерванти, ароматизатори, барвники та пігменти*.

З метою поліпшення структурно-механічних властивостей і забезпечення відповідної еластичності, збільшення міцності і зменшення крихкості оболонок до складу желатинової маси вводять пластифікатори. Для цього використовують багато речовин, серед них найбільш популярні гліцерин, сорбіт, ПЕО-400, поліетиленгліколь, поліпропілен, поліетилен-сорбіт (3—15 %) з оксіетиленом (4—40 %), гексантиропол та ін. Для одержання твердих капсул у желатинову масу додають невелику кількість пластифікаторів (0,3—1,0 %), для м'яких капсул їх кількість збільшують до 20—40 %. У деяких випадках желатинові капсули стають більш стійкими при частковій або повній заміні в складі оболонки гліцерину на сорбіт, ПЕО-400 або інші пластифікатори.

Серед вад желатинових капсул можна виділити високу чутливість до вологи, що вимагає дотримання певних умов зберігання. Для подолання цієї вади було запропоновано спосіб виготовлення капсул, де замість желатину використовується зеїн або інші плівкоутворювальні речовини, стійкі до дії вологи. Крім того, на желатинові капсули наносять покриття, що надійно захищають оболонки від дії вологи, не перешкоджаючи швидкому їх руйнуванню у шлунку.

Желатинова маса є сприятливим середовищем для розмноження мікроорганізмів. Для забезпечення антимікробної стійкості оболонок у масу вводять *консерванти*: суміш кислоти саліцилової (до 0,12 %) із калій (натрій) метабісульфітом (до 0,2 %), кислоту бензойну і натрій бензоат (0,05—0,1 %), ніпагін (0,1—0,5 %).

До складу капсульної основи іноді вводять *водопоглинальні* агенти — для запобігання можливості поглинання вологи з оболонки капсули гігро-

скопічними речовинами, які інкапсулюють до них. Для цього рекомендується використовувати поліпептиди, олігосахариди, похідні крохмалю і деякі інші речовини.

Щоб надати капсулам привабливого товарного вигляду або зберегти активні речовини від фотохімічних реакцій, до складу желатинової основи вводять *коригувальні* допоміжні речовини. Іноді в желатинову основу додають ароматизатори (олії ефірні, фруктові есенції, етилванілін), що надають капсулам приємного запаху. Додавання солодких на смак речовин (цукровий сироп, сахароза, глюкоза та інші) поліпшує смак капсул. Для забарвлення оболонки капсул використовують барвники, дозволені до медичного застосування: еозин, еритрозин, кислотний червоний 2С, тропеолін 00, індиготин, індиго, забарвлені цукри (рубєрозум, флаворозум, церулезум), а також різноманітні їх комбінації. Серед пігментних барвників використовують ферум оксид; білий пігмент — титан діоксид, який забарвлює капсули в білий колір, роблячи їх водночас непрозорими.

Капсули, призначені для заповнення світлочутливими речовинами, повинні бути непрозорими. Встановлено, що кольори капсул: червоний, чорний, зелений, блакитний, оранжевий і коричневий — найбільше підходять для захисту речовин від дії світла. Деякі виробники застосовують природні барвники (кислота кармінова, хлорофіл тощо), мала токсичність яких дозволяє використовувати їх без обмежень у більшості країн світу. Залежно від використаних барвників і пігментів капсули поділяють на такі групи: *натуральні прозорі; забарвлені прозорі; забарвлені непрозорі; двоколірні прозорі і (або) непрозорі; поєднання прозорих і непрозорих частин.*

Колір — один із надійних способів ідентифікації ліків, однак він не повинен бути носієм факторів ризику. Як свідчить практика, багато пацієнтів співвідносять відповідний колір із певним фармакологічним ефектом. Колір може знижувати або підсилювати лікувальний ефект залежно від реакції пацієнта на колір. Ці відкриття були підтверджені і розширені групою американських учених. Дослідження показали, що певні кольори мають великий ступінь асоціативності зі специфічними показаннями. Так, жовтий, оранжевий і лавандовий відтінки мають психостимулювальний ефект і тому підходять для антидепресантів. Білий — часто асоціюється з полегшенням болю. Однак деякі кольори (сірий, темно-синій, світло-зелений) не можуть бути точно розподілені за призначенням препаратів у капсулах. У таких випадках використовують нейтральний колір, нездатний підсилювати будь-яке специфічне підвищення ефективності лікарського засобу.

Щоб запобігти розчиненню капсул у шлунку та одержати кишковорозчинну форму, у фармацевтичній промисловості використовують кислотостійкі плівкові покриття з ацетофталату целюлози, полівінілацетатфталату, фталату декстрину, лактози, маніту, сорбіту, воскоподібних речовин. За кордоном широко використовують кополімери кислоти акрилової з вінілацетатом. На основі кополімерів аліфатичних естерів акрилової і метакрилової кислот розроблені покриття, розчинні в шлунку або кишеч-

нику. Нині найчастіше застосовується метод нанесення кишково-розчинного плівкового покриття на гранули, мікрокапсули. Для надання капсулам пролонгованих властивостей використовують технологічні прийоми введення спеціальних інгредієнтів у суміш наповнювачів. Звичайно застосовують комбінації речовин, що перешкоджають швидкому вивільненню діючих компонентів, серед яких найчастіше використовують акрилові полімери, похідні целюлози та інші речовини.

Як розчинники для АФІ, що випускають у м'яких желатинових капсулах, окрім різних олій та масел, застосовують вищі спирти і естери (етилолеат, етилбензоат, моноолеат, поліетиленгліколі та ін.).

5.3. ВИРОБНИЦТВО ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ

Виробництво желатинових капсул — це складний технологічний процес, що відбувається за схемою, яка зображена на рис. 5.1.



Рис. 5.1. Схема технологічного процесу отримання різних видів желатинових капсул

У виробництві желатинових капсул велика увага приділяється якості і технології приготування желатинової маси — основи для одержання капсул. Вона повинна мати певні фізико-хімічні властивості, які залежать від якості желатину, складу капсульної основи і способу її приготування.

На сьогодні існують два методи виготовлення капсульної основи: *із процесом попереднього набухання і без набухання желатину*.

За першим методом желатин у реакторі заливають холодною водою з температурою 15—18 °С для набухання протягом 1,5—2 год. Набухлий желатин розплавляють при температурі 45—75 °С залежно від його концентрації при працюючій мішалці. Реактор має бути обладнаний водяною оболонкою з автотерморегулюванням.

Після розчинення желатину додають консерванти, пластифікатори та інші допоміжні речовини, продовжуючи перемішування. Після відключення мішалки й обігріву желатинову масу залишають у реакторі на 1,5—2 год з підключенням вакууму для видалення з маси бульбашок повітря. Приготовлену масу передають для стабілізації в термостатувальну посудину із контрольованою температурою і витримують при температурі 45—60 °С (залежно від концентрації желатину) протягом 2,5—3 год. Перед початком капсулювання контролюють величину в'язкості. Така технологія пов'язана з високою концентрацією желатину і зазвичай застосовується для одержання капсул методом пресування.

Для приготування желатинової маси *без процесу набухання* в реактор, обладнаний водяною оболонкою, автоматичним регулятором температур і лопатевою мішалкою, вносять розрахований об'єм води очищеної і нагрівають до 70—75 °С. У нагрітій воді послідовно розчиняють консерванти, пластифікатори та інші допоміжні речовини, після чого завантажують желатин при включеній мішалці. Перемішують до його повного розчинення. Далі роблять так само, як при одержанні маси з процесом набухання желатину, контролюють параметри часу розчинення желатину, роботи мішалки і стабілізації желатинової маси. Процес капсулювання проходить в умовах термостатування желатинової маси при сталій температурі 40—45 °С.

5.4. М'ЯКІ ЖЕЛАТИНОВІ КАПСУЛИ

М'які желатинові капсули можуть мати сферичну, овальну, видовжену або циліндричну форму з напівсферичними кінцями, із швом і без нього (рис. 5.2). Капсули бувають різних розмірів, місткістю від 0,1 до 1,5 мл. Шовні м'які капсули можуть уміщати до 7,5 мл суміші (ароматизатори для ванн). У них інкапсулюють в'язкі рідини, олійні розчини, пастоподібні ЛР, текучі суспензії, що не вступають у взаємодію з желатином. Вміст капсул може складати один або більше АФІ із можливим введенням різних допоміжних речовин, дозволених до медичного застосування.

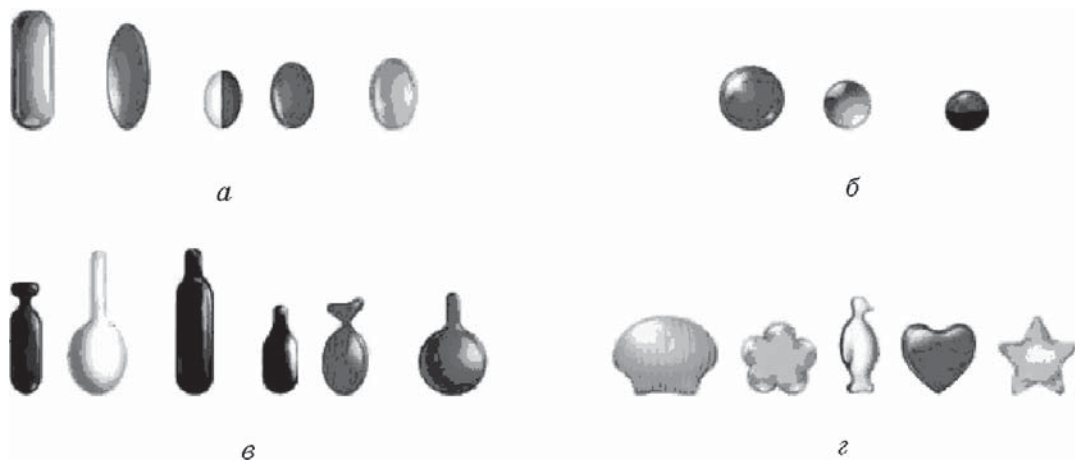


Рис. 5.2. Види м'яких желатинових капсул:
 а — циліндричні та овальні; б — сферичні; в — тубатини;
 г — спеціального призначення

Виготовлення м'яких желатинових капсул у заводських умовах здійснюється двома методами: *крапельним* і *пресуванням*.

Крапельний метод. Цей метод базується на явищі утворення желатинової краплі з одночасним введенням у неї рідкої ЛР, що досягається застосуванням двох концентричних форсунок (рис. 5.3).

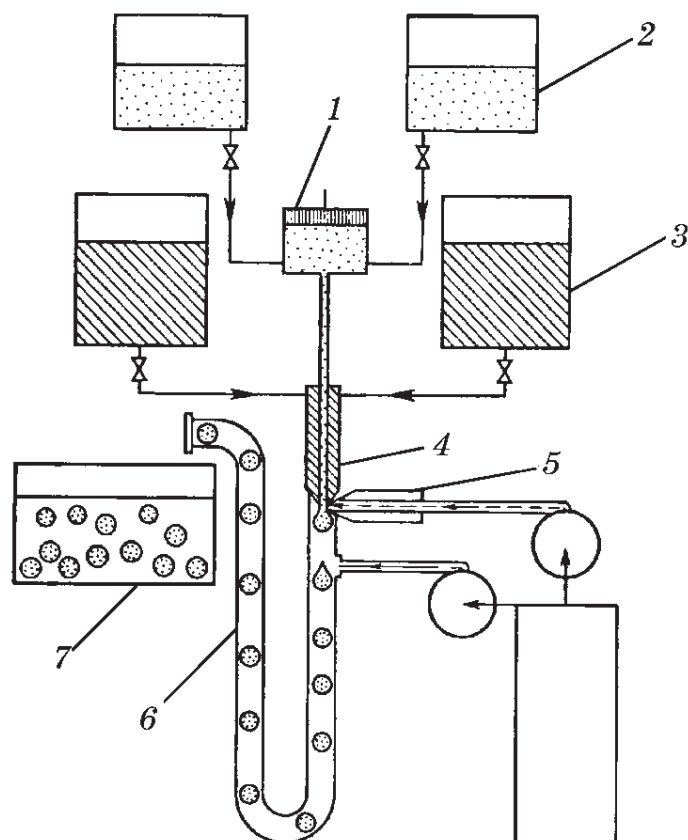


Рис. 5.3. Процес одержання капсул крапельним методом на автоматі типу —Mik—

Розплавлена желатинова маса 3 надходить трубопроводом, який обігрівається, у вузол 4, що являє собою конічну трубчасту форсунку, з якої виштовхується одночасно з подачею через дозувальний пристрій 1 лікарського засобу 2, що заповнює капсулу завдяки двофазному концентричному потоку. За допомогою пульсатора 5 краплі відриваються і надходять в охолоджувач 6 —циркуляційну систему для формування, охолодження і перемішування капсул.

Сформовані капсули потрапляють в охолоджене масло вазелінове (14 °С), зазнаючи кругової пульсації, і набувають чіткої кулястої форми 7. Капсули відокремлюють від олії, промивають і сушать у спеціальних камерах (швидкість повітряного потоку 3 м/с), що дозволяє швидко видаляти вологу з оболонки капсули.

Метод повністю автоматизований, характеризується високою продуктивністю (28—100 тисяч капсул за годину), точністю дозування лікарської речовини ($\pm 3\%$), гігієнічністю й економічністю витрат желатину.

Незважаючи на багато переваг, цей метод не може бути універсальним. Його використання обмежується як розмірами капсул — від 300 мг до мікрокапсул, так і вмістом (густина і в'язкість вмісту мають бути наближеними до олії).

Крапельний метод дуже зручний для капсулювання жиророзчинних вітамінів А, Е, D, К і розчинів нітрогліцерину, валідолу та ін. Капсули, одержані крапельним методом, легко відрізнити за відсутністю на них шва.

Метод пресування. Принцип методу полягає в одержанні желатинових стрічок, з яких штампують капсули. Отримані таким способом капсули мають горизонтальний шов.

Перші конструкції складалися з горизонтальних матриць, на яких штампували половину капсули. Готову желатинову стрічку поміщали на нагріту матрицю. Стрічка трохи підплавлялась і вистилала заглиблення матриці, в яке надходила лікарська речовина. Зверху поміщали другу желатинову стрічку і накривали верхньою матрицею. Обидві матриці з'єднували і поміщали під прес, де формувалися капсули із швом по периметру. Однак такі машини мали багато вад і були малопродуктивними.

Американський інженер Роберт Шерер запропонував горизонтальний прес замінити двома протилежно обертовими барабанами з матрицями (рис. 5.4). Дві неперервні желатинові стрічки, отримані шляхом пропускання через систему охолоджених роликів, подаються на обертові барабани з протилежних сторін. На поверхні барабанів є матриці, на яких утворюється половина форми одержуваних капсул. Стрічки з желатину точно повторюють форму матриці, і в міру того, як протилежні форми матриці з'єднуються через отвори в клиноподібному пристрої, здійснюється дозування вмісту капсул. Машини такого типу відзначаються високою точ-

ністю дозування ($\pm 1\%$) і великою продуктивністю. Розроблений метод дістав назву *ротаційно-матричного*.

Різними фірмами сконструйовані автоматичні лінії для одержання м'яких желатинових капсул із рідкими і пастоподібними речовинами різних розмірів і форм. Такі лінії виконують всі операції з формування, наповнення і запечатування капсул з великою продуктивністю і точністю дозування.

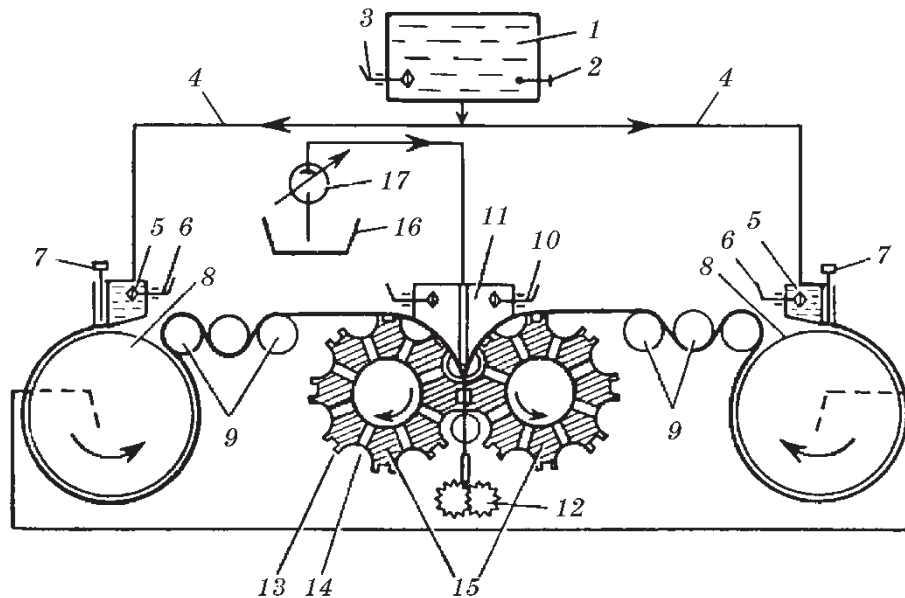


Рис. 5.4. Принцип роботи автоматичної лінії отримання капсул ротаційно-матричним методом. Пояснення в тексті

Процес капсулювання починається з приготування желатинової маси в реакторі з процесом набухання желатину. Реактор повинен мати парову оболонку, автоматичний регулятор температур, якірну мішалку (20—30 об/хв), повітряний кран і підведення вакууму.

Готову желатинову масу з реактора-термостата 1 подають по двох трубопроводах 4, що обігріваються, у правий і лівий розподільні бункери 5 з нагрівальними елементами 6 і затворами 7. Висота зазору для виливання маси на барабани желатинізації регулюється затворами, і залежно від цього одержують желатинові стрічки певної товщини. Капсульна маса, проходячи через систему охолоджених роликів 8 і 9, застигає і утворює стрічку. На обидві її сторони наноситься шар масла вазелінового (для кращого ковзання), і стрічка подається на штампувальні барабани 15, що рухаються назустріч один одному. На барабанах знаходяться матриці 14 із виступами 13. У момент стикання прес-форм желатинові стрічки вдавлюються в матриці під тиском ЛР, яка подається поршневыми дозаторами через розподільний сегмент 11, утворюючи половинки капсули, які одразу склеюються між собою. Форма капсули визначається конфігурацією матриці. Отримані капсули промивають спиртом ізопропіловим і сушать спочатку в барабанній сушарці при температурі 24 °С і відносній вологості

20—35 %, а потім у тунельній сушарці протягом 12—18 год до залишкового вмісту води не більше 10 %.

Як показав прогноз розвитку технології капсулювання, із трьох існуючих способів одержання капсул найбільш перспективним є ротаційно-матричний.

5.5. ТВЕРДІ ЖЕЛАТИНОВІ КАПСУЛИ

Тверді желатинові капсули призначені для дозування сипких порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсульованих речовин. Вони мають форму циліндра з напівсферичними кінцями і складаються із двох частин — корпусу (тіла) і кришечки, що мають вільно входити одна в одну, не утворюючи зазорів. Для забезпечення «замка» в них можуть бути спеціальні канавки і виступи.

За останні роки з'явилися препарати у твердих желатинових капсулах із легкотекучими наповнювачами. Для запобігання можливому витіканню із капсули їх піддають додатковій герметизації. Для цього застосовують спеціальні технологічні прийоми: термомеханічне або ультразвукове зварювання, накладення бандажа зі складнокомпонентних желатиновмісних розчинів, низькомолекулярна термічна герметизація, нанесення плівкового покриття на всю поверхню капсули тощо.

Протягом п'ятдесяти років дизайн твердих желатинових капсул постійно удосконалювали. Так, фірма «Capsugel» наприкінці шестидесятих років минулого століття досить вдало замінила капсулу STANDARD (рис. 5.5, а) із рівними стінками а капсулу SNAP-FIT™. Ця капсула має дві виїмки, які нанесені по колу (одна — на корпусі, інша — на кришечці), що забезпечує щільне закупорювання після наповнення. Це пристосування робить майже неможливим відкриття капсули.

Потреба у високопродуктивних наповнювальних машинах вимагала розробки нових типів капсул. У 1978 році фірма виготовила удосконалену капсулу CONI-SNAP™. Невелике звуження половинок запобігає розколюванню або зминанню капсул під час наповнення й закупорювання.

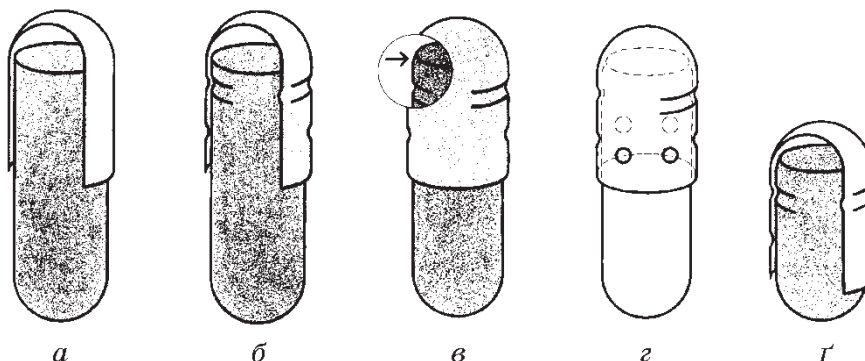


Рис. 5.5. Тверді желатинові капсули:
 а — STANDARD; б — SNAP-FIT™; в — CONI-SNAP™;
 г — CONI-SNAP™ (із додатковими чотирма ямочками);
 ґ — CONI-SNAP SUPRO™

Найсучаснішим нововведенням є капсула CONI-SNAP™ із «ямочками». Така капсула має чотири ямочкоподібні виїмки на додаток до двох звичайних виїмок. Новий механізм закривання значно зменшує ймовірність відкриття капсул під час пакування і транспортування.

Крім технологічного удосконалення, досліджувалися заходи, спрямовані на підвищення безпеки пацієнтів, оскільки у двостулкових капсулах, що використовувалися раніше, можна було змінити вміст, витягаючи або додаючи будь-яку речовину. Результатом досліджень стала капсула CONI-SNAP SUPRO™. Вона позбавляє ризику маніпулювання вмістом, оскільки її неможливо відкрити без пошкодження. Капсула складається з двох частин, але кришечка так щільно накриває корпус, що видно лише його круглий кінець. Цей тип капсул — нове досягнення в підвищенні рівня захищеності лікарської форми від дітей і збільшенні твердості капсул (за рахунок подвійної стінки).

Залежно від середньої місткості капсули STANDARD випускають восьми розмірів.

Номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Середня місткість капсули, мл	1,37	0,95	0,68	0,5	0,37	0,3	0,21	0,13

Тверді желатинові капсули одержують методом занурення. Суть методу полягає в тому, що формування оболонок здійснюється під час занурення охолоджених, змазаних олією рам із штифтами в готову капсульну масу.

У залежності від різних модифікацій окремих механізмів і пристроїв, а також форми рам-утримувачів та їх кількості, існують різні конструкції машин, які працюють за принципом занурення. Їх випускають фірми «Colton», «Parke, Devis & Co», «Eli Lili» (США), «Zanazi» (Італія), «Hoflider und Karg» (Німеччина) та ін.

Розглянемо процес виготовлення твердих капсул на автоматичній лінії, що складається з «вмочувальної ванни» у термостатичному кожусі, занурювального механізму (рами) із штифтами, сушильної установки, автоматичного вузла для підрізання, знімання і комплектування капсул.

Циліндричні форми-штифти на рамі-утримувачі плавно занурюються за допомогою автоматичного пристрою в желатинову масу і, обертаючись навколо своєї осі, піднімаються, даючи стекти надлишку маси. Правильний розподіл желатинової плівки забезпечується точним регулюванням швидкості обертання рами, в'язкістю желатину і глибиною занурення. Завдяки цьому капсули мають однорідну стінку певної товщини.

Отримані оболонки сушать спочатку при температурі повітря 26—27 °С і відносній вологості 45—50 %, потім при 18 °С до відносної вологості 10—15 %. Із сушильної установки рами подаються в автоматичний вузол,

де оболонки капсули спочатку підрізаються ротаційним ножом, а потім знімаються механічними лапками і подаються в блок комплектації. Штифти очищаються, змазуються, після чого технологічний цикл тривалістю 45—47 хв повторюється.

Порожні тверді капсули наповнюють лікарськими речовинами на спеціальних наповнювальних автоматах.

5.6. АВТОМАТИ ДЛЯ НАПОВНЕННЯ КАПСУЛ

Наповнення (інкапсулювання) м'яких желатинових капсул відбувається за допомогою поршневих вакуумних автоматів, які відзначаються великою точністю дозування (± 2 —3 %) і високою продуктивністю.

Для наповнення твердих желатинових капсул використовують автомати різних фірм, які відрізняються один від одного продуктивністю (від 20 до 150 тисяч штук за годину), точністю дозування (± 2 —5 %) і будовою дозатора. Залежно від сипкості і ступеня дисперсності ЛР, що фасується, автомати працюють із шнековими, вакуумними або вібраційними дозаторами.

Наповнення корпуса капсул — найбільш відповідальна операція. Точність дозування залежить від характеристики наповнювача, методу наповнення і типу машини, що наповнює.

Активні речовини для інкапсулювання у тверді желатинові капсули мають відповідати таким вимогам:

1) вміст має вивільнятися з капсули, забезпечуючи високу біодоступність;

2) при використанні автоматичних наповнювальних машин речовини повинні мати певні фізико-хімічні і технологічні властивості, такі як *відповідний розмір і форма частинок; однорідність розміру частинок; відповідна сипкість (плинність); вміст вологи; гомогенність суміші багатоконпонентних складів; здатність до компактного формування під тиском.*

Для надання активним компонентам необхідних технологічних властивостей до них додають допоміжні речовини. Якщо необхідно поліпшити сипкі властивості наповнювача, то додають ковзкі допоміжні речовини. Наприклад, введення 0,1—0,3 % аеросилу або магній стеарату разом із 0,5—1,0 % тальку може бути достатнім. Іноді до складу суміші, що інкапсулюється, додають дезінтегранти для усунення агрегації порошкової маси при ущільненні, тиксотропи — для доведення певних значень в'язкості пастоподібним наповнювачам та ін.

Здебільшого активні речовини інкапсулюють у формі порошків або гранул розміром до 2 мм. Однак мікрокапсули, пелети, таблетки (покриті й непокриті оболонками), маленькі желатинові капсули, пасти й рідини з

високою в'язкістю окремо або в різних комбінаціях можна заповнювати без особливих труднощів.

Наповнення капсул пелетами, мікродраже і мікрокапсулами, що мають добрі сипкі властивості, дозволяє використовувати менший об'єм, ніж у порошкованих формах. До того ж наявність желатинових оболонок дає можливість захищати вміст від несприятливих чинників і контролювати вивільнення активних речовин як за швидкістю, так і за локалізацією дії. Ще однією перевагою твердих желатинових капсул є можливість комбінації (поєднання) кількох несумісних речовин в одній м'якій капсулі.

5.6.1. Методи інкапсулювання

Нині у світовій практиці використовують кілька методів ручного наповнення, на напівавтоматичних машинах і на високошвидкісних автоматах із продуктивністю близько 150 тисяч капсул за годину.

Незалежно від принципу роботи інкапсулюючого автомата наповнення твердих желатинових капсул, як правило, проводиться за п'ять операцій (рис. 5.6):

- 1 — орієнтування порожніх капсул;
- 2 — роз'єднання (розкривання) порожніх капсул;
- 3 — наповнення корпусу капсули;
- 4 — з'єднання і закривання тіла і кришечки капсули;
- 5 — викидання наповнених капсул.

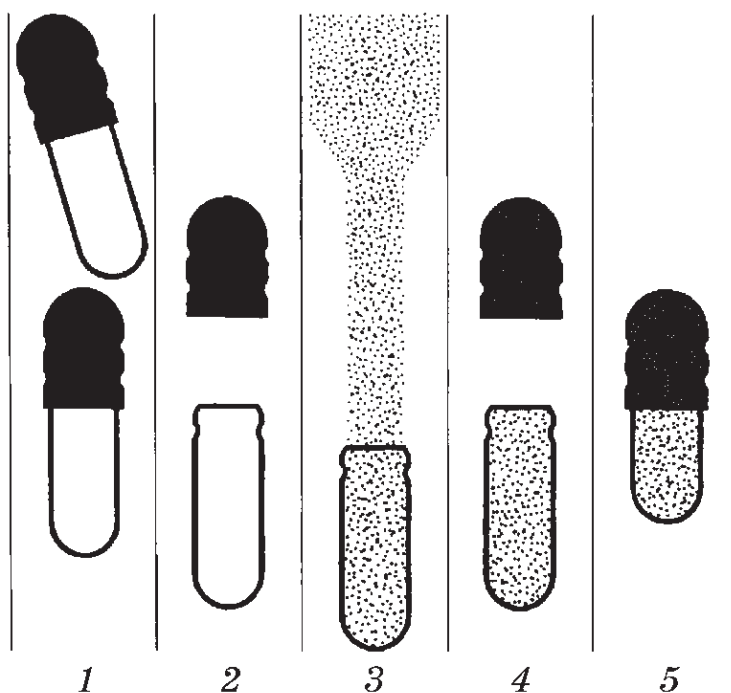


Рис. 5.6. Стадії процесу наповнення твердих желатинових капсул

Наповнення вдавлюванням. Цей метод застосовують при ручному наповненні капсул або при використанні найпростіших напіваавтоматичних машин. Відваженою кількістю порошку або гранул заповнюють корпус капсул, а наповнювач, що залишився, вдавлюється спеціальними пуансонами в необхідну кількість капсул.

Дисковий метод дозування. Метод дозволяє коригувати дозування, якщо порошок має погану сипкість і тенденцію до формування грудок. Масу наповнювача може регулювати зміною тиску і підвищенням або зниженням рівня наповнювача. Це дозволяє поміщати в капсули дуже малі дози препаратів.

Поршневі методи дозування ґрунтуються на об'ємному дозуванні з використанням дозувальних блоків різної конструкції (поршневий ковзний метод і поршневий дозувальний метод).

Трубковий метод дозування. За цим методом, трубки спеціальної форми (дозатор і поршень) заглиблюють в порошкоподібний або гранульований наповнювач та стискають його таким чином, що створюється необхідна висота і форма наповнювача. Спресований порошок виштовхується дозувальним поршнем у корпус капсули.

Метод подвійного ковзання ґрунтується на принципі об'ємного дозування. Наповнювач дозують у спеціальні відділення, з яких він згодом надходить у корпус капсули. Метод дозволяє частково заповнювати капсули. Це важливо, якщо капсула має бути наповнена інгредієнтами декількох типів (наприклад, мікрокапсули).

Метод дозувальних циліндрів призначений для дозування двох наповнювачів в одну капсулу. Після наповнення першого пристрою циліндр пересувається до другого дозувального пристрою, де відбувається подальше заповнення циліндра іншим наповнювачем, після чого суміш наповнювачів потрапляє в корпус капсули.

Метод дозувальних трубок. Ще один об'ємний метод, при якому наповнювач переносять у капсулу за допомогою вакууму, який підведений до дозувальних трубок.

Метод наповнення капсул твердими формами (метод формування котків). Особливістю цього методу є наповнювачі, які можуть бути представлені таблетками, ядрами, таблетками з оболонками, драже, капсулами чітко визначених розмірів. Оболонки м'яких желатинових капсул мають бути якомога твердішими і містити менше вологи, до того ж міцними настільки, щоб не зруйнуватися під час процесу наповнення швидкісними машинами. Наповнювачі з бункера надходять у дозувальний канал, а за рахунок зсуву спеціальної пластини і роботи прямого стрижня потрапляють у корпус капсули. Наповнювачі сферичної форми більш прийнятні завдяки своїм значним показникам сипкості, центрування, дозування і викидання з дозувальних каналів.

5.7. РЕКТАЛЬНІ ЖЕЛАТИНОВІ КАПСУЛИ

Особливе місце серед лікарських форм ректального призначення посідають ректальні желатинові капсули. Уперше вони були запропоновані для проносних супозиторіїв у 1937 році фірмою «Шерер», і лише 1980 року до Фармакопеї Британії ввели статтю «Ректальні капсули», яка встановлює вимоги до ректальних лікарських форм торпедоподібної форми.

Нині за кордоном виготовляють ректальні капсули з різною спрямованістю терапевтичної дії: протизапальні, противиразкові, протитуберкульозні, гормональні тощо. Доведено, що желатинові капсули ректального призначення більш перспективні порівняно із супозиторіями з технологічних, біофармацевтичних та економічних точок зору.

Ректальні капсули мають форму «втягнутої» краплі (рис. 5.7) об'ємом від 0,6 до 1,8 мл і складаються з тонкого шару желатину, поверхня якого при змочуванні водою ослизнюється, що полегшує їх застосування. Такі капсули, на відміну від жирових супозиторіїв, стійкі в умовах підвищених температур (45—50 °C), хоча значно швидше вивільняють лікарські речовини, не спричиняючи подразливої дії на слизову оболонку кишечника.



Рис. 5.7. Різновиди ректальних капсул

Желатинова оболонка убезпечує ЛР від дії чинників зовнішнього середовища і має переваги перед супозиторіями, бо в ній можуть капсулюватися олійні (масляні) розчини, суспензії, рослинні екстракти тощо.

Вивільнення лікарської речовини відбувається швидше і легше, ніж у супозиторії, тому що під дією слабколужного секрету ($\text{pH} = 7,3 \dots 7,6$) прямої кишки желатинова оболонка набухає, а в такому стані навіть слабка перистальтика стінки прямої кишки достатня для її розриву по місцю шва і вивільнення вмісту.

Ректальні желатинові капсули відповідають усім вимогам щодо ідеальних супозиторіїв і успішно застосовують у медицині для лікування проктологічних захворювань. Дослідження вчених показали, що для досягнення рівного терапевтичного ефекту кількість ЛР у капсулі складає половинну дозу від дози, що вміщує супозиторій. Отже, виробництво ректальних засобів у желатиновій оболонці дозволяє заощаджувати дорогі АФІ, замінити імпортні супозиторні основи і зменшити собівартість багатьох препаратів.

Виробництво ректальних желатинових капсул повністю автоматизоване, їх виготовлення здійснюється на високопродуктивних автоматичних лініях, що працюють за принципом пресування.

5.8. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ТА ПАКУВАННЯ КАПСУЛ

Контроль якості лікарських засобів у формі капсул здійснюється відповідно до вимог ДФУ, а також МКЯ на конкретні лікарські препарати.

Відповідно до ДФУ і Європейської фармакопеї препарати в капсулах контролюють за такими показниками якості: *опис* (зовнішній вигляд); *ідентифікація*; *однорідність маси*; *однорідність вмісту*; *супутні домішки*; *розчинність*; *розпадання*; *втрата маси при висушуванні*; *мікробіологічна чистота*; *кількісне визначення діючих речовин*.

Опис. Капсули повинні мати гладку поверхню, без ушкоджень і видимих повітряних і механічних включень. Їх зовнішній вигляд має відповідати вимогам відповідних НД.

Ідентифікація. Проводять визначення наявності всіх діючих речовин і антимікробних консервантів, що входять до складу препарату.

Однорідність маси в одиниці дозованого лікарського засобу. Проводиться згідно з методикою ДФУ (п. 2.9.5). Допустиме відхилення не повинно перевищувати 10 % від середньої маси менше 300 мг і 7,5 % для капсул із середньою масою 300 мг і більше. Це випробування не поширюється на полівітамінні препарати і капсули, що містять мікроелементи.

Однорідність вмісту. Проводиться згідно з методикою ДФУ (п. 2.9.6). Препарат відповідає вимогам, якщо вміст не більше як в одній ододозовій одиниці не виходить за межі 85—115 %, а в кожній одиниці не більше 75—125 % від середнього вмісту в препараті.

Вміст діючої речовини в капсулі. Якщо немає інших вказівок в окремій статті, відхилення у вмісті діючих речовин при дозуванні менше 1 мг мають складати ± 15 %, від 1 до 10 мг — ± 10 %, від 10 до 100 мг — $\pm 7,5$ % та від 100 мг і більше — ± 5 %.

У м'яких капсулах, вміст яких являє собою олії (масла) або олійні (масляні) розчини, додатково контролюють кислотне і перекисне числа.

Розпадання. Тверді і м'які капсули мають витримувати випробування на розпадання таблеток або капсул, метод якого наведений у ДФУ (п. 2.9.1). Якщо немає інших вказівок в окремих статтях, шлунково-розчинні капсули повинні розпадатися протягом 30 хв, кишково-розчинні — протягом 1 год у розчині фосфатного буфера рН = 6,8.

Розчинність. Випробування можна провести для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини (або речовин) одним із способів, описаних у статті ДФУ щодо «Розчинення» для твердих дозованих форм (п. 2.9.3). Якщо проводять випробування за показником «Розчинність», випробування на «Розпадання» не вимагається.

Мікробіологічна чистота. У процесі виробництва, пакування, зберігання і реалізації капсул мають бути реалізовані заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог ДФУ (п. 5.1.4).

Пакування і маркування. Капсули повинні випускатися в щільно закритому пакуванні, яке захищає від дії вологи. Поверхня капсули може

бути маркована. На пакованні зазначають назву всіх антимікробних консервантів, що входять до складу.

Зберігання. Капсули слід зберігати в щільно закупорених контейнерах при температурі не вище 30 °С або відповідно до НД на препарат.

5.9. ЧИННИКИ ВПЛИВУ НА БІОДОСТУПНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН У ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛАХ

Препарати в капсулах мають високу біологічну доступність, на яку впливають основні і допоміжні речовини (як у складі вмісту капсул, так і в складі желатинової оболонки), а також методи одержання капсул. Вони швидко набухають і розчиняються у ШКТ. Біополімерна желатинова оболонка забезпечує вивільнення і повноцінне всмоктування діючої речовини. А желатин як основна сировина для капсул легко і швидко засвоюється навіть при тяжких порушеннях функцій шлунково-кишкової системи людини.

Найважливішими специфічними методами оцінки капсульованих форм *in vitro* є визначення їх розпадань і розчинності, що за умови кореляції з даними *in vivo* можуть слугувати методами оцінювання біологічної доступності.

Механізми розпадань твердих і м'яких желатинових капсул суттєво відрізняються. На швидкість розчинення лікарських препаратів у твердих капсулах звичайно впливає лише вміст. Особливо позначаються на кінетиці вивільнення ліків із таких капсул допоміжні речовини, їхня природа, кількість, співвідношення в складі вмісту. Отже, вибір розміру капсули і величини ущільнення маси (щільності набивання капсул) з урахуванням природи й розміру частинок основної і допоміжної речовин істотно впливає на біодоступність капсульованих препаратів у твердих капсулах.

Для м'яких капсул, на відміну від твердих, кінетика розчинення пов'язана з початком вивільнення вмісту. У міру розчинення оболонки або розкриття по шву відбувається поступове виділення вмісту капсул, тоді як для твердих капсул після швидкого розчинення оболонки починається, як правило, уповільнений розпад вмісту залежно від його структури і складових частин. Час вивільнення вмісту з м'яких желатинових капсул залежить від складу желатинової оболонки і методу одержання. Найшвидше вивільняються ЛР із капсул, отриманих крапельним методом. Капсули, отримані методом пресування, мають товщу і більш рівномірну за товщиною стінку.

Оскільки вміст м'яких капсул перебуває в рідкому стані, активний інгредієнт швидко всмоктується, що особливо важливо в разі його малих дозувань (серцеві глікозиди, гормони, стероїди, снодійні препарати).

Таким чином, желатинові капсули завдяки цінним властивостям і численним перевагам є незамінною лікарською формою для багатьох препаратів і набувають подальшого розвитку у фармацевтичній промисловості.

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

Серед широкого асортименту лікарських засобів, що використовуються в лікарській практиці, рідкі лікарські форми посідають значне місце (близько 15%) і не втрачають свого значення.

Рідкі лікарські форми, за дисперсологічною класифікацією,— це вільні всебічно дисперсні системи, в яких речовини (тверді, рідкі чи газоподібні) розподілені в рідкому дисперсійному середовищі.

Залежно від дисперсної фази РЛФ можуть являти собою *гомогенні* (істинні розчини, розчини високомолекулярних речовин), *гетерогенні* (колоїдні розчини, суспензії, емульсії) або поєднання цих основних типів дисперсних систем (*комбіновані* системи у вигляді водних, спирто-водних або інших витяжок із ЛРС рослинного, тваринного і мінерального походження).

За характером зв'язку частинок дисперсної фази прийнято розрізняти *ліофільні* дисперсні системи, для яких характерна інтенсивна взаємодія з утворенням розвинених сольватних шарів, і *ліофобні* системи, в яких така взаємодія виражена слабо або відсутня взагалі.

Іноді між властивостями різних видів РЛФ дуже важко провести чітку грань, наприклад між істинними розчинами і розчинами ВМС, або між розчинами ВМС і колоїдними розчинами. Тому, даючи їм характеристику, у фармацевтичній практиці використовують одні й ті ж терміни (наприклад, «розчин глюкози» і «розчин желатину»). У комбінованих дисперсних системах речовини можуть знаходитися як в розчиненому стані, так і у вигляді тонких суспензій та емульсій.

Рідкі ліки застосовують у медичній практиці дуже широко, їх призначають для *внутрішнього* (розчини, настойки, краплі, сиропи тощо) і *зовнішнього застосування* (примочки, полоскання, піни медичні тощо). Особливу групу РЛФ складають ін'єкційні та інфузійні препарати.

Згідно з ДФУ до рідких лікарських форм належать:

- рідкі лікарські засоби для орального застосування (розчини, краплі, сиропи, суспензії та емульсії);
- рідкі ЛЗ для оромукозного застосування (розчини, краплі, спреї, суспензії, розчини для ясен, обполіскувачі для горла, промивки для рота тощо);
- рідкі лікарські засоби для зрошення (стерильні водні розчини);
- лікарські засоби для парентерального застосування (ін'єкційні та інфузійні препарати, концентрати);
- очні лікарські форми (очні краплі, спреї, примочки, рідини для обробки контактних лінз);

- назальні засоби (назальні промивання, краплі в ніс і рідкі спреї);
- вушні засоби (вушні промивання, вушні краплі та спреї);
- лікарські засоби, що знаходяться під тиском (аерозолі, спреї);
- піни медичні;
- рідкі екстракційні препарати (настойки, рідкі екстракти, екстракти-концентрати, деякі максимально очищені препарати).

Наведені класифікації є умовними, але вони мають певну практичну значимість, оскільки допомагають виробити методичні підходи приготування тих чи інших РЛФ і забезпечувати належні вимоги до кожної групи рідких ліків з урахуванням їхніх властивостей, призначення і особливостей технології.

У цьому розділі розглянуті фармацевтичні розчини, краплі й сиропи, яких об'єднує схожість технологічних прийомів виготовлення. Інші рідкі лікарські форми будуть описані в наступних главах.

6.1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ПРОЦЕСУ РОЗЧИНЕННЯ

В основу виробництва більшості РЛФ покладено процес розчинення.

Розчинення — спонтанний, мимовільний дифузійно-кінетичний процес, що відбувається при зіткненні речовини, що розчиняється, з розчинником. Найважливішою особливістю процесу розчинення є його мимовільність (спонтанність). Достатньо простого дотику речовини з розчинником, щоб через деякий час утворилася однорідна система — розчин.

Розчини займають проміжне положення між хімічними сполуками та механічними сумішами. Від хімічних сполук розчини відрізняються змінністю складу, а від механічних сумішей — однорідністю. Ось чому *розчинами називають однофазні системи перемінного складу, що утворені не менше ніж двома незалежними компонентами.*

У фармацевтичній практиці розчини одержують із твердих, рідких та газоподібних ЛР. Як правило, отримання розчинів з рідких речовин, взаєморозчинних один в одному або таких, що змішуються між собою, не має особливих труднощів, як просте змішування двох рідин. Розчинення ж твердих речовин, особливо повільно- і важкорозчинних, є складним і трудомістким процесом.

Розчинність рідин у рідинах коливається в широких межах. Відомі рідини, що необмежено розчиняються одна в одній (спирт і вода) — тобто рідини, подібні за типом міжмолекулярної взаємодії. Є рідини, обмежено розчинні одна в одній (етер чи естер і вода), і, нарешті, рідини, що практично нерозчинні одна в одній (бензен і вода). Обмежена розчинність спостерігається в сумішах ряду полярних і неполярних рідин, поляризованість молекул яких, а отже й енергія міжмолекулярних дисперсійних взаємодій, різко відрізняються. При відсутності хімічних взаємодій роз-

чинність максимальна в тих розчинниках, міжмолекулярне поле яких за інтенсивністю близьке до молекулярного поля розчиненої речовини. Для полярних рідких речовин інтенсивність поля частинок пропорційна діелектричній сталій.

Діелектрична стала води дорівнює 80,4 (при 20 °C). Отже, речовини, що мають високі діелектричні сталі, будуть більшою чи меншою мірою розчинятися у воді. Однак це правило не завжди дійсне, особливо щодо органічних сполук. У цих випадках на розчинність речовин впливають наявність різних конкуруючих функціональних груп, їх кількість, відносна молекулярна маса, розмір і форми молекули та інші фактори.

Зі збільшенням температури взаємна розчинність обмежено розчинних рідин у більшості випадків зростає, і часто при досягненні певної для кожної пари рідин температури — так званої **критичної** — рідини повністю змішуються (фенол і вода при критичній температурі 68,8 °C і вище розчиняються один в одному в будь-яких пропорціях). При зміні тиску взаємна розчинність змінюється незначно.

Розчинність газів у рідинах прийнято виражати **коефіцієнтом поглинання**, який вказує, скільки об'ємів цього газу, приведених до нормальних умов (температури 0 °C, тиску 1 атм), розчиняється в одному об'ємі рідини при даній температурі і парціальному тискові газу 1 атм. Розчинність газу в рідинах залежить від природи рідин і газу, тиску і температури. Залежність розчинності газу від тиску виражається законом Генрі, згідно з яким розчинність газу в рідині прямо пропорційна його тискові над розчином при незмінній температурі. Проте за високого тиску, особливо для газів, що хімічно взаємодіють з розчинником, спостерігається відхилення від закону Генрі. А з підвищенням температури розчинність газу в рідині зменшується.

Будь-яка рідина має обмежену розчинну здатність. Це означає, що певна кількість розчинника може розчинити лікарську речовину в кількостях, що не перевищують певної межі. **Розчинністю** речовини називається кількість її, виражена в грамах, що насичує 100 г розчинника. Відомості про розчинність лікарських речовин в основних розчинниках наведені в НД.

Розчинність ЛР в розчиннику залежить від температури. Для переважної більшості твердих речовин розчинність їх зі збільшенням температури підвищується. Проте бувають винятки (наприклад, солі кальцію). Деякі ЛР можуть розчинятися повільно (хоча розчиняються в значних концентраціях). З метою прискорення розчинення таких речовин вдаються до простих (нагрівання, попереднє подрібнення речовини, перемішування суміші) або більш складних прийомів (використання співрозчинників або гідротропних речовин, комплексоутворення, солюбілізації та ін.).

Здебільшого для підвищення розчинності використовується **солюбілізація** — процес мимовільного переходу в стійкий розчин нерозчинних або важкорозчинних речовин за допомогою ПАР. Така розчинність іноді називається колоїдною, або сполученою.

У процесі розчинення можна умовно виділити такі стадії:

1. Поверхня твердого тіла контактує з розчинником, що супроводжується змочуванням, адсорбцією і проникненням розчинника в мікропори частинок твердого тіла.

2. Молекули розчинника взаємодіють з шарами речовини на поверхні розділення фаз. При цьому відбувається сольватація молекул або іонів і відрив їх від поверхні розділення фаз.

3. Сольватовані молекули або іони переходять у рідку фазу.

4. Вирівнювання концентрацій у всіх шарах розчинника.

Тривалість першої і четвертої стадії залежить переважно від швидкості дифузійних процесів. Друга й третя стадії часто відбуваються миттєво або досить швидко і мають кінетичний характер (механізм хімічних реакцій). З цього випливає, що швидкість розчинення в основному залежить від дифузійних процесів.

Уперше дифузійний механізм розчинення описав О. М. Щукар'юв у 1896 році. За його рівнянням швидкість процесу залежить від різниці концентрацій і поверхні розділення фаз. Сучасна теорія про розчинення твердих тіл ґрунтується на уявленні про цей процес як про кінетику гетерогенних процесів, при яких можуть проявлятися як дифузійні, так і міжфазні процеси (хімічні). Ця теорія розвинена в працях інших учених. Відправним положенням **дифузійно-кінетичної теорії** слід вважати наявність прилеглого дифузійного шару і його вплив на зміну швидкості процесу. Кінетика процесу розчинення описується таким рівнянням

$$\frac{\Delta C}{\Delta t} = \frac{\gamma \cdot S \cdot (C_0 - C_t)^n}{D + \delta \cdot \gamma}, \quad (6.1)$$

де $\frac{\Delta C}{\Delta t}$ — кількість речовини, що розчинилася за одиницю часу (швидкість розчинення), кг/с; D — коефіцієнт дифузії; γ — коефіцієнт швидкості міжфазного процесу; δ — ефективна товщина прилеглого дифузійного шару, м; S — поверхня твердої фази, м²; C_0 — концентрація насиченого розчину, кг/м³; C_t — концентрація розчину на даний момент часу, кг/м³; n — порядок реакції розчинення. У воді майже для всіх ЛР дорівнює одиниці (кінетична ділянка розчинення).

Константа швидкості розчинення K_V при сталому об'ємі рідкої фази визначається рівнянням

$$K_V = \frac{\gamma \cdot D}{D + \delta \cdot \gamma}. \quad (6.2)$$

Очевидно, що процесом розчинення можна керувати, варіюючи різними технологічними чинниками. Так, для збільшення швидкості розчинення (рівняння (6.1)) можна змінити температурний режим, збільшити різницю концентрацій, зменшити в'язкість і товщину прилеглого дифузійного шару шляхом зміни гідродинамічних умов, подрібнити вихідну речовину, збільшуючи поверхню контакту з розчинником. Для реалізації цих можливостей технологічний процес ведуть у реакторах, які мають оболонку для обігрівання парою або для охолодження системи розсолем, і перемішувальний пристрій. Перемішування дозволяє переміщати шари рідини в реакторі, при цьому збільшується різниця концентрацій і замінюється молекулярна дифузія в рідкому середовищі на конвективний і турбулентний масоперенос. Інтенсивне перемішування зменшує товщину дифузійного прилеглого шару і сприяє швидкому завершенню розчинення.

Знання технологічних основ розчинення важливі для виробників майже всіх ЛФ, де розчини є напівпродуктами або допоміжними компонентами в процесі одержання конкретної лікарської форми.

6.2. ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗЧИННИКІВ

У процесі готування РЛФ завжди використовується розчинник, який є відповідно дисперсійним середовищем. Під **розчинниками** розуміють хімічні сполуки або суміші, здатні розчиняти різні речовини й утворювати з ними однорідні системи — розчини.

Розчинники можуть бути *полярними* і *неполярними* речовинами. До перших належать рідини, які поєднують велику діелектричну сталу, великий дипольний момент з наявністю функціональних груп, що забезпечують утворення координаційних (здебільшого водневих) зв'язків (це вода, кислоти, нижчі спирти і гліколі, аміни і т. д.). Неполярними розчинниками є рідини з малим дипольним моментом, які не мають активних функціональних груп (наприклад, вуглеводні, галоїдоалкіли і т. ін.).

До розчинників, що використовуються в приготуванні РЛФ, висувають певні вимоги, а саме: *вони повинні мати високу здатність розчиняти; бути стійкими при зберіганні, хімічно і фармакологічно індиферентними; не мати неприємного смаку і запаху; повинні бути доступними за вартістю; не бути середовищем для розвитку мікроорганізмів.*

Як розчинники у фармацевтичній практиці для приготування розчинів використовують: воду очищену, етанол, гліцерин, жирні олії та мінеральні масла, хлороформ, етер діетиловий тощо. Нині асортимент розчинників значно розширився за рахунок кремнійорганічних сполук, етилен- і пропіленгліколів, поліетиленоксидів, диметилсульфоксиду та інших речовин.

Виходячи з хімічної класифікації, всі розчинники поділяють на *неорганічні* і *органічні*, *водні* та *неводні*.

6.2.1. Водні розчинники

Вода очищена (*Aqua purificata*). З неорганічних сполук є найпоширенішим розчинником. Вода фармакологічно індиферентна, доступна і добре розчиняє багато ЛР, але водночас у ній дуже легко і швидко гідролізуються деякі речовини і розвиваються мікроорганізми.

Вода очищена, що використовується у фармацевтичному виробництві, має бути максимально хімічно очищеною і відповідати відповідній НД. У кожній серії отриманої води обов'язково перевіряють значення рН (5,0—6,8), вміст загального органічного вуглецю — не більше 0,5 мг/л, нітратів — не більше 0,00002 % (0,2 ppm), хлоридів, сульфатів, кальцію і магнію, важких металів — не більше 0,00001 % (0,1 ppm). Допускається присутність солей амоніаку — не більше 0,00002 %, сухого залишку — не більше 0,001 %, бактеріальних ендотоксинів — менше 0,25 МО/мл. Для безперервної оцінки якості отриманої води застосовують вимір питомої електропровідності, яка повинна бути не більше 4,3 мкСм•см⁻¹ при температурі 20 °С. Однак метод недостатньо об'єктивний, оскільки результат залежить від ступеня іонізації молекул води і домішок. У воді, очищеній методом мембранної фільтрації, визначають загальну кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів — не більше 100 в 1 мл.

Очищену воду в промислових умовах отримують переважно з питної (водопровідної) або демінералізованої (знесоленої) води, яка пройшла спеціальну водопідготовку. **Водопідготовкою** називають поліпшення якості води, що надходить з вододжерела для виробничого використання.

Основним завданням водопідготовки є одержання води, яка не містить або містить мінімальну кількість домішок, здатних при дистиляції в апаратах утворювати твердий шар — накип. У появі накипу беруть участь різні речовини, основні серед них — кальцій і магній гідрокарбонати, які при нагріванні розпадаються на вільну вуглекислоту і нерозчинні кальцій і магній карбонати. В утворенні накипу також беруть участь інші мінеральні солі, механічні домішки, розчинені органічні речовини, кремнезем, силікати, ферум гідрокарбонат, глинозем та інші речовини, які необхідно обов'язково усунути. Залежно від характеру домішок і призначення води її очищення ведуть різними способами.

1. Видалення механічних домішок. Механічні домішки звичайно відокремлюють відстоюванням з подальшою декантацією або фільтруванням. З цією метою використовують пісочні фільтри. Воду з високою тимчасовою і постійною твердістю піддають попередньому зм'якшенню, для чого використовують методи осадження та іонного обміну.

Метод осадження. Цей метод полягає в переведенні іонів кальцію і магнію в малорозчинні сполуки шляхом додавання до води розчинів попередньо розрахованих кількостей кальцій гідроксиду, натрій гідроксиду,

натрій карбонату кристалічного та ін. Після кількох годин взаємодії накипоутворювачів із зазначеними реагентами утворюються осади, які потім видаляють відстоюванням або фільтруванням.

Метод іонного обміну. Метод ґрунтується на обміні катіонів кальцію і магнію на катіони натрію або водню, що містяться в практично нерозчинному у воді матеріалі — катіоніті. Вода, пропущена через катіонітові фільтри, буде містити лише натрієві солі або мінеральні кислоти, які добре розчиняються і нездатні утворювати накип в апаратах для перегонки. Цей метод має ряд переваг перед осадженням: більш якісне усунення твердості води; проста будова і обслуговування апаратури; низька вартість водопідготовки; можливість одночасного видалення органічних речовин. Недоліком методу слід вважати збільшення лужності та кількості деяких солей у зм'якшеній воді. Докладніше цей метод описаний у розділі, присвяченому одержанню демінералізованої води способом іонного обміну.

2. Коагуляція колоїдних домішок. Колоїдну каламуть можна видалити лише після попереднього укрупнення завислих часток. Для руйнування колоїдної системи необхідно нейтралізувати електричний заряд частинок. Позбавлені заряду частинки під дією сил взаємного притягання з'єднуються — коалесціюють. Як електроліти використовують алюміній сульфат або галуни алюмокалієві.

Токсикологічні показники якості води характеризують нешкідливість її хімічного складу. Концентрація хімічних речовин, що зустрічаються у воді або доданих до води в процесі її обробки, не повинна перевищувати існуючих нормативів.

Воду демінералізовану (знесолену) одержують, як правило, з водопровідної води питної якості, яка попередньо піддається ретельному аналізу, тому що в ній міститься значна кількість розчинених і завислих речовин. Демінералізація води (звільнення від присутності небажаних катіонів та аніонів) у промислових умовах проводиться за допомогою іонного обміну і методів розділення через мембрану.

3. Іонний обмін ґрунтується на використанні іонітів — сітчастих полімерів різного ступеня зшивки, з гелевою або мікропористою структурою, ковалентно зв'язаних з іоногенними групами. Дисоціація цих груп у воді або розчинах дає іонну пару — фіксований на полімері іон і рухливий протиіон, який обмінюється на іони однойменного заряду (катіони або аніони) з розчину. Промислова іонообмінна установка складається з 3—5 пар катіонітових і аніонітових колонок.

4. Серед методів розділення через мембрану можна виділити: зворотний осмос, ультрафільтрацію, діаліз і електродіаліз, випаровування крізь мембрану. Ці методи базуються на використанні перегородок, які мають селективну проникність, завдяки чому можливе одержання води без фазових і хімічних перетворень.

Зворотний осмос (гіперфільтрація) — перехід розчинника (води) з розчину крізь напівпроникну мембрану під дією зовнішнього тиску. Надлишковий робочий тиск сольового розчину набагато більший від осмотичного. Рушійною силою зворотного осмосу є різниця тисків по обидві сторони мембрани. Цей метод розділення вперше був запропонований у 1953 році Ч. Е. Рейдом для знесолення води.

Ультрафільтрація — процес мембранного розділення розчинів високомолекулярних сполук під дією різниці тисків. Цей метод використовують, якщо осмотичний тиск несумірно малий порівняно з робочим тиском. Рушійною силою є різниця тисків — робочого й атмосферного. Для розділення застосовують мембрани двох типів: *пористі* — із розміром пор 10^{-4} — 10^{-3} мкм (0,1—1 нм) і *непористі дифузійні*.

Електродіаліз. Механізм розділення ґрунтується на спрямованому русі іонів у поєднанні із селективною дією мембран під впливом постійного струму. Як іонообмінні застосовують *катіонітові* і *аніонітові* мембрани.

Випаровування крізь мембрану. Розчинник проходить крізь мембрану і у вигляді пари видаляється з її поверхні в потоці інертного газу або під вакуумом. Для цього використовують мембрани з целофану, поліетилену, ацетатцелюлози та ін. Перевагою мембранних методів, які все більше впроваджуються у виробництво, є значна економія енергії. Витрати її при одержанні води очищеної або аналогічної за чистотою демінералізованої складають (кВт•час/м³): дистиляцією — 63,6; електролізом — 35,8; зворотним осмосом — 3,7. Також можливо порівняно легко регулювати якість води. Недоліком методу є небезпека концентраційної поляризації мембран і отворів, що може призвести до проходження небажаних іонів або молекул у фільтрат.

Вода демінералізована використовується для миття склотари, закупорювальних і допоміжних матеріалів, а також для живлення аквадистилаторів під час одержання води очищеної (дистильованої) і води для ін'єкцій.

Воду очищену отримують переважно методом дистиляції (перегонки) водопровідної питної або демінералізованої води в дистиляційних апаратах різних конструкцій. Основними вузлами будь-якого дистиляційного апарата є випарник, конденсатор і збірник. Суть методу перегонки полягає в тому, що вихідну воду заливають у випарник і нагрівають до кипіння. Відбувається фазове перетворення рідини в пару, при цьому водяна пара спрямовується в конденсатор, де конденсується, й у вигляді дистиляту надходить у приймач. Такий метод вимагає великої кількості енергії, тому на деяких заводах отримують воду очищену методами розділення крізь мембрану.

Одержання води очищеної дистиляцією на фармацевтичних підприємствах здійснюється за допомогою дистиляційних апаратів, високопродук-

тивних колонних установок і різних конструкцій термокомпресійних дистилляторів. Для недистиляційних методів отримання води застосовують дво- і триступінчаті установки зворотного осмосу з ультрафільтрацією від різних виробників «Джерело-600» (Україна), «Осмотрон», «Мультиритрон» (Швейцарія), «Osmocarb» (Англія) та ін.

При одержанні стерильних препаратів непарентерального призначення, для застосування дітям до одного року, для промивання великих ранових поверхонь, опіків, після хірургічних втручань тощо, для приготування розчинів з лімітом пірогенності використовують воду високоочищену або воду для ін'єкцій.

Високоочищена вода (*Aqua valde purificata*) — особливо чиста, апірогенна, вільна від домішок органічних і неорганічних речовин, повинна відповідати усім вимогам ДФУ. Її отримують комбінованими методами мембранного розділення (наприклад, методом подвійного осмосу з деіонізацією та ультрафільтрацією) на спеціально сконструйованому обладнанні. Для забезпечення належної якості такої води слід використовувати валідовані процедури і регулярний контроль електропровідності й мікробної чистоти в процесі виробництва.

Вода для ін'єкцій (*Aqua pro injectionibus*) повинна відповідати всім вимогам до води очищеної, а також має бути стерильною і апірогенною. Вода для ін'єкцій повинна бути вільною від механічних видимих включень, які визначають відповідно до НД. Термін використання води для ін'єкцій регламентується 24 годинами з моменту одержання, за умови її зберігання в асептичних умовах.

Будова і принципи роботи обладнання для отримання води очищеної та води для ін'єкцій описані в главі «Лікарські засоби для парентерального застосування».

6.2.2. Неводні розчинники

Багато лікарських речовин через погану розчинність у воді або не можуть бути застосовані в медичній практиці, або значною мірою втрачають свій терапевтичний ефект. Для одержання розчинів з таких речовин застосовують неводні розчинники: спирти, етери й естери, олії і т. ін. Часто використовують змішані розчинники, які мають вищу розчинювальну здатність, ніж окремий розчинник. Неводні розчинники, поряд із загальними вимогами, повинні бути малотоксичними, прозорими, мати незначну в'язкість.

Етанол (спирт етиловий) (*Spiritus aethylicus*). Прозора, безбарвна, рухома рідина з характерним запахом і пекучим смаком, кипить при температурі 78 °С. У фармацевтичному виробництві застосовують етиловий спирт (C₂H₅OH), який одержують з харчових видів сировини: крохма-

левмісної (зернові, картопля) і цукровмісної (бурякоцукрова і тростинна меляса, цукрові буряки) мікробіологічним способом, в основі якого лежить зброджування сировини дріжджами родини цукроміцетів. При цьому для фармацевтичної промисловості 55—65 % етанол отримують із зернових, 10—15 % — з картоплі, 2—3 % — з буряків і 20—25% — з меляси.

Залежно від сировини і ступеня очищення розрізняють спирт ректифікований чотирьох гатунків: першого гатунку (96,0 %-вий за об'ємом), вищого очищення (96,2 %-вий за об'ємом), спирт «Екстра» (96,5 %-вий за об'ємом) і спирт «Люкс» (96,3 %-вий за об'ємом). Етанол іншого походження для виробництва лікарських препаратів не використовують через присутність недопустимих домішок (спирту метилового та інших сполук).

Етанол можна віднести до неводних розчинників з певною умовністю, оскільки використовується не абсолютний етанол, а водно-спиртові розчини різної концентрації. Етанол змішується в усіх співвідношеннях з водою, гліцерином, етером, хлороформом. Він нейтральний, не окиснюється киснем повітря, має бактеріостатичну та бактерицидну дію. До негативних властивостей етанолу слід віднести його неіндиферентність, смертельна доза 96 %-вого спирту етилового — приблизно 200—300 мл. Він сприяє осадженню білків, ферментів, легко займається, має високу гігроскопічність, несумісний з окисниками, з деякими солями утворює кристалічні сполуки.

Етанол є одним з найбільш популярних розчинників для виготовлення фармацевтичних препаратів. На виробництво надходить 96,2—96,7 %-вий етанол, який розводять водою або слабким спиртом до необхідної концентрації.

Концентрація (вміст) етанолу виражається в об'ємних відсотках і у відсотках за масою. Якщо немає спеціального зазначення, мають на увазі об'ємний відсоток. Концентрація етанолу в об'ємних відсотках C_V , %, показує, яка кількість мілілітрів безводного етанолу міститься в 100 мл розчину водно-спиртового при 20 °С. Концентрація етанолу у відсотках за масою C_m , %(m), показує, яка кількість грамів безводного етанолу міститься в 100 г водно-спиртового розчину. Співвідношення між об'ємними відсотками і відсотками за масою наведено в ДФУ, що складені на підставі залежності:

$$C_V \cdot \rho_{б/в} = C_m \cdot \rho_{р-ну}, \quad (6.3)$$

де $\rho_{б/в}$ — густина безводного етанолу; $\rho_{р-ну}$ — густина водно-спиртового розчину.

Вміст етанолу у водно-спиртових розчинах визначають скляним та металевим *спиртомірами*, а також за густиною — за допомогою *денсиметра* (*ареометра*) або *піннометра*. За числовим значенням густини при 20 °С визначають C_V і C_m , використовуючи таблиці ДФУ. За величиною густини,

отриманою при інших температурах, і для показань скляного і металевого спиртомірів переведення в об'ємні відсотки при 20 °С проводять також за допомогою таблиць Видавництва стандартів (Росія, 2001). Також вміст етанолу у водно-спиртовому розчині можна визначити *рефрактометричним методом, за величиною поверхневого натягу і температурою кипіння*.

Розведення водно-спиртових розчинів проводять за об'ємом і за масою. При цьому зручно виходити з рівняння матеріального балансу по абсолютному спирту:

$$X \cdot a = p \cdot b, \quad (6.4)$$

де X — кількість міцного етанолу; a — концентрація міцного етанолу; p — кількість етанолу необхідної концентрації; b — необхідна концентрація.

У разі розведення слабкими спиртами формула (6.4) набуває вигляду:

$$X \cdot (a - c) = p \cdot (b - c), \quad (6.5)$$

де c — концентрація слабого етанолу.

Формули (6.4) і (6.5) прийнятні для розрахунків розведення як у масових, так і в об'ємних відсотках. Але слід пам'ятати, що в разі розведення об'ємів може бути використана лише *об'ємна концентрація*, у разі розведення масових кількостей — лише *концентрація за масою*.

При розведенні за об'ємом розраховують необхідний об'єм міцного етанолу. Визначення кількості води утруднене внаслідок *явища контракції*, тобто зменшення об'єму суміші води і етанолу проти їх арифметичної суми. Тому простіше не розраховувати необхідну кількість води, а до розрахованої кількості міцного етанолу додати воду до необхідного об'єму при температурі 20 °С. Можна також користуватися алкоголеметричними таблицями ДФУ.

У виробничих умовах етанол розводять переважно за масою (температура при цьому не має значення). Об'ємну концентрацію етанолу переводять у відсотки за масою та проводять розрахунки за формулами (6.4) і (6.5) або за правилом змішування. Переведення об'єму одержаного етанолу-ректифікату в масу проводиться шляхом зважування, а також за розрахунком через абсолютний етанол.

Зберігання і облік етанолу. На хіміко-фармацевтичних підприємствах облік здійснюють за об'ємом безводного етанолу при 20 °С, адже склади підприємств одержують етанол-ректифікат за об'ємом. У документації вказують температуру в мірнику, показання металевого спиртоміра, концентрацію етанолу (при 20 °С), множника об'ємного вмісту безводного етанолу, об'єм безводного етанолу при 20 °С. На виробництво етанол відпускається відповідно до необхідності за допомогою стандартних мірників.

Гліцерин (*Glycerinum*) — пропантриол-1,2,3; 1,2,3-триоксипропан $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$ — трьохатомний спирт; сиропоподібна безбарвна в'язка рідина солодкого смаку, без запаху. Його густина дорівнює $1,2636 \text{ г/см}^3$.

Розчиняється у воді, спирті і в суміші спирту і етеру, але не розчиняється в етері, хлороформі та жирних оліях. Гліцеринові розчини легко змиваються водою і мають меншу адсорбцію розчинених речовин. При змішуванні з водою відбувається зменшення об'єму (*контракція*), що досягає найбільшого значення для суміші, що містить 57 % гліцерину, одночасно підвищується температура. Гліцерин гігроскопічний, він поглинає до 40 % води, розчиняє багато органічних й неорганічних речовин: солі, їдкі луги, цукри, ароматичні спирти і т. ін.

У фармацевтичній практиці використовують не абсолютний гліцерин, як і спирт етиловий, а розведений водою, з вмістом гліцерину 86—90 % і густиною 1,225—1,235, тобто з вмістом води 12—15 %. Це пов'язано з тим, що безводний гліцерин дуже гігроскопічний і має подразнювальні властивості.

Ефір медичний (*Aether medicinalis*) — діетиловий етер. Безбарвна, прозора, легкозаймиста рідина своєрідного запаху, пекуча на смак. Ефір медичний частіше називають просто ефіром (етером). Розчиняється в 12 частинах води, змішується в усіх відношеннях зі спиртом етиловим, хлороформом, етером петролейним, жирними та ефірними оліями. За здатністю розчиняти аналогічний хлороформу — у ньому розчиняються ті ж самі ЛР і приблизно в такій же концентрації, що й у хлороформі.

Пари етеру отруйні, вони мають здатність осідати, дуже рухливі і можуть накопичуватися на далекій відстані від джерела випаровування. Температура займання етеру — 40°C . Він, як і хлороформ, має наркотичну дію, належить до списку Б, у неводних розчинах використовується рідко — лише в комбінації з іншими розчинниками.

Жирні олії (*Olea pinguis*). Являють собою суміші естерів гліцерину і вищих жирних кислот. За зовнішнім виглядом — прозорі або ледь забарвлені маслянисті рідини без запаху або зі слабким характерним запахом. У виробництві розчинів використовують рафіновані рослинні олії, отримані тільки методом холодного пресування. Як і всі жири, рослинні олії не змішуються з водою, малорозчинні в спирті етиловому, але легко — в етері та хлороформі.

Для приготування ЛП найчастіше використовують: мигдальну, персикову, оливкову, соняшникову, соєву та інші олії. Якість їх регламентована відповідними НД за певними показниками: в'язкість, число омилення, йодне, кислотне й етерне числа тощо. Розчинення ЛР у них, як і в гліцерині, слід проводити при нагріванні.

Будучи біологічно нешкідливими, фармакологічно індиферентними, рослинні олії мають невисоку хімічну стабільність. Наявність в їх складі ненасичених жирних кислот є причиною їх згіркнення. При цьому в результаті окиснення і гідролізу жирів утворюються пероксидні сполуки, альдегіди та інші продукти, а олії набувають неприємного смаку і запаху. Світло, кисень повітря, волога і різні мікроорганізми посилюють ці процеси.

Масло вазелінове (*Oleum vaselini*). Являє собою фракцію нафти. Безбарвна, прозора, масляниста рідина без смаку і запаху, є сумішшю насичених вуглеводнів $C_{10}H_{22}$ — $C_{15}H_{32}$. Змішується у будь-яких співвідношеннях з етером, хлороформом, бензином, оліями (крім рицинової), не розчиняється у воді й спирті. За розчинювальною активністю можна порівняти з рослинними оліями.

Масло вазелінове не всмоктується шкірою і слизовими оболонками, зменшує резорбцію лікарських речовин. Істотним недоліком є те, що при нанесенні на шкіру воно значною мірою перешкоджає її газо- і теплообміну. З цієї причини, а також через обмежену розчинювальну здатність використовується рідше, ніж рослинні олії. Ширше використовується в технології МЛФ.

Димексид (*Dimexidum*) — диметилсульфоксид. Сіркоорганічна сполука, похідна сульфур діоксиду. Безбарвна, прозора рідина або безбарвні кристали зі специфічним запахом. Дуже гігроскопічний. Змішується в усіх співвідношеннях із водою, спиртом, ацетоном, гліцерином, хлороформом, етером, рициновою олією. Є розчинником ЛР різної хімічної природи.

Інтерес до цього розчинника пов'язаний не лише з його високою розчинювальною здатністю, але й з властивістю легко проникати крізь неушкоджені тканини, проводячи із собою розчинені речовини. Крім того, димексид має знеболювальну, протизапальну та жарознижувальну дію, а також антимікробний ефект. Ці властивості димексиду широко використовують у технології рідких і м'яких лікарських форм.

Поліетиленгліколі (ПЕГ) одержують шляхом поліконденсації окису етилену і етиленгліколю, які відрізняються за середньою молекулярною масою. ПЕГ 200, 300, 400, 600 — в'язкі, безбарвні, прозорі, помірно гігроскопічні рідини зі слабким характерним запахом. Вони нейтральні, фізіологічно індиферентні, розчиняються у воді і спирті, стійкі при зберіганні і не піддаються гідролізу.

ПЕГ має здатність розчиняти багато АФІ. Як розчинники застосовуються низькомолекулярні поліконденсати, що перебувають за нормальних умов у рідкому стані. Найчастіше використовується поліетиленоксид (ПЕО 400) — як добрий розчинник сульфаніламідів, анестезину, камфори, кислот бензойної та саліцилової, фенobarбіталу тощо.

У виробництві рідких лікарських форм як розчинники також використовують етилолеат, бензилбензоат, есилон-4, есилон-5 та ряд інших.

6.3. ТЕХНОЛОГІЯ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Виробництво нестерильних РЛФ має відбуватися у виробничих приміщеннях з класом чистоти не нижче D. У тих випадках, коли передбачена стерильність продукції, повинні використовуватися приміщення класів чистоти C або A/B.

Технологія РЛФ залежить від властивостей діючих речовин (агрегатний стан, розчинність тощо) і властивостей розчинника (природа, в'язкість, леткість та ін.) Однак технологічні підходи до їх виробництва однакові і зводяться до *розчинення або змішування речовин, очищення розчину від механічних домішок, фасування й пакування готового продукту*.

6.3.1. Розчинення речовин

Основною стадією приготування розчинів, крапель і сиропів є розчинення лікарських і допоміжних речовин у розчиннику. Ця стадія здійснюється в реакторах при постійному перемішуванні. Для розчинення важко- і повільнорозчинних речовин використовують реактори з оболонками.

Для приготування олійних або гліцеринових розчинів також використовують реактори з підігрівом.

Як правило, розчинення речовин відбувається без особливих труднощів. Але слід пам'ятати, що при розчиненні етанолу, багатьох лугів, кислот та інших речовин у воді виділяється тепло, тому додаткове нагрівання для прискорення процесу призводить до зменшення розчинності. Іноді розчинення супроводжується зміною сумарного об'єму, це відбувається при змішуванні етанолу, гліцерину та інших спиртів з водою.

Усі лікарські форми з рідким дисперсійним середовищем готують масооб'ємним методом, за винятком тих, де розчинниками виступають рідини з більшою питомою масою, в'язкі або леткі.

Процесом розчинення можна управляти, варіюючи різними технологічними факторами. Так, для збільшення швидкості розчинення можна змінювати температурний режим, збільшувати різницю концентрацій, зменшувати в'язкість і товщину прилеглого дифузійного шару шляхом зміни гідродинамічних умов, подрібнювати вихідну сировину, збільшуючи поверхню контактування з розчинником і т. д. Перемішування широко застосовується в хіміко-фармацевтичному виробництві для рівномірного розподілу складових компонентів у рідких середовищах, а також для прискорення теплових, дифузійних і біохімічних процесів. На практиці використовують такі способи:

- **механічне перемішування** — за допомогою мішалок різних конструкцій, які застосовуються для перемішування рідини;
- **циркуляційне перемішування** здійснюється шляхом багаторазового перекачування рідини насосом або за допомогою сопел через апарат;

- **пневматичне перемішування** — перемішування за допомогою стисненого повітря або іншого газу за допомогою пульсаторів або барботера; перемішування в трубопроводах;
- **акустичне перемішування** — здійснюється за допомогою генераторів ультразвуку, при цьому виникають кавітації і механічна дія на тверду фазу, що значно прискорює процес розчинення.

Найбільш поширеним є механічне перемішування за допомогою мішалок різних конструкцій. Залежно від швидкості обертання вони поділяються на *тихохідні* (0,2—1,5 об/с) і *швидкохідні* (2,0—30 об/с). Робочою частиною мішалки є лопаті різної форми, які кріпляться на валу і приводяться в обертальний рух від електропривода, встановленого, як правило, зверху на кришці реактора. Для приготування розчинів використовують і нижньопривідні змішувальні пристрої.

За будовою лопатей розрізняють мішалки *лопатеві*, *пропелерні*, *турбінні* та ін. Іноді для перемішування використовують спеціальні мішалки, наприклад якірні чи рамні. Залежно від конструкції апарата і розташування вала мішалки перемішування буває горизонтальне, вертикальне або похиле.

Лопатеві мішалки використовуються для перемішування рідин з невеликою в'язкістю (до 0,1 Па·с). Вони складаються з двох або більшої кількості лопатей (рис. 6.1), розташованих перпендикулярно або похило до осі вала.

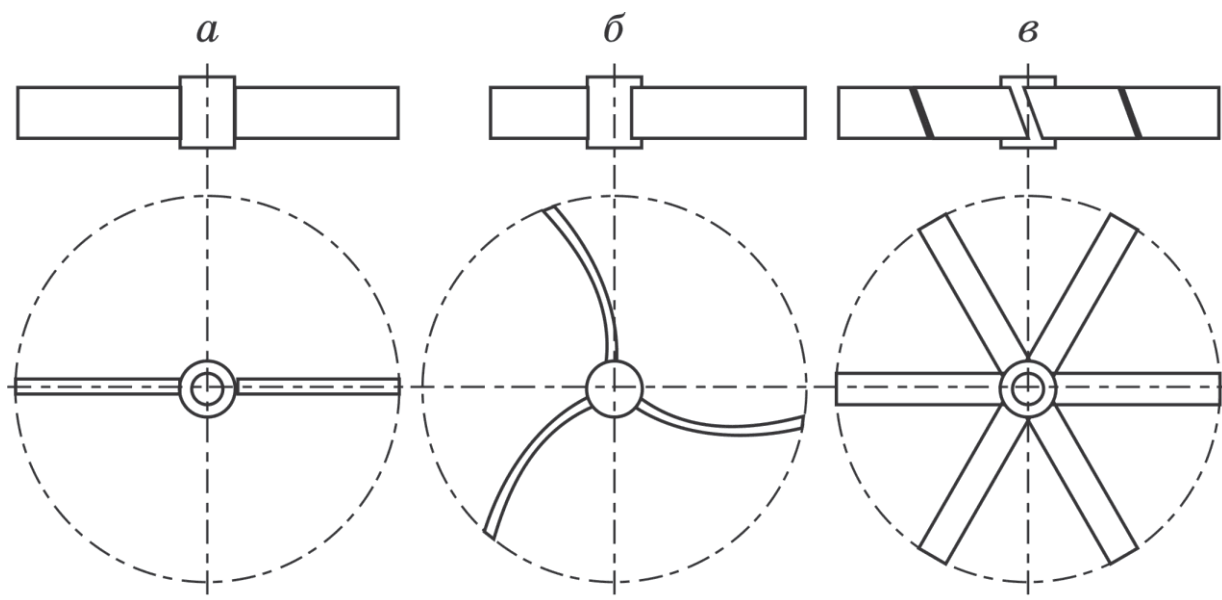


Рис. 6.1. Типи лопатевих мішалок:

- а* — дволопатева мішалка з прямими вертикальними лопатями;
б — трилопатева мішалка з вигнутими вертикальними лопатями;
в — шестилопатева мішалка з похилими лопатями (кут нахилу лопатей $\leq 45^\circ$)

На кінці лопаті швидкість складає 1—5 м/с, тому перемішуються лише шари, що знаходяться у безпосередній близькості від лопатей, створюючи ламінарні і радіальні потоки. Для збільшення об'єму перемішування шарів рідини створюють багаторядні (багатоярусні) мішалки, в яких на одному валу на різній висоті кріпиться кілька лопатей. Для збільшення осьових потоків лопаті роблять похилими. До лопатевих конструкцій відносять мішалки спеціального призначення: якірні, рамні і планетарні.

Якірні мішалки використовуються для перемішування густих чи в'язких рідин і мас (рис. 6.2). Вони мають форму, відповідну до внутрішньої поверхні реактора, їх діаметр близький до внутрішнього діаметра апарата. Перебуваючи на відстані 6—8 мм від стінки, якірна лопать під час роботи очищає внутрішню стінку і дно апарата, унаслідок цього поліпшується теплообмін і унеможливають перегрівання вмісту. Швидкість обертання невелика і становить 1,0—1,3 об/с.

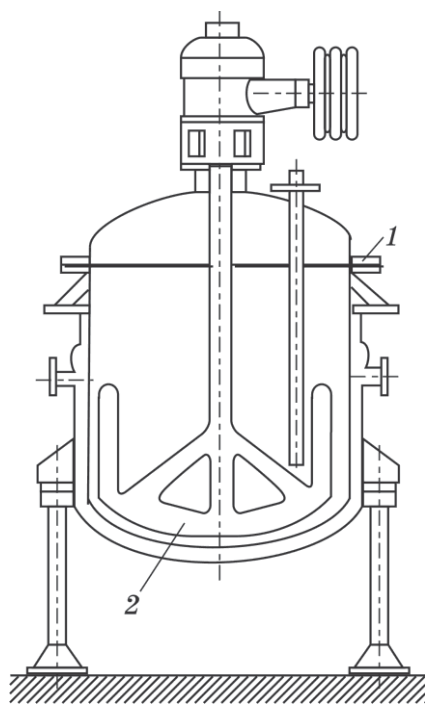


Рис. 6.2. Реактор з якірною мішалкою:

1 — корпус реактора з оболонкою; 2 — якірна мішалка

Рамні мішалки, подібно до якірних,— міцні, а тому призначені для в'язких рідин. Складаються з кількох лопатей, з'єднаних у вигляді рами для перемішування широких по всій товщині шарів рідини. Швидкість перемішування близька до 1,3 об/с.

Планетарні мішалки складаються із центральної та бічних лопатей, пов'язаних з головною системою передач. Бічні лопаті обертаються разом із центральною, але мають і власне обертання навколо своєї осі. Така конструкція мішалки забезпечує перемішування в'язких і густих рідин у всіх шарах апарата.

Пропелерні мішалки мають гвинтоподібно вигнуті лопаті — кут нахилу по довжині — від 45° на початку вала і зі змінним нахилом до 90° на кінці лопаті (рис. 6.3), тому різні ділянки лопаті під різним кутом зустрічають рідину і створюють інтенсивні осьові вертикальні потоки. Це забезпечує підхоплення усіх її шарів і перемішування всього об'єму. Пропелерна мішалка може складатися з двох або трьох лопатей, діаметр яких становить 0,25—0,3 діаметра апарата. Швидкість обертання для в'язких рідин складає 2—8 об/с, для легкокорухомих — 3—30 об/с.

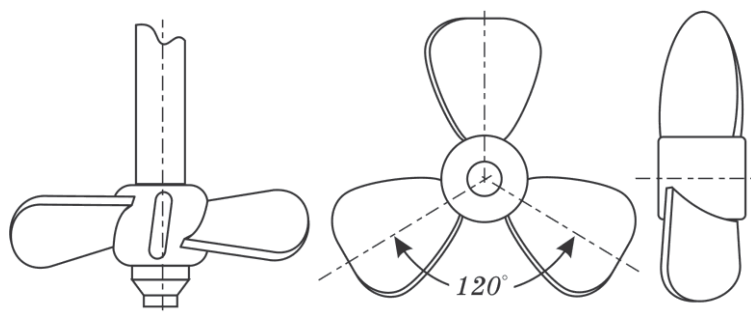


Рис. 6.3. Пропелерні мішалки

Їх часто використовують для швидкісного перемішування розчинів з невеликою в'язкістю. Один пропелер дозволяє проводити інтенсивне перемішування рідини в зоні, висота якої дорівнює діаметру апарата. При робочій висоті, що перевищує діаметр апарата, на валу встановлюють кілька пропелерів.

Турбінні мішалки добре перемішують нев'язкі, в'язкі рідини та суспензії із завислими частинками. Турбіни бувають відкритого і закритого типів. Діаметр турбін становить 0,25—0,5 діаметра апарата, вони обертаються зі швидкістю 2—30 об/с. Стандартні турбіни виготовляють діаметром 300, 400, 500 і 600 мм.

Турбінні мішалки відкритого типу складаються з робочих коліс із прямими і зігнутими лопатями, а турбінні мішалки закритого типу мають робоче колесо з каналами. Закрита турбіна, на відміну від відкритої, створює під час роботи радіальні потоки. Рідина надходить до мішалки по центральному отвору і викидається по дотичній до колеса. При багаторазовому русі рідини цикл повторюється і забезпечує ефективне перемішування. Турбінні мішалки складніші у виготовленні, тому вони дорожчі.

Турбінні мішалки створюють переважно радіальні та осьові потоки рідини, забезпечуючи інтенсивне перемішування в усьому об'ємі. Круговий (тангенційний) рух рідини поступово починає переважати, утворюючи «вирву» і може настати момент, коли швидкість обертання мішалки дорівнюватиме швидкості кругового руху рідини. У цьому випадку ефективність перемішування буде зведена до мінімуму. Тому швидкість обертання мішалок не повинна перевищувати критичного значення.

$$v_{\text{рит}} = \frac{1}{R} \sqrt{1800 \times h}, \quad (6.6)$$

де $V_{\text{крит}}$ — критична швидкість обертання мішалки; R — радіус апарата, м; h — відстань від поверхні рідини до верхнього краю апарата, м.

Для зменшення цих явищ на внутрішніх стінках апаратів закріплюють нерухомі перегородки або ж мішалку поміщають у спеціальний дифузор.

6.3.2. Очищення розчинів

Очищення гомогенних систем від механічних домішок зазвичай здійснюється відстоюванням або фільтруванням за допомогою пористих перегородок, які пропускають рідину і затримують тверді частинки. Рушійною силою процесу фільтрування є різниця тисків по обидві сторони фільтрувальної перегородки, яка відповідає опоріві зустрічного потоку фільтрату під час його проходження крізь шар осаду, що утворюється на фільтрувальній перегородці. Ця різниця тисків може створюватися різними способами:

- масою стовпа рідини;
- нагнітанням рідинними насосами;
- надлишковим тиском стисненого газу;
- створенням вакууму під фільтрувальною перегородкою;
- за допомогою відцентрової сили.

Якщо припустити, що тиск рідини в порах перегородки є ламінарним і що рідина проходить велику кількість капілярів однакових перерізу і довжини, то залежність між окремими факторами, що впливають на процес фільтрування, може бути виражена рівнянням Пуазейля:

$$V = \frac{F \cdot z \cdot \pi \cdot r^4 \cdot \Delta P \cdot \tau}{8 \cdot \eta \cdot l}, \quad (6.7)$$

де V — об'єм рідини, що витікає, м³; F — поверхня фільтра, м²; z — кількість капілярів на 1 м²; r — середній радіус капілярів, м; ΔP — різниця тисків по обидва боки фільтрувальної перегородки, Н/м²; τ — час фільтрування, с; η — абсолютна в'язкість фільтрату, Н•с/м²; l — середня довжина капілярів, м.

З рівняння Пуазейля легко вивести швидкість фільтрування. Знаменник правої частини рівняння виражає опір, який чинить фільтр рухові рідини. Цей опір є сумою опору осаду та фільтрувального матеріалу. Зазвичай опір останнього невеликий порівняно з опором осаду і ним можна знехтувати. Отже, швидкість фільтрування (тобто кількість фільтрату на одиницю площі за одиницю часу) прямо пропорційна різниці тиску і обернено пропорційна опором осаду.

Серед безлічі факторів впливу на процес фільтрування можна виділити такі: властивості фільтрувальної перегородки (площа поверхні, стисливість, кількість і довжина капілярів та ін.); різниця тиску по обидві сторони фільтра; характеристики твердих компонентів фільтрованої системи (концентрація та розмір частинок, їхня стисливість тощо); опір фільтрувальної перегородки рухові фільтрату; опір осаду на фільтрі проходженню фільтрату; в'язкість фільтрату; температура.

Найважливішою частиною будь-якого фільтра є фільтрувальна перегородка, яка повинна затримувати тверді частинки і легко відділятися від них, мати достатню механічну міцність, низький гідравлічний опір та хімічну стійкість. Вона не повинна змінювати фізико-хімічні властивості фільтрату, має забезпечувати можливість регенерації, бути доступною і дешевою.

Вибір фільтрувальних перегородок зумовлюється фізико-хімічними властивостями фільтрованої «суспензії» (здатність до розчинення рідкої фази, леткість, в'язкість, рН середовища тощо), концентрацією і дисперсністю твердої фази, вимогами до якості фільтрату, масштабами виробництва і т. д.

Залежно від дисперсності твердої фази, хімічної агресивності та в'язкості рідкого середовища застосовують фільтрувальні перегородки з металевих, скляних, бавовняних, вовняних і полімерних волокон чи сіток, а також з нетканих матеріалів (фільтрувальний папір, зернисті порошки кизельгуру, фільтроперліту, глини білої, вугілля активованого, целюлози тощо). За структурою всі фільтрувальні матеріали можна розподілити на *ткани* (натурального і синтетичного походження) і *неткани*.

Велику роль у процесі фільтрації відіграють природа і структура осаду та фільтрувальної перегородки. Від цих факторів залежить їх порізність, здатність зберігати форму і розмір пор у процесі фільтрування. Під дією перепаду тисків осади, що складаються з дуже дрібних частинок, стають стисливими. Процес ще більше ускладнюється при полідисперсності твердої фази внаслідок відкладення дрібних частинок у просвітах між більшими. Зауважимо, що нестисливими є осади, що складаються з не дуже дрібних монодисперсних частинок. Більшість реальних осадів має властивість стисливості, ступінь якої зростає зі зменшенням розміру частинок. Стисливою може виявитися і фільтрувальна перегородка. Тому в теоретичному аналізі розрізняють процеси фільтрування за наявності нестисливих і стисливих осадів та перегородок.

Будова та принципи дії апаратів для фільтрування. Існує безліч конструкцій фільтрів, а відтак і спроб їх класифікації за різними ознаками. Обмежимося розглядом найбільш розповсюджених фільтрів, які поділимо на апарати періодичної і безперервної дії.

Найпростішим апаратом періодичної дії є **нутч-фільтр**, який використовується зазвичай у виробництвах малої потужності. Він являє собою вертикальний циліндричний корпус, розділений фільтрувальною перегородкою на дві нерівні камери. Вихідний розчин завантажують у верхню, а фільтрат збирається у нижній камері. Необхідний перепад тисків створюється вакуумом нижньої камери (верхня при цьому сполучена з атмосферою). Після промивання осад вивантажується, і цикл повторюється.

Нутч-фільтри зручні в тих випадках, коли необхідно отримати осади, вільні від домішок. Рідини зі слизовим осадом фільтруються дуже погано. Також не слід фільтрувати етерні та спиртові витяжки та розчини, оскільки етер і спирт при великому розрідженні швидко випаровуються, а їхні пари будуть відсмоктуватися насосом і викидатися в повітря.

До поширених фільтрів періодичної дії, що працюють під тиском, належать **друк-фільтри**. Вони являють собою нутчі, верхня половина яких закрита і герметична, тому в ній можна створювати надлишковий тиск, необхідний для прискорення фільтрації. Нижня частина друк-фільтра негерметична. Необхідний тиск створюється за допомогою стисненого повітря. Друк-фільтри можна застосовувати в тих випадках, коли працюють зі спиртовими, етерними та іншими органічними розчинниками, що мають низьку температуру кипіння. За допомогою друк-фільтрів можна фільтрувати в'язкі рідини.

Фільтр-прес — апарат з великою фільтрувальною здатністю та високою продуктивністю. Фільтр-прес дає можливість отримувати не лише освітлені рідини, а й промиті осади. Вони складаються з ряду пустотілих чавунних рам і суцільних рифлених плит із жолобами, що чергуються. Між плитами і рамами прокладають фільтрувальні тканинні перегородки (бельтинг), після чого весь пакет стягується гідравлічним механізмом. Фільтрована рідина, що нагнітається насосом, надходить у камери фільтр-преса, звідки фільтрат, пройшовши крізь обидві фільтрувальні перегородки кожної камери, стікає по жолобах до вихідних каналів, а осад накопичується всередині камер. Після видалення фільтрату здійснюють промивання осаду промивною рідиною, яка очищає і фільтрувальні перегородки, стікаючи по жолобах протилежної плити. Плити і рами, виготовлені з чавуну, сталі та кераміки, при необхідності обладнуються спеціальними каналами для теплоносіїв та холодоагентів. Поверхня фільтрування у фільтр-пресі досягає 140 м^2 , робочий тиск — $1,5 \text{ МПа}$, іноді до $1,6 \text{ МПа}$.

До групи апаратів періодичної дії належать також **патронні фільтри**. Вони складаються з елементів у вигляді закритих знизу труб з ребрами та отворами у стінках. На ці труби нанизано пористі кільця з кераміки, спресованого діатоміту або скла. Пучок таких патронів поміщається в закритий циліндричний корпус, де вони щільно вставляються в гнізда решітки з внутрішніми паралельними каналами, які потрібні для відведення фільтрату, що проникає крізь пористі фільтрувальні елементи. Фільтрована рідина нагнітається у простір між патронами під тиском до $0,8 \text{ МПа}$. За ро-

бочим циклом і способом видалення осаду патронні фільтри аналогічні з листовими. Поверхня фільтрування досягає 50 м^2 , пористість патрона — 40 %, його довжина — до 2 м.

Характерною особливістю фільтрів безперервної дії (*барабанний вакуум-фільтр, карусельний і стрічковий фільтри* тощо) є автоматичне чергування операцій фільтрування, промивання осаду, розвантаження, а також регенерації фільтрувальної перегородки. Оскільки ці операції здійснюються безперервно у кожній зоні фільтра і незалежно одна від одної, то і весь робочий процес безперервний.

Завдяки розвитку мембранної технології для фільтрування нев'язких розчинів дедалі частіше застосовують **мембранні фільтри**. Їх розрізняють за матеріалом, способом отримання пористої перегородки, її геометричною формою, структурними особливостями пористого мембранного шару і т. д. Мембранні фільтри використовують для очищення розчинів, що містять не більше 0,1 % твердих частинок. Вони незамінні при одержанні стерильних розчинів термолабільних речовин, оскільки здатні затримувати мікроорганізми. Більш детально про мембранне фільтрування наведено в главі «Лікарські засоби для парентерального застосування».

Центрифугування. *На відміну від процесу фільтрації, коли частинки рідини рухаються під тиском суміжних частинок, при центрифугуванні рух кожної частинки незалежний і перебуває під дією відцентрової сили.*

Центрифугування, власне, — це процес відстоювання або фільтрування рідини в полі відцентрових сил. Відцентрові сили справляють на розподільчу систему набагато більший вплив, ніж сили тяжіння і тиску. Тому центрифугування є більш ефективним процесом.

Відцентрова сила прямо пропорційна як діаметру, так і частоті обертання барабана, але її збільшення легше досягається підвищенням частоти обертання, ніж збільшенням діаметра барабана. Частота обертання центрифуги має величезне значення. При малій швидкості обертання буде недостатньою відцентрова сила і центрифуга не виконає свого призначення. При надто великій швидкості обертання барабана його стінки можуть не витримати розривних зусиль і станеться аварія.

Апарати для фільтрування, де перепад тисків створюється дією відцентрової сили, називають **фільтрувальними центрифугами**. Їх доцільно застосовувати в тих випадках, коли розподіл суспензій в гравітаційному полі практично неможливий. Основним робочим органом таких апаратів є обертовий перфорований барабан, внутрішня поверхня якого покрита фільтрувальною перегородкою. Під дією відцентрової сили рідка фаза суспензії проходить фільтрувальну перегородку, залишаючи на її поверхні шар осаду. Оскільки різниця тисків по обидва боки фільтрувальної перегородки значно вища, ніж у фільтрах, то центрифуги підходять для розділення суспензій, що містять тверді частинки, які не деформуються і дають не дуже стисливі осад.

Відстійне центрифугування. Подібно до відстоювання, розподіл фаз при відстійному центрифугуванні відбувається без фільтрувальних матеріалів. Завдяки великій відцентровій силі тверді частинки відкидаються до стінки, а рідина — ближче до центру, вона стає прозорою і виводиться з барабана. Відстійні центрифуги застосовують у тих випадках, коли за вислі частинки погано фільтруються або ж наскільки малі, що не утримуються фільтрувальною тканиною.

До відстійних відносять також **суперцентрифуги**, що обертаються зі швидкістю понад 5000 об/хв. Серед них розрізняють рідинні сепаратори, які працюють при частоті обертання до 10 тисяч обертів за хвилину, і трубчасті суперцентрифуги з трубчастим барабаном, що працюють при 15—25 тисячах обертів за хвилину.

6.3.3. Фасування і пакування розчинів

Фасування РЛЗ у первинну тару здійснюється фасувальними машинами за допомогою дозаторів різних конструкцій.

Первинним пакуванням для фармацевтичних розчинів та сиропів є скляні або полімерні флакони місткістю від 5 до 100 мл. Вибір матеріалу первинної тари обумовлений властивостями речовин і розчинника, технологічністю обробки, споживчими якостями, вимогами щодо зберігання, стерильності. Флакони закупорюють полімерними пробками, нагвинчують кришками з дозуючими пристроями або без них, з контролем розкриття або без нього. Для вимірювання дози з багатодозового контейнера може додаватися дозуючий пристрій (ложка, полімерна склянка тощо). Важливою вимогою до пакування є вдале конструктивне рішення, яке не допускає розкриття їх вмісту дітьми. Для розчинів, що застосовуються у вигляді крапель, використовують флакон-крапельницю або тубик-крапельницю. Більш детальна інформація про матеріали і види первинного та вторинного пакування наведена в главі 2.

6.4. ФАРМАЦЕВТИЧНІ РОЗЧИНИ

Розчини — це рідкі гомогенні системи, що складаються з розчинника і одного або кількох компонентів, розподілених у ньому у вигляді іонів або молекул. Розчини, що застосовуються у фармації, відрізняються великою різноманітністю складу, властивостей, способів одержання і призначення.

Фармацевтичні розчини мають низку переваг перед іншими ЛФ, оскільки значно швидше всмоктуються у ШКТ і швидше починають лікувальну дію. Вони зручні для приймання, а їхня технологія доволі проста. Вадами розчинів є великий об'єм, який вони займають, можливі гідролітичні й мікробіологічні процеси, що спричиняють швидке руйнування готового продукту. Незважаючи на занадчені недоліки, з біофармацевтичної точки зору вони найбільш фізіологічні та ефективні.

Залежно від застосовуваного розчинника всю множину розчинів можна розподілити на такі групи.

- водні (*Solutiones aquosae seu Liquores*);
- спиртові (*Solutiones spirituosae*);
- гліцеринові (*Solutiones glycerinatae*);
- олійні (масляні) (*Solutiones oleosae seu olea medicatae*).

Технологія приготування розчинів зводиться до простих операцій розчинення речовин або змішування рідин, очищення й фасування та пакування.

Водні розчини нестійкі при зберіганні через можливий гідроліз, мікробну контамінацію, окиснення тощо. Тому номенклатура розчинів обмежена і включає лише препарати масового виробництва, придатні для тривалого зберігання. Нині в НД встановлено норми мікробного забруднення — не більше 1000 мікроорганізмів і 100 грибів в 1 мл розчину при повній відсутності патогенної мікрофлори. У деякі препарати для запобігання мікробному обсіменінню під час використання вводять антимікробні консерванти. Номенклатура водних розчинів включає розчин алюміній ацетату основного, «Альгопікс», «Аквадетрим® вітамін D₃», «Унісепт» та ін.

Номенклатура **спиртових розчинів** велика і включає: розчини йоду, камфори, ментолу, брильянтового зеленого, метиленового синього; розчини кислот мурашиної, саліцилової, борної; нашатирно-анісові краплі, меновазин, формідрон і т. ін.

Розчинення лікарських речовин у **гліцерині** проводять при нагріванні або без нього, що залежить від термолабільності ЛР. Через високу в'язкість гліцерину для зменшення часу розчинення нагрівають розчин у реакторі до температури 40—50 °С. До гліцеринових розчинів належать: «Люголь з гліцерином», «Люгс», натрій тетраборату розчин 20 %-вий у гліцерині тощо.

У **жирних оліях** і вазеліновому маслі добре розчиняється багато ЛР, які широко використовуються для зовнішнього застосування: олія камфорна, «Хлорофілін-ОЗ», розчин Альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е) та ін.

Рідкі ЛЗ, призначені для зрошення (іригації), внутрішнього і зовнішнього застосування контролюють за такими показниками якості: *опис*; *ідентифікація*; *pH* (крім неводних і олійних розчинів); *супровідні домішки*; *об'єм вмісту контейнера*; *однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси*; *мікробіологічна чистота або стерильність*; *кількісний вміст*. Для рідких ЛЗ засобів для орального застосування у вигляді суспензій додатково контролюють *стійкість суспензії*; для в'язких РЛЗ додатково контролюють *густину* і *в'язкість*.

Лікарські засоби для зрошення обов'язково контролюють на *механічні вclusions*, *бактеріальні ендотоксини* або *пірогени*, а на етикетці вказують, що препарат не може використовуватися для ін'єкцій.

РЛЗ, що випускають у контейнерах під тиском, мають відповідати показникам, наведеним у ДФУ і в главі 13.

6.5. КРАПЛІ

Краплі — рідка лікарська форма, що дозується в краплях і призначена для внутрішнього або зовнішнього застосування. Краплі необхідно розглядати як різновид істинних або колоїдних розчинів, рідше зустрічаються серед них тонкі суспензії та емульсії. Їх вирізняють як самостійні лікарські форми, бо в них містяться ЛР в такій концентрації, що для разового приймання достатньо дозування краплями. Краплі мають усі переваги, що властиві РЛФ. Вони більш біодоступні за таблетки і капсули, зручні у користуванні, відносно прості у виготовленні. У формі крапель випускають водні, олійні, гліцеринові, спиртові розчини ЛР, настойки, рідкі екстракти, деякі максимально очищені препарати. Зазвичай краплі фасують у первинне пакування по 5—30 мл.

Сфера застосування крапель як лікарських форм дуже широка. Серед крапель для зовнішнього застосування розрізняють краплі **назальні** (для інстиляції в носову порожнину), **вушні** (для закапування у вухо), **зубні**. Особливу групу складають **очні** краплі, приготування яких вимагає спеціальних умов асептики, тому їх доцільно розглядати в окремій главі.

Краплі для *внутрішнього (орального) застосування* представлені найчастіше екстракційними препаратами, які дозуються краплями (настойки валеріани, собачої кропиви, рідкий екстракт глоду, ехінацеї, адонізид, лантозид, протекфлазид і т. ін.), про що йтиме мова в наступних главах.

У виробництві крапель застосовують ті ж самі прийоми, що й у технології РЛЗ: розчинні речовини розчиняють у прописаних розчинниках; леткі та пахучі рідини додають в останню чергу. Складні настойки отримують змішуванням простих у порядку зростання міцності спирту, на якому вони отримані. Після розчинення або змішування усіх компонентів розчини фільтрують. Технологічні процеси проводять у виробничих приміщеннях класу чистоти D або C, що забезпечують необхідну мікробну чистоту препаратів.

Особливість дозування крапель зумовила пошук зручного для застосування первинного пакування. Сьогодні краплі випускають у скляних та полімерних флаконах з пробками-крапельницями або у флаконах-крапельницях (зазвичай з контролем першого розкриття). Недоліком такого виду тари є складність точного дозування. Краплі випускають у багатодозових контейнерах з пристроєм, що забезпечує зручність застосування і запобігає забрудненню. Багатодозові препарати, як правило, містять антимікробний консервант. Докладніше про пакування крапель йшлося в главі 2.

Назальні краплі і рідкі спреї — це розчини, емульсії або суспензії, призначені для інстиляції або впорскування в носову порожнину для отримання загального або місцевого ефекту. Назальні препарати, призначені

для застосування при важких ушкодженнях частин носа або перед операцією, мають бути стерильними (!). **Назальні промивки** є ізотонічними розчинами, що призначені для очищення носових ходів при ушкодженнях носа або перед хірургічними втручаннями.

У виробництві назальних крапель використовують буферні розчини для підвищення хімічної стабільності діючих речовин і зменшення відчуття дискомфорту, пов'язаного з осмолярністю розчину. Найчастіше використовують борно-боратний, цитратний і фосфатний буфери. Якщо буферні компоненти не забезпечують належний осмотичний тиск, у розчин додають інші агенти в потрібній кількості. Найбільш сприятливі препарати з осмолярністю повинні відповідати розчинам натрій хлориду в концентраціях 0,5—4 %, відносно комфортні краплі з рН = 6,5...8,0.

Важливе значення для назальних крапель має пролонгуюча дія лікарських речовин, що забезпечує впродовж тривалого часу сталу концентрацію АФІ на терапевтичному рівні і перешкоджає швидкому витіканню крапель. Найчастіше для пролонгації застосовують желатин, полівінілпіролідон (ПВП), метилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, спирт полівініловий, похідні кислоти поліакрилової і т. ін.

Поява в останні роки нових ефективних складів відкрила дорогу для випуску спреїв. Особливо популярними стали спреї для введення тиксотропних сполук, які стають рідшими при струшуванні і підвищують свою в'язкість вже в носовій порожнині. Крім того, розмір розпилюваних крапель такий, що забезпечує їх осадження в носовій порожнині і максимальну біодоступність.

Назальні спреї відрізняються від назальних крапель не лише способом їх застосування, а й видом пакування. Звичною формою пакування є полімерні (рідше — скляні) контейнери, забезпечені видовженою насадкою або іншим пристроєм для дозування. Краплі впорскують у носову порожнину шляхом здавлювання полімерного флакона, а у випадку спреїв — натисканням на розпилювальний клапан. Для сильнодіючих речовин із системною дією використовують аерозолі з дозувальним клапаном. Більш докладно про будову та принцип роботи спреїв і аерозолів йдеться в главі «Препарати, що знаходяться під тиском».

Останнім часом на фармацевтичному ринку з'явилися препарати серії «зручні краплі» — вони гарантують надійний захист від випадкового передозування, економне витрачання кожної краплі та відсутність неприємних відчуттів від надлишку рідини, що потрапляє до носа. Номенклатура доволі широка — це назальні краплі «Називін», «Санорин», «Отривін», «Мореназал» (стерильний ізотонічний розчин натуральної морської солі — для дітей раннього віку), назальні спреї «Авамис», «Грипоцитрон», «Евказолін», «Носолін» та багато інших.

До назальних лікарських засобів також відносять *назальні порошки, промивки, м'які лікарські форми, назальні палички*.

Вушні краплі, промивки і спреї являють собою розчини, емульсії або суспензії, призначені для закапування, розпилювання в слуховий отвір або для промивання вуха без появи небезпечного тиску на барабанну перетинку. Вушні краплі можуть бути введені в слуховий прохід за допомогою тампона, змоченого препаратом.

До вушних препаратів звичайно не висувають жорстких вимог щодо відповідності фізіологічним показникам рідин організму, за винятком вушних промивок, тому що епітелій зовнішнього вуха досить стійкий до подразнення. До препаратів, призначених для введення у середнє вухо, існують вимоги стерильності й ізотонічності. Деякі препарати застосовуються в теплому вигляді, тому вони мають бути термостабільними.

Вушні краплі зазвичай містять одну або більше діючих речовин у відповідному розчиннику. Вони можуть містити допоміжні речовини для регулювання ізотонічності або в'язкості, створення або стабілізації необхідного значення рН, збільшення розчинності діючих речовин або ж для додавання певних антимікробних властивостей. Препарати, що використовуються при важких травмах вуха, особливо при ураженнях барабанної перетинки чи перед хірургічними операціями мають бути стерильними (!). Як і назальні краплі, їх необхідно виготовляти у виробничих приміщеннях класу чистоти D або C, що забезпечують потрібну мікробну чистоту препаратів.

Технологія приготування вушних крапель залежить від властивостей ЛР і розчинника, вона може неістотно відрізнятися від загальних прийомів виробництва розчинів.

Вушні, як і назальні краплі, що є розчинами, звичайно контролюють за такими показниками якості: *опис; ідентифікація; прозорість; кольоровість; рН (крім неводних і олійних розчинів); супровідні домішки; об'єм вмісту контейнера; доза і однорідність дозування; мікробіологічна чистота або стерильність; кількісний вміст*. Для крапель, що є олійними (масляними) розчинами, додатково контролюють *кислотне і перекисне числа*. У краплях, які містять речовини, що забезпечують в'язкість, додатково контролюють *в'язкість*.

Вушні краплі переважно випускають у багатодозових контейнерах зі скла або відповідного полімерного матеріалу, оснащених вбудованою крапельницею. Гумова або пластикова крапельниця може бути додана до комплекту окремо. Контейнери можуть знаходитися під тиском. Багатодозовий контейнер повинен містити консервант, який проявляє достатню антимікробну дію.

Номенклатура вушних крапель і спреїв: «Рифаміцин», «Полідекс», «Отипакс», «Отинум», «Софрадекс», «Нормакс» та багато інших.

До вушних лікарських засобів також належать *вушні порошки, м'які лікарські форми, вушні тампони*.

6.6. СИРОПИ

Сиропи (*Sirupi*) — це густі, прозорі рідини, що містять речовини, які розчинені в концентрованих водних розчинах сахарози або інших цукрів, і мають залежно від складу характерний смак і запах. При необхідності до складу сиропів додають антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, ароматизатори, смакові добавки та інші допоміжні речовини.

Сиропи залежно від складу і призначення поділяють на смакові та лікарські. *Смакові сиропи* використовують винятково як засоби, що коригують смакові якості основних діючих речовин лікарських препаратів. До них належать цукровий сироп, а також усі фруктово-ягідні сиропи. Цукровий сироп інколи використовують у виробництві таблеток як клейову речовину для одержання гранулятів. Фруктово-ягідні сиропи використовують у технології дитячих лікарських форм як коригенти смаку.

Лікарські сиропи містять БАР, що надають їм певну терапевтичну цінність. Такі сиропи отримують розчиненням сахарози або інших вуглеводів у водному розчині лікарської речовини, у витяжках зі свіжої або висушеної рослинної сировини або додаванням ЛР, настоек, екстрактів до цукрового сиропу. До них належать алтейний сироп, солодковий сироп, пертусин, сиропи амброксолу, кетотифену та ін.

Для приготування сиропів використовують цукор (сахарозу) вищого очищення — рафінад, що містить не менше 99,9 % сахарози і не більше 0,4 % води. Він не повинен містити ультрамарину, який є причиною псування сиропів унаслідок появи сірководню. У деяких випадках для їх консервації додають спирт етиловий. У безводному спирті цукор не розчиняється, але за наявності води у спирті його розчинність збільшується. Температура кипіння водних розчинів цукру підвищується зі збільшенням його концентрації. В'язкість розчинів сахарози збільшується з підвищенням концентрації і зменшується з підвищенням температури. Розчини сахарози заломлюють світлові промені; показник заломлення залежить від її концентрації в розчині, що береться для кількісного визначення. Розчини сахарози не проводять електричний струм, добре розчиняють інші цукри.

Концентровані розчини сахарози мають відновлювальні властивості за рахунок утворення інвертного цукру, що дозволяє зберігати стійкість речовин, які окиснюються. Інвертний сироп одержують із цукрового сиропу шляхом інвертування (гідролізу) сахарози при нагріванні цукрового сиропу в присутності кислоти (каталізатора); у разі необхідності кислоту нейтралізують. Інвертний сироп являє собою суміш рівної кількості глюкози і фруктози; цукрово-патоковий — суміш сахарози і патоки.

Крім цього, висока концентрація цукру (близько 64 %) створює і високий осмотичний тиск у сиропі, який повністю запобігає росту і розвитку мікроорганізмів, тому сиропи стійкі при зберіганні. Однак сиропи з кон-

центрацією цукру 45 % і густиною менше 1,301 зберіганню не підлягають, хоча їх можна використовувати для отримання лікарських сиропів за умови додавання консервантів (спирту етилового, ніпагіну, ніпазолу, кислоти сорбінової та деяких інших речовин). Небажане додавання спирту як консерванту до сиропів, призначених для дітей молодшої вікової групи. Введення до сиропу густих екстрактів, які містять 25—30 % вологи, призводить до зниження концентрації цукру нижче 60 % і можливої мікробної контамінації. У такі сиропи також слід уводити антимікробні консерванти.

Для людей, які обмежують споживання вуглеводів або хворіють на цукровий діабет, сиропи готують без сахарози, на основі натрій циклома-ту, сорбіту, ксиліту та інших речовин. 70 %-вий водний розчин *D*-сорбіту зовнішнім виглядом і смаком нагадує цукровий сироп. Необхідну в'язкість у таких сиропах створюють введенням загусників (натрій альгіна-ту, метилцелюлози), а мікробну стабільність — додаванням консервантів (ніпагіну, ніпазолу тощо).

Для приготування сиропів інколи використовують порошки і гранули, які після розчинення мають відповідати вимогам, що ставляться до сиропів.

Цукровий сироп (*Sirupus sacchari*) — це прозора безбарвна або слабко-жовтого кольору, густувата рідина, солодка на смак, без запаху, нейтральної реакції, густина якої 1,308—1,315, показник заломлення дорівнює 1,451—1,454.

На фармацевтичних заводах і фабриках цукровий сироп готують у реакторах або сироповарильних котлах з паровим обігріванням, обладнаних якірною мішалкою. Для приготування 100 кг сиропу спочатку в котел засипають 64 кг цукру і змочують його невеликою кількістю води. Суміш залишають на 30 хв — за цей час цукор стає рихлим і легше розчиняється. Потім доливають воду з розрахунку 36 л на 64 кг цукру і нагрівають суміш до 60—70 °С при перемішуванні. Цукор також можна додавати частинами в підігріту воду при безперервному помішуванні. Після повного розчинення цукру сироп має закипіти два рази. Піну, що утворюється при цьому (білкові та слизові речовини), видаляють. Ознакою готовності сиропу є відсутність утворення піни.

Варять сироп недовго: нагрівання суміші для розчинення цукру триває 35—40 хв і дворазове кип'ятіння суміші — 20—25 хв. Це виключає карамелізацію цукру, яка може призвести до зміни кольору сиропу і зниження стійкості сиропів під час зберігання.

Однак серед продуктів розпаду цукрів є такі, що позитивно діють на стійкість сиропів проти кристалізації, — суміш ангідридів цукрів і продуктів реверсії (конденсації). Стійкість до зацукровування й гігроскопічності також залежить від вмісту редукуючих речовин (зокрема від наявності глюкози).

Готовий сироп проціджують крізь металеву або капронову сітку і в гарячому стані фільтрують. Використовують різні конструкції фільтрів (друк-, нутч-фільтри тощо), невеликі об'єми фільтрують крізь кілька шарів фільтр-тканини. Зберігають цукровий сироп у наповнених доверху і добре закупорених скляних флаконах у прохолодному, захищеному від світла місці.

Сиропи звичайно контролюють за такими показниками якості: *опис; ідентифікація; рН; супровідні домішки; об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів); однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси; доза і однорідність дозування; густина; в'язкість; барвники; мікробіологічна чистота; кількісне визначення.*

Зазвичай сиропи фасують у флакони з темного скла і закупорюють пластмасовою або алюмінієвою нагвинчуваною кришкою з полімерною пробкою. Докладніше про пакування сиропів йшлося в главі 2.

Розглянуті рідкі лікарські форми різноманітні за складом, властивостями, методами одержання і призначенням, але їх досі широко використовують у медичній практиці.

Екстракційні препарати

Про використання лікарських рослин як цілющих засобів відомо з глибокої давнини. Протягом багатьох віків люди застосовували різні рослини та обирали з них найбільш ефективні. Перші лікувальні засоби виготовляли у формі висушених трав або витяжок з сировини рослинного і тваринного походження, які одержували за допомогою вина, олій та жирів. З початку XIX століття більшість рослин ретельно вивчали з метою виділення активних компонентів.

Значний внесок у розвиток екстракційних препаратів зробили багато дослідників, завдяки яким з'являлися і удосконалювалися фітопрепарати, а настойки і екстракти з ЛРС (що отримали назву галенові) досі посідають гідне місце у фармакотерапії. Галенові препарати слід розглядати як специфічну групу лікарських засобів, оскільки вони не є хімічно індивідуальними речовинами,— це складні комплекси речовин. Витяжки з вмістом комплексу речовин часто діють дещо інакше, ніж окрема хімічно чиста речовина, виділена з нього. Тому і лікувальна дія галенових препаратів обумовлена усім комплексом БАР, що містяться в них, підсилюючи, послаблюючи або видозмінюючи дію основних речовин.

Наприкінці XIX століття з'явилися нові фітопрепарати, названі новогаленовими, що являють собою витяжки з лікарських рослин, повністю або частково звільнені від супутніх речовин, тому вони отримали ще назву *максимально очищених препаратів* (МОП). Це також сумарні препарати, але з вузьким спектром дії на організм, завдяки чому і мають свої особливості. Глибоке очищення витяжок підвищує їх стабільність, усуває побічну дію супутніх речовин (смола, танінів та ін.), дозволяє використовувати їх для ін'єкційного застосування. Шляхом виділення із сумарних МОП окремих біологічно активних компонентів отримують *препарати індивідуальних речовин*.

Таким чином, екстракційні препарати з лікарської рослинної сировини за складом можна розподілити на три групи:

- 1) *сумарні (галенові) препарати*;
- 2) *сумарні максимально очищені препарати (новогаленові)*;
- 3) *препарати індивідуальних речовин*.

Останнім часом деякі автори виділяють ще одну групу препаратів — *комбіновані* (комплексні), що містять поряд із БАР, які отримані з рослин, інші ЛР різної хімічної природи (вітаміни, мікроелементи, гормони тощо).

Сьогодні фітохімічні субстанції, які отримують методом екстрагування, включають до складу практично всіх лікарських форм: таблеток,

ін'єкційних розчинів, мазей, супозиторіїв, олійних і спиртових розчинів, сиропів тощо.

Виробництво фітопрепаратів здійснюється у спеціалізованих цехах фармацевтичних підприємств, в умовах аптек виготовляють лише водні витяжки (настої та відвари) з ЛРС. Специфіка фітовиробництва залежить від сировини, природи активних компонентів, присутності супутніх речовин, близьких за природою і фізичними властивостями до БАР і які перебувають з ними в певному хімічному або фізичному зв'язку. Ці чинники зумовлюють вибір технології їх одержання.

Фітопрепарати отримують зі *свіжих рослин* (натуральні і згущені соки й витяжки) і висушеної сировини (настойки, екстракти, максимально очищені препарати та індивідуальні речовини). ЛРС представлена різними частинами рослин: це трава, листя, корені й кореневища, квітки, суцвіття, плоди, насіння, кора і т. ін.

Оснóву виробництва екстракційних препаратів становить процес екстрагування сировини, який визначається законами масопередачі. Вирізняють екстрагування в системі *«тверде тіло — рідина»* і в системі *«рідина — рідина»*, або рідинну екстракцію.

Найширше у фармацевтичному виробництві застосовують екстрагування в системі *«тверде тіло — рідина»*, де твердим тілом є лікарська рослинна сировина або сировина тваринного походження, а рідиною — екстрагент. Рідинна екстракція потрібна для очищення витяжок у виробництві максимально очищених препаратів і для виділення препаратів індивідуальних речовин.

7.1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ЕКСТРАГУВАННЯ

У фармацевтичному виробництві значну кількість лікарських препаратів одержують за допомогою процесу екстракції БАР з рослинної, тваринної або мікробіологічної сировини, що має клітинну структуру. У загальних рисах будова клітин рослин, тварин і мікроорганізмів має багато спільного, проте є і відмінності, які визначають різні технологічні підходи до екстрагування речовин, що знаходяться в клітині.

Усі клітини складаються із цитоплазми, в якій знаходяться органоїди (мітохондрії, ядро, ядерце, лізосоми, ендоплазматичний ретикул, комплекс Гольджі та ін.). Органоїди клітини відокремлені від цитоплазми мембранами завтовшки близько 7,5 нм, які мають тришарову або мозаїчну структуру. Цитоплазма є колоїдною системою, в якій дисперсійним середовищем є вода, а дисперсною фазою — білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди і вуглеводи. Цитоплазма зі своїми структурами утворює живу частину клітини — протопласт, який оточений клітинною оболонкою.

У рослинних клітинах клітинна оболонка — це щільна, пружна, багатшарова целюлозна оболонка, яка оточує і захищає клітинну мембрану.

Тваринні клітини мають тонку еластичну оболонку, що складається з полісахаридів і глікопротеїдів. Окрім захисно-механічної функції, оболонка має фільтраційні та іонообмінні властивості за рахунок існування клітинних отворів, діаметр яких коливається від 0,35 до 0,8 нм. Отвори мають структуру довгого звивистого каналця. Мембрани беруть участь у регуляції біохімічних процесів клітини, збільшуючи або зменшуючи проникність. Ступінь проникності рослинної клітини визначається станом оболонки, клітинних мембран, цитоплазми і так далі. Великий опір перенесенню речовин чинять мембрани, що оточують цитоплазму, і органоїди, які знаходяться в ній. Якщо білкові сполуки цих мембран денатурувати, то основний опір масоперенесенню здійснюватиме лише оболонка клітини.

Процес виділення БАР із сировини з клітинною структурою покладено в основу технології виробництва багатьох препаратів і лікарських форм, таких як настойки, екстракти, соки, а також гормони, ферменти, антибіотики тощо.

Значний внесок до теорії і практики екстрагування лікарської сировини зробили В. С. Батюк, М. І. Борисов, М. Ф. Комісаренко, В. М. Ковальов, В. І. Литвиненко, І. Ф. Макаревич, Н. П. Максютіна, І. О. Муравйов, А. Г. Натрадзе, В. Д. Пономарьов, А. П. Прокопенко, В. Т. Чернобай і багато інших.

7.1.1. Особливості екстрагування рослинної сировини з клітинною структурою

Особливості екстрагування БАР з матеріалів із клітинною структурою пов'язані з тим, що на шляху до речовин, що містяться в клітині, знаходиться клітинна стінка, будова і фізіологічний стан якої може бути різним. Жива рослинна клітина має пристінний шар протоплазми певної товщини, щільно притиснутий до оболонки. Цей шар протоплазми накладає особливий відбиток на властивості клітинної стінки як перегородки, що відділяє клітинний сік усередині клітини від рідини поза клітиною. Доки протоплазма жива, клітинна стінка є напівпроникною перегородкою, яка не пропускає назовні речовини, розчинені в клітинному соку. У цьому випадку можливо лише проникнення екстрагента всередину клітини за рахунок явища осмосу.

Абсолютно інакше поводить себе висушена (мертва) клітина. Унаслідок плазмолізу і загибелі протоплазми клітинна стінка втрачає характер напівпроникної перегородки. Вона починає пропускати речовини в обидва боки (явище діалізу), тобто клітинна оболонка набуває властивостей пористої перегородки, крізь яку можуть дифундувати БАР, молекули яких не перевищують розміру отворів.

Нині переважну більшість екстракційних препаратів отримують з висушеної рослинної сировини, тобто зневодненої **шляхом природного або теплового висушування**. Під час висушування свіжі рослини втрачають воду. Протоплазма зморщується і перетворюється на відносно не-

велику грудку, клітинний сік переходить у сухий залишок, а внутрішня частина клітини звичайно заповнюється повітрям. БАР у висушеній сировині знаходяться у вигляді сухих конгломератів у порожнині клітини або адсорбовані на її стінках.

Останнім часом для висушування рослинної сировини застосовується **технологія мікрохвильового зневоднення**, яка ґрунтується на дії інтенсивного електромагнітного поля надвисоких частот (НВЧ) на продукт. Основна відмінність мікрохвильового зневоднення від традиційних способів висушування полягає в об'ємності нагріву. Тепло проникає в сировину не з поверхні, а утворюється всередині самого матеріалу і розподіляється по всьому його об'єму. За рахунок цього відбувається видалення вологи, висушування сировини і одночасно — вирівнювання вологості у всьому об'ємі продукту. Обробка рослинного матеріалу методом НВЧ-висушування дозволяє отримувати високоякісний продукт за короткий час без втрачання тепла.

Серед новітніх методів слід назвати інфрачервоне і акустичне сушіння. **Інфрачервоне сушіння** з використанням інфрачервоного випромінювання дає можливість здійснювати процес у великих об'ємах з високою швидкістю (тривалість — від 30 до 200 хв, залежно від виду матеріалу).

Акустичне сушіння, побудоване на дії інтенсивних ультразвукових хвиль на матеріал, підходить для висушування сировини з будь-яким вихідним вологовмістом і характеризується високим ступенем збереження БАР у висушеному матеріалі.

Витяжки, отримані з висушеної лікарської сировини, за якісним і кількісним складом БАР не завжди рівноцінні свіжозібраним рослинам. Дослідження багатьох вчених показують, що під час заготівлі, висушування і зберігання протягом року вміст біологічно активних речовин зменшується в кілька разів. Особливістю препаратів зі свіжих рослин є те, що в них міститься весь комплекс БАР, що входять до складу сировини в найбільш природному їх стані. Тому доцільно одержувати препарати зі свіжих рослин шляхом пресування або екстрагування сировини. Витяжки речовин зі свіжих рослин методом екстрагування сировини отримують у разі, якщо сировина малосоковита і пресування виявляється недостатньо ефективним. У таких випадках необхідною умовою є тонке подрібнення сировини, оскільки жива клітина перебуває в стані тургору і клітинна стінка не пропускає назовні БАР.

Отримуючи препарати зі свіжих рослин, клітини можна зневоднювати спиртом етиловим високої концентрації, який дуже гігроскопічний і при зіткненні з рослинною клітиною зневоднює її, викликаючи сильний плазмоліз. Убивання клітин сировини тваринного походження досягається тими ж способами: висушуванням або зневодненням органічними розчинниками (спиртом і ацетоном).

При одержанні препаратів зі свіжої рослинної і тваринної сировини, клітини якої не зневоднені, скоріше має місце *вимивання клітинного соку* із зруйнованих клітин і відкритих отворів, ніж процес екстрагування.

Обираючи технологію екстрагування БАР, необхідно також враховувати місце знаходження їх у клітині, хімічну будову, властивості й концентрацію діючих речовин тощо.

У матеріалі, що екстрагується, є найрізноманітніші хімічні сполуки, багато з яких чинять на організм людини лікувальну дію. Такі сполуки прийнято називати *лікарськими речовинами, або БАР*. Разом з ними екстрагуються й інші речовини, які не виявляють фармакологічного ефекту, а інколи навіть викликають небажану побічну дію та впливають на стабільність БАР. Ці речовини називаються *баластними*. Є й такі, що не мають власної фармакотерапевтичної дії, але сприяють розчиненню та екстрагуванню БАР, потенціюють активність і стабільність лікарських речовин. Такі речовини називають *супутніми*.

Основною метою виробництва екстракційних препаратів є максимальне добування БАР з клітини при мінімальному вмісті в екстракті баластних речовин, що досягається шляхом вивчення теоретичних основ процесу екстрагування і, як наслідок, правильним вибором методу екстрагування та очищення отриманої витяжки.

Екстрагування лікарської сировини — складний масообмінний процес, який визначається основними законами масопередачі, складається з кількох окремих процесів, що тісно переплітаються між собою: *дифузії; осмосу; діалізу; розчинення; десорбції речовин*.

Екстрагування речовин з твердих матеріалів є процесом розділення твердого тіла на розчинну і нерозчинну частини за допомогою екстрагента. На відміну від процесу розчинення, коли перехід речовини в розчин відбувається повністю, при екстрагуванні він здійснюється частково, утворюючи дві фази: розчин речовин у сировині і розчин екстрактних речовин в екстрагенті, що омиває сировину. Перехід речовин з однієї фази в іншу здійснюється до того часу, поки вони мають різницю в концентрації, що є *рушійною силою процесу екстрагування*. Граничним станом масообміну є досягнення рівноваги системи, вирівнювання швидкості переходу речовин з однієї фази в іншу. Швидкість масопередачі пропорційна рушійній силі процесу, а перенесення речовин в екстрагент здійснюється молекулярною і конвективною дифузією.

Молекулярна дифузія — це процес перенесення розподілюваної речовини (БАР) за рахунок хаотичного руху самих молекул у нерухомому середовищі. Вона характеризується коефіцієнтом молекулярної дифузії D , який виводять з рівняння Ейнштейна:

$$D = \frac{RT}{N_0} \cdot \frac{1}{6\pi\eta r} = \frac{kT}{\pi\eta r}, \quad (7.1)$$

де R — універсальна газова стала, 8,32 Дж/(град•моль); T — температура абсолютна, К; N_0 — число Авогадро ($6,06 \cdot 10^{23}$); η — в'язкість розчину, Н•с/м²; r — радіус дифундуючих частинок, м; $k = R/N_0$ — стала Больцмана.

Коефіцієнт молекулярної дифузії характеризує здатність даної речовини проникати внаслідок дифузії в нерухоме середовище і, як видно з рівняння (7.1), зростає з підвищенням температури і зменшується зі збільшенням в'язкості середовища та розміру дифундуючих частинок речовини. Отже, чим менший радіус дифундуючих частинок, тим швидше відбувається дифузія. Так, розчинам білків, слизів, пектинів та інших, що мають великі молекули, властиві дуже низькі коефіцієнти дифузії. Речовини з малими розмірами молекул (якими частіше бувають БАР) дифундують набагато швидше.

Конвективна дифузія. Характеризується коефіцієнтом конвективної дифузії β . Він показує, яка кількість речовини передається через 1 м^2 поверхні фазового контакту в середовище протягом 1 с при різниці концентрації між шарами, рівній одиниці. Коефіцієнт конвективної дифузії визначається дослідним шляхом і залежить від гідродинамічних умов проведення процесу.

Конвективна дифузія може бути *вільною* (природною) і *примусовою*. Вільна дифузія відбувається за рахунок різниці густини екстрагента і розчину, зміни температури, гідростатичного стовпа рідини. Примусова конвективна — виникає при перемішуванні системи мішалками, насосами, вібрацією тощо. Швидкість конвективної дифузії в 10^{12} разів вища за молекулярну, тому вона становить великий практичний інтерес, оскільки сприяє інтенсифікації процесу масообміну.

7.1.2. Стадії процесу екстрагування

Процес екстрагування висушеної рослинної сировини починається з проникнення екстрагента в матеріал, змочування речовин, що знаходяться всередині клітин, потім їх розчинення і десорбції, далі дифузією крізь отвори клітинної оболонки, а закінчується масопереносом речовин від поверхні матеріалу до розчину.

Проникнення екстрагента всередину рослинного матеріалу відбувається по макро- і мікротріщинах, по міжклітинних ходах, отворах, численних капілярах, заповнюючи клітини та інші порожнечі в сировині. Таке проникнення екстрагента має назву ендосмос, тобто рух крізь пористу перегородку. Оболонки клітин мають дифільні властивості, з переважанням гідрофільності. Процес проникнення екстрагента в клітину визначається мірою гідрофільності матеріалу, природою екстрагента, чисельністю і розміром отворів у клітинній стінці. Чим більша спорідненість екстрагента з матеріалом, тим швидше він змочує стінки капілярів, проникаючи в сировину, — до врівноваження сил капілярного підйому і сили тяжіння гідростатичного стовпа рідини (екстрагента) в капілярі. Проникненню екстрагента в капіляри заважає повітря, що знаходиться в них. Для інтенсифікації процесу використовують попереднє вакуумування сировини,

подачу екстрагента під підвищеним тиском або заміну повітря в порах на легкорозчинний газ.

Процес змочування речовин тісно пов'язаний з проникненням екстрагента в сировину і також залежить від їх спорідненості. Для полегшення змочування висушеного вмісту клітин інколи рекомендується додати ПАР в концентрації 0,01—0,1 %, що забезпечує зниження поверхневого натягу на межі розділення фаз.

Після проникнення до клітин екстрагент взаємодіє з речовинами, що знаходяться в них: розчинні в екстрагенті речовини розчиняються; ВМС, що необмежено набрякають,— набрякають і пептизуються (десорбція і розчинення); ВМС, що обмежено набрякають,— набрякають, утворюючи при цьому гелі. Усередині клітин утворюється концентрований розчин розчинених в екстрагенті речовин. Далі відбувається молекулярне перенесення розчинених речовин. Розчинені речовини спочатку переносяться в екстрагент, що знаходиться в міжклітинному просторі, потім — в екстрагент, який заповнює мікро- і макротріщини, і далі — на поверхню шматочків матеріалу та в екстрагент, що омиває сировину.

У процесі екстрагування відбувається масоперенесення, що характеризується переходом однієї або кількох речовин з однієї фази (сировини) в іншу (екстрагент). Перенесення речовин із сировини з клітинною структурою в екстрагент — це складний процес, в якому можна виділити три основні стадії:

- 1) «внутрішня дифузія», що включає всі явища перенесення речовин усередині частинок сировини;
- 2) перенесення речовини в межах безпосередньо прилеглого дифузійного шару (перенесення речовин здійснюється за законом вільної дифузії);
- 3) перенесення речовини рухомим екстрагентом (конвективна дифузія).

Масопередача розчинених у клітинному соку речовин крізь отвори клітинних стінок у міжклітинні простори має свої особливості. Насамперед, наявність пористої перегородки, міжклітинного простору і клітинних ходів знижує швидкість дифузії. Далі, крізь отвори перегородки можуть пройти лише ті речовини, розміри яких не перевищують розміру отворів. Кількість шарів клітинних мембран, кількість і діаметр отворів не бувають постійними, а коливаються в широких межах у різних видів сировини. Нарешті, є ще одна істотна особливість — явище десорбції, яке спостерігається в клітині після проникнення до неї екстрагента. Оскільки речовини всередині клітини зв'язані силами тяжіння, то необхідне, перш за все, подолання цих адсорбційних сил.

Механізм дифузії крізь клітинну мембрану, за теорією рівноважної сорбції такий: молекули речовин сорбуються на мембрані, дифундують

крізь неї і десорбуються з іншого її боку. При цьому швидкість дифузії речовини крізь мембрану лімітується градієнтом концентрації і характеристикою самої мембрани. Після виносу речовин з клітини їх дифузія фактично стає молекулярною дифузією, але обмеженою вузькими просвітами отворів і довжиною ходів капілярів. Крім того, додатковий опір виникає через зіткнення частинок зі стінками отворів.

Сумарний процес перенесення речовини з частинок матеріалу в екстрагент виражається основним рівнянням масопередачі:

$$S = K \cdot F \cdot \Delta C \cdot \tau, \quad (7.2)$$

де S — кількість речовини, що продифундувала, кг; K — коефіцієнт масопередачі, м²/с, F — поверхня розділення фаз, м²; ΔC — різниця концентрації речовини, кг/м³; τ — час дифузії, с.

Процес екстрагування залежить від **багатьох чинників**, найважливіші з яких: гідродинамічні умови, поверхня розділення фаз, різниця концентрацій, тривалість процесу і метод екстракції, в'язкість екстрагента, температура. Крім того, на повноту і швидкість екстрагування впливають: додавання ПАР, характер завантаження сировини, вибір екстрагента, пористість і порозність сировини, коефіцієнт вимивання, дія вібрацій, пульсацій, електроімпульсний розряд у рідкому середовищі, здрібнення і деформація сировини в екстрагенті.

Знання теоретичних основ екстракції дає можливість технологів правильно вести цей виробничий процес і тим самим забезпечувати якнайповніше і в найкоротший термін витягання БАР.

7.2. ВИМОГИ ДО ЕКСТРАГЕНТІВ

Екстрагент у процесі екстракції відіграє особливо важливу роль. Він має бути здатний проникати крізь стінки клітин, вибірково розчиняти всередині клітин «потрібні» лікарські речовини, після чого розчиненим речовинам разом з екстрагентом необхідно пройти крізь різні оболонки і вийти за межі рослинного матеріалу. При неправильному виборі екстрагента замість БАР можна отримати інші сполуки.

Для забезпечення повноти екстракції діючих речовин і максимальної швидкості екстрагування до екстрагента висувають цілу низку вимог:

- селективність (вибіркова розчинність), тобто максимально розчиняти БАР і мінімально — баластні речовини;

- хімічна і фармакологічна індиферентність, тобто він не повинен хімічно реагувати з БАР і змінювати їх фармакологічні властивості;
- мінімальна токсичність, тобто екстрагент має бути фармакологічно індиферентним (якщо він має незначну токсичність, то його повністю видаляють з отриманої витяжки);
- здатність перешкоджати розвитку мікрофлори у витяжці;
- висока змочувальна здатність, що забезпечує добре проникнення його крізь отвори матеріалу і стінки клітин;
- леткість (бажано з низькою температурою кипіння і здатністю до регенерування);
- невисока вартість, доступність;
- безпека застосування (з мінімальною пожежо- і вибухонебезпечністю).

Із двох рівноцінних екстрагентів обирають менш пожежонебезпечний, доступний за ціною, менш токсичний і т. д. Якщо ж екстрагент не відповідає вказаним вимогам, то застосовують суміші, наприклад підкислену воду, спирт з водою, етер зі спиртом, спирт із хлороформом тощо.

Вода (H_2O) — один з найбільш прийнятних екстрагентів, що має ряд переваг: добре проникає крізь клітинні оболонки, не просочені гідрофобними речовинами; розчиняє і витягує багато речовин краще за інші рідини; фармакологічно індиферентна; легко досягає необхідної хімічної чистоти; не горить, вибухобезпечна; доступна за вартістю.

Проте як екстрагент має і ряд негативних сторін: не розчиняє і не витягує гідрофобні речовини; не має антисептичних властивостей, внаслідок чого у водних витяжках можуть розвиватися мікроорганізми, здатні спричиняти псування отриманої витяжки; у присутності води відбувається гідролітичне розщеплення багатьох речовин, особливо при високій температурі; у водному середовищі ферменти можуть розщеплювати деякі БАР і т. д.

Етанол ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) — безбарвна прозора легкорухлива рідина з характерним запахом і пекучим смаком. Гігроскопічний, змішується з водою, а також з етером і хлороформом у будь-яких співвідношеннях. Густина спирту-ректифікату 0,808—0,812, абсолютного — 0,789 г/см³ (при 20 °С). Температура кипіння безводного спирту 78,39 °С. Легко займається, горючий, температура спалаху 13 °С. Більш повну характеристику та методи одержання етанолу наведено в главі 6.

Спирт як екстрагент є добрим розчинником багатьох сполук, які не витягуються водою (жирів, алкалоїдів, хлорофілу, глікозидів, олій ефірних, смол тощо); має антисептичні властивості (у спирто-водних розчинах з концентрацією понад 20 % не розвиваються мікроорганізми і гриби); чим вища концентрація спирту, тим менша можливість гідролітичного розщеплювання речовин; спирт інактивує ферменти; досить леткий, тому спиртові витяжки легко згущуються і висушуються до порошкоподібних

речовин, для збереження термолабільних речовин випарювання і сушіння проводяться під вакуумом.

До найбільш використовуваних екстрагентів належать: *ацетон, етиловий етер, хлороформ, дихлоретан, метиленхлорид, метанол, олії рослинні* тощо.

Перспективними для екстрагування є запропоновані останнім часом *зріджені гази: карбон діоксид, пропан, бутан, рідкий амоніак, азот, хладони (хлорофторопохідні вуглеводнів)* і т. ін. Зріджений карбон діоксид добре витягує ефірні, жирні олії та інші гідрофобні речовини. Гідрофільні речовини добре екстрагуються зрідженими газами з високою діелектричною проникністю (амоніак, метиленхлорид, метиленоксид та ін.). Екстрагування зрідженими газами проводиться під тиском, зі зняттям якого екстрагент випаровується, а екстраговані речовини залишаються в чистому вигляді.

Численними дослідженнями, проведеними в ДНЦЛЗ (м. Харків), доведено, що досить перспективними екстрагентами є хладони — зріджені гази хлорофторопохідних вуглеводнів ряду метану, етану, пропану і бутану. За нормальних умов це гази, а при надлишковому тиску вони є безбарвними легкорухливими рідинами, в'язкість яких значно менша за в'язкість органічних розчинників. Хладони не токсичні, хімічно індиферентні до БАР і конструкційних матеріалів апаратів, не утворюють вибухонебезпечних сумішей з повітрям, пожежобезпечні. Хладони витягують ефірні і жирні олії, токоферолі, стерини, каротиноїди, терпеноїди, похідні кумаринів, хлорофіли, алкалоїди та інші природні речовини. Також встановлено, що хладони не витягують водорозчинні речовини (полісахариди, білки, фенольні сполуки тощо), тому шрот після обробки хладонами доцільно використовувати для екстракції полярними розчинниками.

Останнім часом все більшого значення в екстрагуванні БАР з рослинної сировини набуває зріджений карбон діоксид (CO_2). Його в'язкість у 14 разів менша за воду, у п'ять разів — за спирт етиловий. Температура кипіння лежить у межах від $-55,6$ до $+31$ °С.

Застосування CO_2 як екстрагента має багато переваг: фізіологічно не викликає занепокоєння (він є в напоях, що містять вуглекислоту, і у ряді випадків є кінцевим продуктом обміну речовин організму людини); стерильний і бактеріостатичний; не горючий і не є вибуховою речовиною, тому в технологічному циклі немає необхідності в спеціальних пристроях проти спалаху і вибуху; безпечний для навколишнього середовища, він не дає стічних вод і відпрацьованих розчинників, тим самим виключаючи звичайні додаткові витрати; для виробничих цілей його можна отримати у великих кількостях, запаси його в зрідженій формі є показником рівня техніки; у хімічному відношенні проявляє повну індиферентність по відношенню до сировини, діючих речовин, матеріалів апаратури.

Якщо створити умови, за яких параметри тиску і температури перевищуватимуть параметри так званої критичної точки, то газ при цьому переходить у стан надкритичного. *Надкритичний* газ має характеристику більш швидкого масового пересування порівняно з традиційними рідкими органічними розчинниками. Незважаючи на дещо меншу густину порівняно з рідиною, динамічна в'язкість стиснених газів відповідає швидше значенням нормального газоподібного стану. Коефіцієнт дифузії надкритичного газу більш як удесятеро вищий, ніж у рідини.

Отже, надкритичний газ може принципово краще за традиційний екстрагент проникати в матеріал, що екстрагується, поглинати і транспортувати речовини, які розчиняються. Застосування вуглекислого газу дозволяє повністю і в м'якому режимі відділяти його від екстракту і матеріалу, на відміну від традиційних екстрагентів, виведення яких не завжди виявляється повним. Споживання енергії для регенерації екстрагента в багатьох випадках менше, ніж у традиційній екстракції. А надлишковий тиск у системі запобігає проникненню кисню під час екстракції, що не допускає процесів окиснення. Надкритичні газу мають високу екстрагуювальну здатність і за відповідних умов достатню селективність; проста зміна параметрів тиску і температури (як під час екстракції, так і в процесі відділення) дозволяє регулювати концентрацію речовин в екстракті. А можливість застосування в процесі екстракції модифікатора дозволяє значно збільшити розчинювальну здатність при збереженні, а в деяких випадках — і збільшенні селективності.

7.3. МЕТОДИ ЕКСТРАГУВАННЯ

7.3.1. Класифікація методів екстрагування

Усі існуючі способи екстрагування за характером перебігу процесу класифікують на *статичні* і *динамічні*. У статичних методах сировину періодично заливають екстрагентом і настоюють певний час. У динамічних — передбачається безперервна зміна екстрагента або сировини та екстрагента.

За періодичністю процесу виділяють *періодичні* — коли подача сировини (екстрагента і рослинного матеріалу) в екстракційні апарати здійснюється періодично і *безперервні* (з безперервною подачею сировини).

За досягненням стану рівноваги — *рівноважні* та *нерівноважні*.

За кількістю ступенів рівноваги розрізняють *одноступінчаті* та *багатоступінчаті* методи.

За напрямом потоку екстрагента і сировини — *прямотечійні* (екстрагент і матеріал в одному потоці) і *протитечіїні* (активний рух назустріч один до одного екстрагента і рослинного матеріалу).

За закінченістю циклу — *із закінченим та незакінченим циклом*.

За розподіленням сировини — *з рівним розподіленням ЛРС і нерівним розподіленням*.

За швидкістю процесу екстрагування сировини — *швидкоплинні та повільноплинні* методи.

Вибір методу екстрагування диктується ефективністю виробництва і залежить від властивостей екстрагенту і рослинного матеріалу.

7.3.2. Мацерація і ремацерація

Метод **мацерації** (від лат. *maceratio* — вимочування), або **настоювання**, раніше був дуже поширений. Зараз мацерація в її «класичному» варіанті не відповідає вимогам інтенсифікації виробництва і використовується лише в окремих випадках.

Мацерація. Подрібнену сировину з розрахованою кількістю екстрагенту завантажують у мацераційний бак і настоюють при температурі 15—20 °С, періодично перемішуючи. Якщо спеціально не обумовлені терміни, то настоювання проводять 7 діб. У наш час настоювання для кожного виду сировини встановлюють вивченням кінетики екстрагування. Після настоювання витяжку зливають, залишок віджимають. Відпрацьовану сировину (шрот) промивають невеликою кількістю екстрагенту, знову віджимають і додають витяжку — до тієї, що злита раніше, після чого всю витяжку відстоюють і доводять екстрагентом до необхідного об'єму.

Перевага цього способу полягає у його простоті. Вадами виступають неповнота екстракції діючих речовин, надмірна тривалість процесу, високий вміст баластних речовин у витяжках (ВМС, пектини, слизи, білки і т. ін.), трудомісткість (подвійне пресування і промивання шроту).

Цей метод малоефективний. Зараз розроблені і впроваджуються нові форми мацерації з максимальною динамізацією всіх видів дифузії. З метою інтенсифікації екстрагування матеріалу процес проводять з використанням ремацерації (ступінчатого настоювання), мацерації з примусовою циркуляцією екстрагенту, відцентрової екстракції в мацераційних баках (центрифугах), що обертаються, та ін. Значне прискорення вільної дифузії в екстрагенті, який омиває сировину, досягається застосуванням вібрації та пульсації суміші здрібненої сировини і екстрагенту.

Ремацерація, або дробна мацерація. У цьому способі загальну кількість екстрагенту ділять на 2—4 частини і послідовно настоюють сировину з першою частиною екстрагенту, потім з другою, третьою і четвертою, щоразу зливаючи витяжку. Час настоювання залежить від властивостей рослинного матеріалу. У процесі настоювання рослинний матеріал набухає і поглинає від однієї до трьох частин екстрагенту, тому використовують незначний надлишок екстрагенту. Рекомендовано застосування екстракторів-пресів для примусового видалення витяжки із сировини. Таке

проведення процесу екстрагування дозволяє за короткий час повніше виснажити сировину, оскільки постійно створюється висока різниця концентрацій у сировині та екстрагенті.

Мацерація з примусовою циркуляцією екстрагента. Проводиться в мацераційному баку 1 (рис. 7.1) з перфорованим дном 3, на яке укладають фільтрувальний матеріал 2 і ЛРС. Екстрагент за допомогою насоса 4 прокачується крізь сировину до досягнення рівноважної концентрації. При цьому час настоювання скорочується в кілька разів. Примусовою циркуляцією екстрагента проводять також дробну мацерацію. У цьому випадку досягається більш повне виснаження сировини при таких же витратах екстрагента.

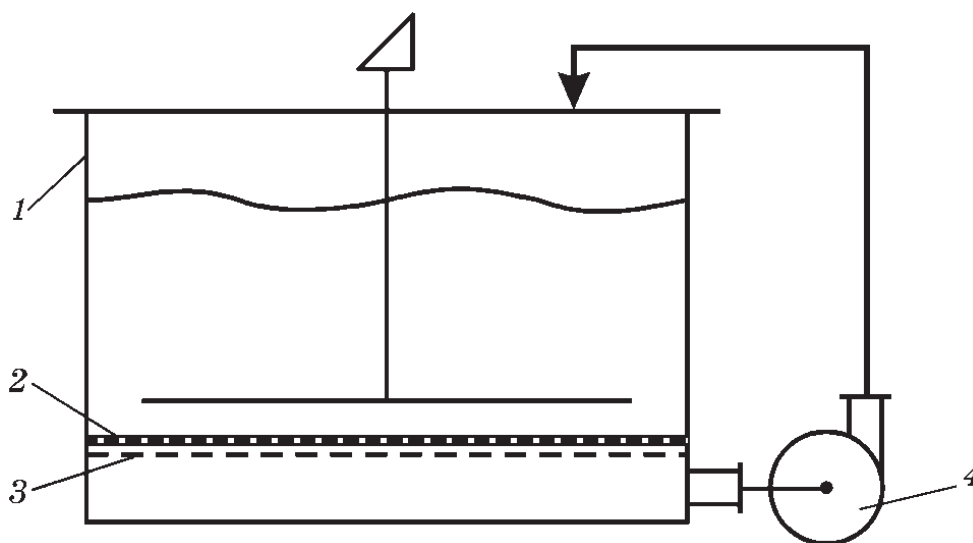


Рис. 7.1. Схема мацераційного бака з циркуляцією екстрагента

Серед інших способів інтенсифікації мацерації слід назвати: екстракцію з одночасним *подрібненням сировини в середовищі екстрагента* за допомогою швидкохідних мішалок, роторно-пульсаційного апарата (РПА); ремацерацію, що супроводжується *пресуванням сировини на гідравлічних пресах або вальцях*. У останньому випадку процес повторюється до досягнення рівноважних концентрацій. Метод дозволяє скоротити втрати діючих речовин і екстрагента, оскільки в шроті залишається невеликий об'єм витяжки, а в готовій витяжці міститься висока кількість екстрактивних речовин.

7.3.3. Перколяція

Перколяція (від лат. *percolatio* — проціджування крізь), тобто проціджування екстрагента крізь рослинний матеріал з метою витягання розчинних в екстрагенті речовин. Процес проводиться в резервуарах різної конструкції, які називають перколяторами-екстракторами. Вони можуть бути циліндрової (рис. 7.2, а) або конічної (рис. 7.2, б) форми, з паровою оболонкою (рис. 7.2, в) або без неї, можуть перевертатися або саморозван-

тажуватися. Виготовляють їх з неіржавіючої сталі, алюмінію, лудженої міді та інших матеріалів. У нижній частині перколятора є перфорована сітка 2, на яку поміщають фільтрувальний матеріал 1 (мішковину, полотно тощо), і завантажують сировину. Циліндрові перколятори зручні під час вивантаження сировини, конічні — забезпечують рівномірне екстрагування.

Метод перколяції включає три стадії, які відбуваються послідовно одна за одною: *замочування сировини, настоювання, власне перколяція*.

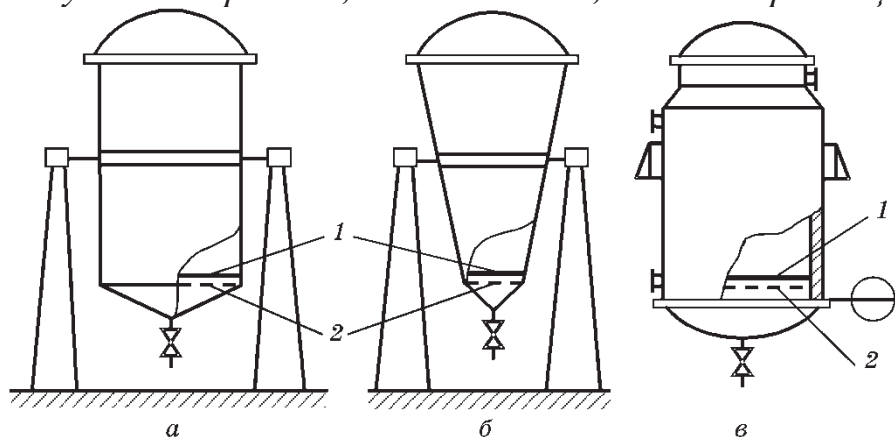


Рис. 7.2. Схема перколяторів-екстракторів

Замочування сировини (набухання) проводять поза перколятором. Частіше для цього використовують мацераційні баки або інші посудини, з яких зручно вивантажувати замочену сировину. Для замочування використовують від 50 до 100 % екстрагенту відносно маси сировини. Після перемішування сировину залишають на 4—5 год у закритій посудині. За цей час екстрагент проникає між частинками рослинного матеріалу і всередину клітин, сировина набухає і збільшується в об'ємі. Водночас починається розчинення речовин всередині клітини.

У виробничих умовах замочування іноді поєднують з настоюванням, але, якщо сировина здатна сильно набухати, стадію замочування обов'язково проводять в окремій посудині, оскільки внаслідок великого збільшення об'єму в перколяторі вона може сильно спресуватися і взагалі не пропустити екстрагент.

Настоювання — друга стадія процесу перколяції. Набухлий матеріал завантажують у перколятор на перфороване дно з оптимальною щільністю, аби в сировині залишалося якомога менше повітря. Щільність укладання сировини має певне значення, оскільки оптимальне ущільнення сприятиме екстрагуванню, однак може виникати поперечна нерівномірність руху екстрагенту, що в результаті уповільнить процес екстракції. Якщо сировина здатна легко злежуватися, її укладають шарами, перекладаючи спеціальними ситоподібними прокладками. Зверху накривають фільтрувальним матеріалом, притискають перфорованим диском і заливають екстрагентом так, щоб максимально витіснити повітря. Можна за-

вантажувати матеріал у мішок з фільтрувального матеріалу, який заповнює всю місткість перколятора. У верхній частині мішок зав'язують і кладуть гніт. Сировину заливають екстрагентом до утворення «дзеркала» — шару, висота якого над сировиною має бути приблизно 30—40 мм, і проводять настоювання протягом 24 год (для сировини, що легко екстрагується) або 48 год (для сировини, що важко екстрагується). За цей час буде досягнуто рівноважної концентрації. Для деяких видів сировини час настоювання може бути скорочений.

Власне перколяція — безперервне проходження екстрагента крізь шар сировини та збирання перколяту. При цьому зливання перколяту і одночасну подачу зверху екстрагента проводять зі швидкістю, що не перевищує $1/24$ або $1/48$ робочої місткості перколятора за 1 год. Насичена витяжка витісняється з рослинного матеріалу струменем свіжого екстрагента і створюється різниця концентрацій речовин, що екстрагуються, у сировині і екстрагенті. Швидкість перколяції має бути такою, щоб встигла відбутися дифузія екстрагованих речовин у витяжку.

Етапи перколяції під час одержання екстрактів нічим не відрізняються від перколяції у виробництві настоек. Відмінність полягає лише в збиранні готових витяжок. При приготуванні настоек перколяцію закінчують одержанням п'яти або десяти об'ємів (залежно від властивостей сировини) витяжки по відношенню до маси завантаженої сировини. Для рідких екстрактів витяжку розділяють на дві порції. Першу порцію в кількості 85 % від маси сировини збирають в окрему посудину. Потім продовжують перколювання в іншу посудину, до повного виснаження сировини. При цьому отримують у 5—8 разів (відносно маси завантаженої в перколятор сировини) більше слабкої витяжки, яку називають «відпуском». Цей «відпуск» упарюють під вакуумом при температурі 50—60 °C до 15 % щодо маси сировини, завантаженої в перколятор. Після охолодження цей згущений залишок змішують з першою порцією одержаного продукту і отримують витяжку в співвідношенні 1:1.

7.3.4. Реперколяція

Реперколяція, тобто *повторна (багаторазова) перколяція*, дозволяє максимально використати розчинювальну здатність екстрагента і отримати концентровані витяжки при повному виснаженні сировини. У всіх випадках процес проводять у кількох перколяторах (від 3 до 10), які працюють у взаємозв'язку — так званій батареї перколяторів. Чим важче екстрагується сировина, тим більша кількість перколяторів входить до батареї. У батареї зливання готового продукту проводять з «головного» перколятора, в якому завжди свіжа сировина, а свіжий екстрагент подають у «хвостовий» перколятор, де найбільш виснажена сировина. Витяжкою з «хвостового» перколятора обробляють сировину в попередньому перколяторі, і так по всій батареї — у наступних перколяторах сировина екстрагується витяжками, які отримані з попередніх. Таким чином, від першого

до останнього перколятора в батареї здійснюється протитечійний рух екстрагента. У міру виснаження сировини змінюється положення «головного» і «хвостового» перколяторів.

Існують різні варіанти реперколяції: з розподілом сировини на рівні і нерівні частини, із закінченим і незакінченим циклом тощо. Деякі з них дозволяють отримати концентровані витяжки без подальшого упарювання.

Реперколяція з розподілом сировини на рівні частини, із закінченим циклом проводиться в батареї перколяторів. Кількість перколяторів у батареї залежить від властивостей сировини: чим важче екстрагується сировина, тим більша кількість перколяторів монтується в батареї.

Сировину, розділену на рівні частини, завантажують в перколятори (рис. 7.3). У перколяторі *I* сировину замочують для набухання, яке триває 2—6 год, після чого в перколятор подають екстрагент (до «дзеркала») і настоюють упродовж 24 год.

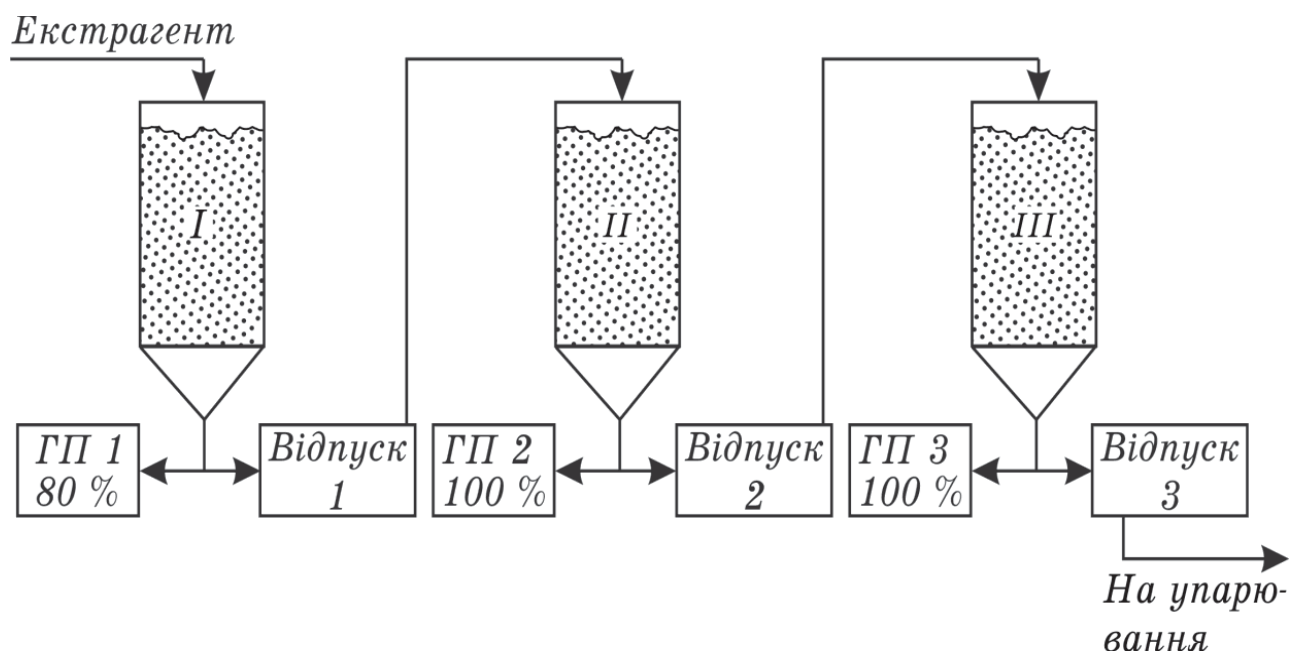


Рис. 7.3. Схема реперколяції з розподілом сировини на рівні частини, із закінченим циклом

Потім перколюють в окрему посудину і отримують 80 % готового продукту (ГП 1 — 80 %) від маси сировини в цьому перколяторі. Перколяцію продовжують до повного виснаження сировини в іншу посудину — отримують «відпуск 1». Цим відпуском 1 проводять замочування, настоювання і перколяцію сировини в перколяторі II, з якого отримують готовий продукт (ГП 2 — 100 %) у кількості, що дорівнює 100 % від маси сировини в цьому перколяторі, і відпуск 2. Відпуском 2 проводять замочування, настоювання і перколяцію сировини в перколяторі III, з якого отримують готовий продукт (ГП 3 — 100 %) у кількості, що дорівнює 100 % від маси сировини в цьому перколяторі, і відпуск 3.

Так проводять процес у кожному наступному перколяторі, якщо їх більше трьох. Відпуск останнього перколятора упарюють (концентрують) до 20 %, яких не вистачає готовому продукті, злитому з першого перколятора. При цьому одержують на 300 кг сировини рідкого екстракту: $80 + 100 + 100 + 20 = 300$ л (кг), тобто у співвідношенні 1:1.

Реперколяція з розподіленням сировини на рівні частини, з незакінченим циклом (рис. 7.4). Першу порцію сировини, призначену для завантаження, заздалегідь замочують рівним або половинним об'ємом екстрагента відносно маси сировини. Після набухання протягом 2—4 год матеріал укладають у перколятор *I* і настоюють 24 год з подвійним відносно маси сировини об'ємом екстрагента.

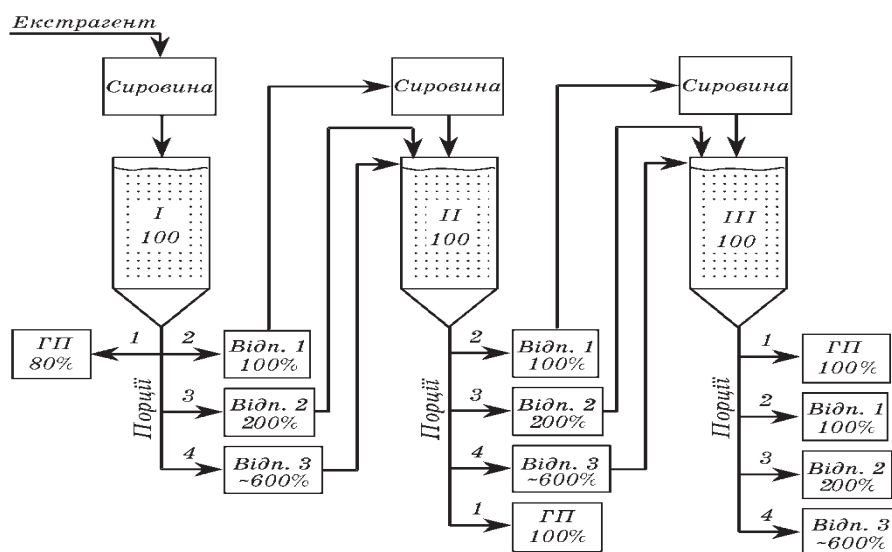


Рис. 7.4. Схема реперколяції з розподіленням сировини на рівні частини, з незакінченим циклом

По закінченні вказаного часу проводять перколяцію до повного виснаження сировини з розділенням витяжки: на першу порцію в кількості 80 % від маси сировини, яку вважають готовим продуктом; другу порцію (менш концентрована витяжка) — у кількості, що дорівнює масі сировини і призначена для замочування сировини для перколятора *II*; третю порцію (відпуск 2) — у двократній кількості щодо маси сировини і призначену для настоювання сировини в перколяторі *II*; четверту порцію (відпуск 3) — у кількості, що приблизно в шість разів перевищує масу сировини і призначена для екстрагування (перколяції) сировини в перколяторі *II*.

З перколятора *II* отримують 100 % готового продукту (ГП) від маси сировини в перколяторі і збирають відпуски для роботи із сировиною в наступному перколяторі. З останнього перколятора отримують 100 % готового продукту і відпуски, які використовують для обробки наступної партії аналогічної сировини. Усі порції готового продукту, отримані з кожного перколятора, об'єднують.

Реперколяція з розподілом сировини на нерівні частини. Згідно з фармакопеями США і Німеччини, вихідну сировину завантажують в перколятори у співвідношенні 5:3:2 і 5:3,25:1,75 відповідно і екстрагують. Перколят збирають за два прийоми без подальшого упарювання витяжок. Ці методи використовують невеликі виробництва для одержання незначної кількості продукту, оскільки в наведених модифікаціях реперколяції сировина виснажується не повністю.

Реперколяція з циркуляційним перемішуванням. Цей спосіб дозволяє скоротити час екстрагування за рахунок циркуляційного перемішування в кожному перколяторі в процесі настоювання за допомогою відцентрового насоса. У міру виснаження сировини в перколяторі *I* хвостовим стає перколятор *II* (тобто в нього подаватимуть свіжий екстрагент), а головним — колишній перший, з якого вивантажили виснажену сировину (шрот) і завантажили свіжу.

Метод дозволяє максимально виснажити сировину в кожному перколяторі, скоротити час екстрагування до мінімуму, оскільки при циркуляції екстрагента досягнення рівноважної концентрації відбувається швидше.

7.3.5. Протитечійне екстрагування

Суть методу протитечійного екстрагування полягає в ступінчатому просуванні чистого екстрагента від більш виснаженої сировини до менш виснаженої. Найбільш виснажений рослинний матеріал екстрагують чистим екстрагентом, а концентровану витяжку збирають з екстрактора зі щойно завантаженої сировини. Протитечійний принцип подачі сировини і екстрагента, безперервне переміщення не лише рідкої, але й твердої фази сприяють досягненню високої різниці концентрацій, конвективній дифузії речовин у шарі екстрагента і створенню ефективної поверхні екстракції, а це значною мірою інтенсифікує процес.

Такий варіант екстрагування проводиться різними способами: у *батареї екстракторів*, коли сировина перебуває в нерухомому стані, а рухається лише екстрагент; в *екстракторах безперервної дії*, де сировина і екстрагент рухаються назустріч одне одному. Метод протитечійної безперервної екстракції застосовується для масового виробництва, пов'язаного з переробкою великої кількості ЛРС.

Безперервне протитечійне екстрагування з перемішуванням сировини і екстрагента. Рослинний матеріал за допомогою транспортних пристроїв — шнеків, ковшів, дисків, стрічок, скребків або пружинно-лопатевих механізмів — переміщується назустріч рухомому екстрагенту. Сировина, що безперервно подається в екстракційний апарат, рухається протитечією до екстрагента. При цьому свіжа сировина контактує з насиченим екстрактивними речовинами екстрагентом, який ще більше насичується, оскільки в сировині концентрація ще вища. Виснажена сировина екстрагується свіжим екстрагентом, який ще повніше витягує екстрактивні речовини, що залишилися. За теорією екстрагування, цей спосіб найбільш ефективний, тому що в кожен момент процесу і в будь-якому поперечному перерізі по довжині (або висоті) апарата існує різниця концентрацій БАР у сировині та екстрагенті, що дозволяє з найбільшим виходом і найменшими витратами проводити процес. Крім того, безперервні

процеси піддаються автоматизації, що дозволяє уникнути трудомістких робіт із завантаження і вивантаження сировини з екстракторів.

Екстрагування проводиться в екстракторах різної конструкції: *шнековому горизонтальному, шнековому вертикальному, дисковому, пружинно-лопатевому* і т. ін.

Дисковий екстрактор (рис. 7.5) складається з двох труб *1*, розташованих під кутом і з'єднаних знизу камерою *2*. Труби забезпечені паровими оболонками *3*. Верхні кінці труб входять у корито *4* зі встановленими в ньому двома обертовими зірочками *5*, через які проходить трос *6*. На трос насаджені дірчасті (перфоровані) диски *7*. Трос із дисками проходить крізь похилі труби і нижню камеру із зірочкою *5*. Зірочки приводяться в рух електродвигуном. Перед початком роботи екстрактор через патрубок *8* заповнюють екстрагентом. Трос з дисками починає рух і одночасно з бункера *9* на диски рухомого троса подається сировина. Сировина опускається від місця завантаження донизу, проходить через нижню камеру, потім піднімається по другій трубі, там вивантажується в корито *4* і далі спрямовується в збірник *10*. Одночасно через патрубок *8* з певною швидкістю подають екстрагент. Насичена витяжка виводиться з екстрактора через патрубок *11*, забезпечений фільтрувальною сіткою, і накопичується в збірнику *12*.

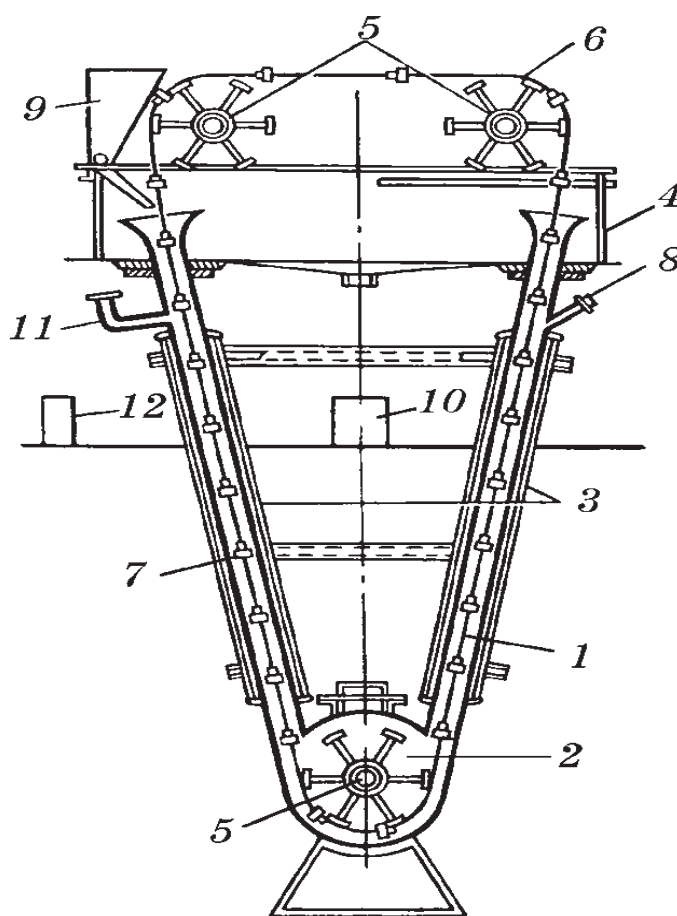


Рис. 7.5. Схема дискового екстрактора

Пружинно-лопатевий екстрактор (рис. 7.6) складається з корпусу 1, розділеного на секції. У кожній секції є вал 7 з барабаном 6, на якому закріплено два ряди пружинних лопатей 4. Кожний вал приводиться в рух. У днищі апарата знаходиться камера підігріву 5. Витяжки збираються в камері 8 і виводяться через штуцер 9. Подрібнений, підготовлений матеріал з бункера 11 за допомогою живильника 10 надходить у першу секцію екстрактора, де знаходиться екстрагент. Тут сировину за допомогою пружинних лопатей занурюють в екстрагент і рухають далі, притискаючи до стінки секції, де відбувається часткове відділення екстрагента. При виході лопатей із секції вони випрямляються і перекидають вологу сировину в сусідню секцію. Так сировина переходить в другу, третю і наступні секції і прямує до транспортера 3. Екстрагент з патрубка 10 подається на виснажений матеріал, що рухається по транспортеру, після чого надходить в останню секцію, рухається протитечійно сировині і збирається в камері 8. Випробування екстрактора на різній рослинній сировині (корені солодки і валеріани, трава горицвіту і полину) показали, що виснаження сировини в ньому закінчується за 75—120 хв і може проводитись у широкому діапазоні температур.

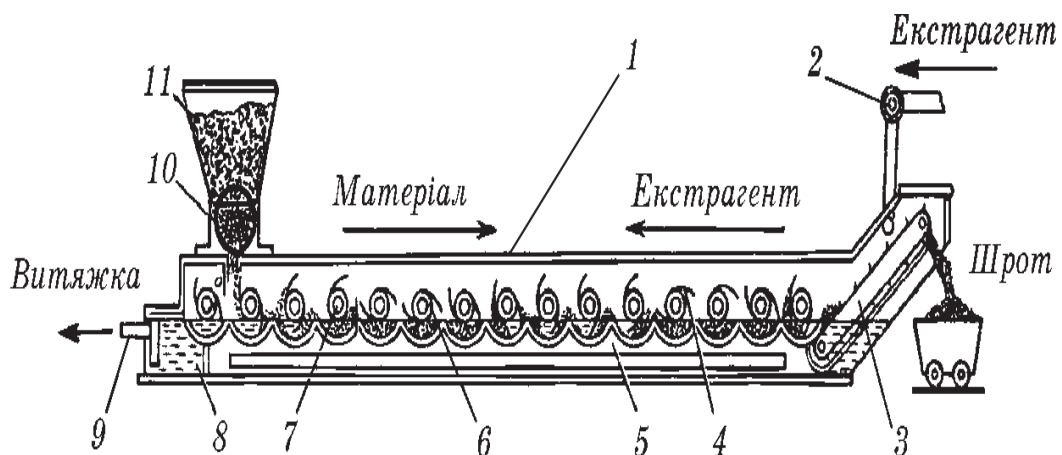


Рис. 7.6. Схема пружинно-лопатевого екстрактора

До переваг цього екстрактора слід віднести те, що на сировину чиниться механічна дія, яка суттєво збільшує вихід екстрактивних речовин. До вад — велика кількість обертових валів апарата, які ускладнюють його обслуговування і підвищують втрати електроенергії.

7.3.6. Циркуляційне екстрагування

Метод ґрунтується на багатократному екстрагуванні ЛРС однією й тією ж порцією легколеткого екстрагента. Екстракційна установка працює в замкнутому циклі безперервно і автоматично, за принципом апарата Сокслета (рис. 7.7). Вона складається із комуніційованих між собою перегінного куба 1, екстрактора 3, холодильника-конденсатора 5, збірника конденсату 4.

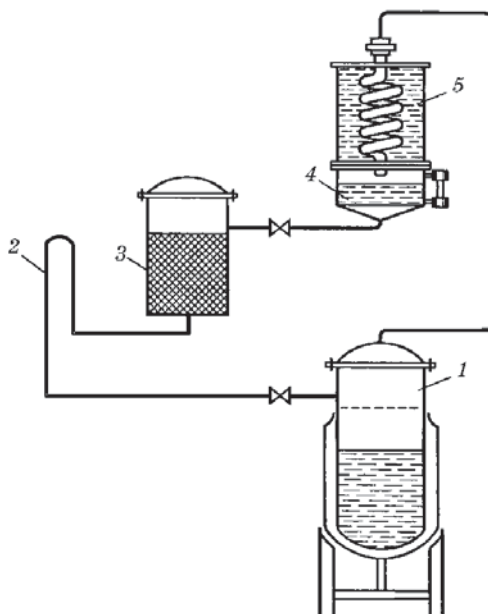


Рис. 7.7. Схема циркуляційного апарата типу Сокслета

Як екстрагент використовують леткі органічні розчинники, що мають низьку температуру кипіння,— етер етиловий ($34,5^{\circ}\text{C}$), хлороформ ($61,3^{\circ}\text{C}$), метиленхлорид ($40,0^{\circ}\text{C}$) або їх суміші. Спирт етиловий (навіть 96 %-вий) тут непридатний, оскільки він адсорбуватиме вологу, яка міститься в сировині, і змінюватиме свою концентрацію, що спричинить зміни температури кипіння і екстрагувальної здатності.

Сировину завантажують в екстрактор 3, заливають екстрагентом трохи нижче за петлю сифонної трубки 2 і настоюють. Одночасно у випарний апарат 1 заливають невелику кількість екстрагента. По закінченні настоювання із збірника 4 подають в екстрактор стільки екстрагента, скільки потрібно, щоб витяжка досягла верхнього рівня петлі сифона і почала переливатися у випарний апарат, який починають обігрівати. Пари екстрагента, що утворюються, піднімаються в конденсатор 5, яким слугує змійовиковий теплообмінник, а з нього — у збірник. Далі екстрагент потрапляє на сировину. При поступовому заповненні екстрактора, коли рівень екстрагента досягне певної величини, відбудеться зливання витяжки через сифон. Насичена витяжка знов надійде у випарювальний апарат.

Циркуляція екстрагента проводиться багато разів, до повного виснаження сировини. Отриману витяжку концентрують відгоном екстрагента у приймач. У випарювальному апараті залишається концентрований розчин екстрактивних речовин. Методом циркуляційного екстрагування отримують значну кількість густих екстрактів.

Цей метод характеризується високим виходом БАР і максимальним виснаженням сировини, використанням невеликої кількості екстрагента, створенням високої різниці концентрацій на межі розділення фаз (оскільки на сировину щоразу подається чистий екстрагент) і скороченням загальної тривалості екстрагування. До недоліків методу слід віднести тривалий температурний вплив на екстрактивні речовини і значні витрати теплоносія.

7.3.7. Інтенсивні методи екстрагування

З розвитком виробництва екстракційних препаратів були впроваджені нові способи обробки рослинної сировини, з максимальною динамізацією всіх видів дифузії. Для підвищення ефективності екстрагування БАР його проводять по-різному — у турбулентному потоці екстрагента, при вібрації, пульсації рідини крізь шар сировини, із застосуванням ультразвуку, електричною обробкою матеріалу тощо.

Вихрова екстракція, або турбоекстракція, побудована на вихровому, дуже інтенсивному перемішуванні сировини і екстрагента швидкохідними багатолопатевидами пропелерними або турбінними мішалками, які обертаються зі швидкістю 8000—13000 об/хв. Рух рідини відбувається за спіралеподібними траєкторіями і має форму тора. Кожна частинка рідини, яка рухається всередині вихру, здійснює ще й коливальний рух. У процесі екстрагування в таких умовах змінюється спосіб обтікання частинок сировини екстрагентом, товщина ламінарного шару стає мінімальною, конвективна дифузія відбувається миттєво. Висока швидкість перемішування створює умови нерівномірного тиску на потік суміші, при цьому в системі виникає ефект кавітації і пульсації, що позначається на швидкості внутрішньої дифузії. Час екстрагування скорочується до 10 хв. При інтенсивному перемішуванні відбувається здрібнення сировини, тому до процесу екстрагування додається процес вимивання екстрактивних речовин із зруйнованих клітин. Витяжки отримують насиченими, але в них залишається багато дрібних частинок рослинного матеріалу, що значно ускладнює подальше очищення. До інших недоліків цього способу можна віднести підвищення температури під час роботи мішалок, що може впливати на збереження БАР і спричиняти втрати екстрагента.

Екстрагування сировини за допомогою роторно-пульсаційного апарата (РПА). Цей спосіб ґрунтується на багатократній циркуляції сировини і екстрагента, що подаються в екстрактор за допомогою РПА. У цих апаратах є два коаксіально розташовані ротори-циліндри з отворами. Під час роботи РПА відбувається механічне здрібнення частинок, виникають інтенсивна турбулізація і пульсація оброблюваної суміші. Сировину завантажують в екстрактор і заливають екстрагентом, РПА встановлюють нижче за днище екстрактора. Рідка фаза надходить у РПА через штуцери, а сировина — за допомогою шнека. З РПА суміш твердого матеріалу і екстрагента піднімається і через штуцер подається в екстрактор з мішалкою. Процес повторюється до одержання концентрованої витяжки (до рівноважної концентрації). При цьому відбувається одночасно екстрагування і подрібнення. Як екстрагенти використовують дихлоретан, метиленхлорид, мінеральні масла та рослинні олії. Застосування РПА ефективне для одержання настоек календули і валеріани, таніну з листя скумпії, каротиноїдів і оксиметилентетрамінів з плодів шипшини, оксіантрахінонів з кори жостеру ламкого і т. ін.

У всіх випадках підвищується продуктивність і збільшується вихід екстрактивних речовин. Недоліки методу — розігрівання системи і можливе випаровування екстрагента, інтенсивне подрібнення сировини і утворення каламутних витяжок.

Для інтенсифікації екстрагування лабораторією технології фітохімічних виробництв ДНЦЛЗ (м. Харків) розроблено спосіб **фільтраційної екстракції**, який дозволяє працювати з тонко здрібненою рослинною сировиною. Спосіб заснований на процесах розчинення та змивання речовин з високорозвиненої поверхні рослинного матеріалу в динамічних нерівноважних умовах. Це дозволяє значно скоротити час екстракції, збільшити вихід БАР до 90 % та одержати висококонцентровані витяжки. Запропонований спосіб та розроблена на його основі технологія дозволяють замінити батарею перколяторів на один фільтраційний екстрактор, механізувати й автоматизувати процеси завантаження і вивантаження рослинного матеріалу та регенерації екстрагента.

В останні десятиліття для прискорення масопереносу в екстракційних процесах дедалі більше застосовують *коливання*. Однією з головних причин є те, що при коливанні створюються мікроструктури в течіях, які впливають на процес значно більше, ніж значні вихрові рухи. Гідродинамічна кавітація дозволяє інтенсифікувати процес масопередачі за рахунок руйнівної дії кумулятивних мікропотоків розчинника шляхом високошвидкісного проникнення їх в частинки твердої або рідкої фаз. При цьому здрібнену сировину укладають в екстракційний апарат у пакетах з фільтрувального матеріалу, а рециркуляцію екстрагента проводять насосом через кавітаційні генератори (гідродинамічний, ультразвуковий, імпульсно-вихровий, електро-магнітний).

Ультразвукова (акустична) екстракція. Для інтенсифікації процесу екстрагування ефективним є застосування ультразвукових коливань. При цьому прискорюється екстрагування і досягається повнота витягання діючих речовин. Джерело ультразвуку (УЗ) поміщають в оброблюване середовище або кріплять до корпусу екстрактора в місці, заповненому екстрагентом і сировиною. Найбільшого ефекту від дії ультразвуку досягають тоді, коли клітина матеріалу, що екстрагується, добре просочена екстрагентом, який проводить ультразвук. Виникаючі ультразвукові хвилі створюють тиск, кавітацію і «звуковий вітер». У результаті прискорюється просочення матеріалу і розчинення вмісту клітини, зростає швидкість обтікання частинок сировини, у прилеглому дифузійному шарі екстрагента виникають турбулентні і вихрові потоки. Молекулярна дифузія всередині клітин матеріалу і в дифузійному шарі змінюється на конвективну, що пришвидшує масообмін. Але виникнення кавітації спричиняє руйнування клітин, тому екстрагування прискорюється за рахунок вимивання екстрактивних речовин із зруйнованих клітин і тканин.

Для одержання УЗ-хвиль найчастіше застосовують магнітострикційні та п'єзоелектричні випромінювачі. Оптимальна частота екстрагування

21—22 кГц, інтенсивність опромінення — не більше $(1,5 \dots 2,2) \cdot 10^4$ Вт/м². У такий спосіб витяжку можна отримати за кілька хвилин, проте через руйнування клітин вона міститиме багато баластних речовин і зважених частинок матеріалу.

До вад ультразвукової обробки також можна віднести негативну дію на обслуговуючий персонал. До того ж ультразвукові коливання спричиняють кавітацію, іонізацію молекул, зміну властивостей БАР, знижуючи або підсилюючи їх терапевтичну активність. Тому застосування цього методу вимагає ґрунтовного дослідження в кожному конкретному випадку.

Екстрагування із застосуванням імпульсного магнітного поля. Цей спосіб ґрунтується на дії магнітного імпульсу на рослинну сировину. У магнітоімпульсному екстракторі під дією і з частотою зміни електромагнітного поля коливається рухлива електропровідна мембрана, яка передає імпульсний рух екстрагентів. У результаті її коливального руху утворюється плаский імпульс знакоперемінного тиску, який і сприяє екстракції, — в екстрагенті виникає кавітація.

Переваги методу — можливість ведення процесу при невеликому співвідношенні сировини та екстрагента (1:4), відсутність рухомих металевих частин устаткування, зниження до 10 разів мікробної контамінації оброблюваної сировини і скорочення в 1,5—2 рази енерговитрат.

Екстрагування електроімпульсною дією. Використання електроімпульсних розрядів дозволяє прискорити екстрагування із сировини з клітинною структурою. Електричні розряди створюють умови для дуже швидкого перебігу внутрішньоклітинної дифузії, при цьому молекулярне перенесення речовин замінюється на конвективне. Для цього використовують імпульсний електроплазмолізатор (рис. 7.8).

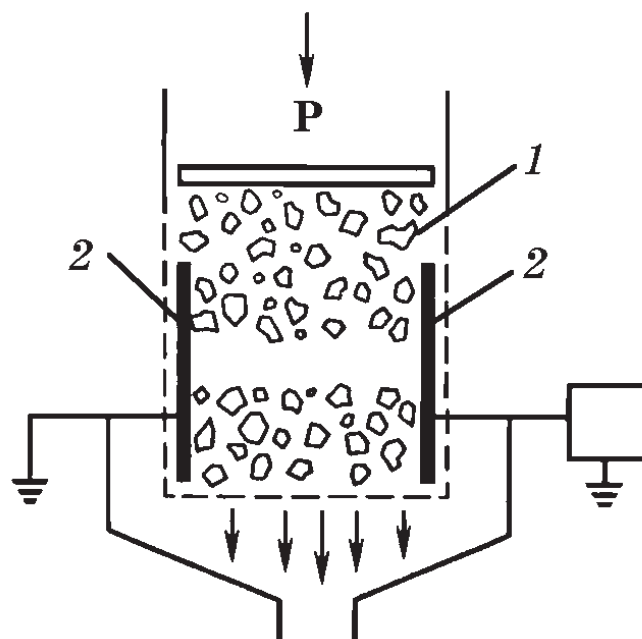


Рис. 7.8. Схема імпульсного електроплазмолізатора

Усередині екстрактора з сировиною 1 поміщають електроди 2, на які подають імпульсний струм високої або ультрависокої частоти. Під дією високовольтного імпульсного розряду в суміші, що екстрагується, виникають ударні хвилі, які створюють надвисокий імпульсний тиск і потужні процеси кавітацій.

Унаслідок цього відбувається інтенсивне перемішування оброблюваної суміші (із швидкістю сотень метрів за секунду), стоншується або повністю зникає прилеглий дифузійний шар і збільшується конвективна дифузія. Виникнення ударних хвиль сприяє проникненню екстрагента всередину клітини, що прискорює внутріклітинну дифузію. Через іскровий розряд у рідині утворюються плазмові каверни, які, розширюючись, досягають максимального об'єму і закриваються. За короткий проміжок часу в малому просторі виділяється велика кількість енергії і відбувається мікроривбух, який частково руйнує клітинні структури рослинного матеріалу. Так зі зруйнованих клітин вимиваються БАР. Цей метод досить перспективний, хоча й не позбавлений окремих вад: можливість механокрекінгу молекул; значний шум від гідравлічних ударів; собівартість продукту вища, ніж у методах мацерації або перколяції.

Екстрагування з використанням електроплазмолізу та електродіалізу. *Електроплазмоліз* — обробка сировини електричним струмом низької і високої частоти, в результаті чого відбувається плазмоліз протоплазми. Суть методу полягає в руйнівній дії струму на білково-ліпідні мембрани тканин зі збереженням цілісності клітинних оболонок. Електроплазмоліз дає найбільший ефект при одержанні препаратів зі свіжої рослинної і тваринної сировини. При цьому одержані витяжки збагачені діючими речовинами і містять лише невелику кількість супутніх речовин. Електроплазмолізатор з рухомими електродами має два горизонтальні вальці-електроди, що обертаються назустріч один одному, до них підводиться електричний струм з напругою 220 В. Свіжа сировина надходить у зазор між вальцями з бункера, сік збирається у приймач. Час обробки сировини електричним струмом складає частки секунди. Вихід соку збільшується на 20—25 % порівняно з традиційними методами.

Електродіаліз використовують для прискорення екстрагування з рослинної і тваринної сировини. Рушійною силою процесу є різниця концентрацій речовин, що екстрагуються, по обидва боки напівпроникної перегородки, роль якої в сировині з клітинною структурою виконують оболонки клітин. Під дією електричного струму змінюються електричні потенціали поверхні сировини, покращується її змочуваність, прискорюється рух іонів БАР у порожнині клітин і в капілярах клітинних структур. Як результат — збільшується коефіцієнт внутрішньої дифузії.

Екстрагування цим методом проводять в апараті (рис. 7.9) з електронепровідного матеріалу (дерево, пластик) з конічним днищем із неіржавію-

чої сталі, над яким кріпиться сталева перфорована пластина 1, що служить катодом. На пластину, покриту фільтрувальним матеріалом 2, завантажують заздалегідь змочену сировину 3, а на неї зверху опускається кришка 4 з вмонтованим графітовим анодом 5. Електроди приєднуються до джерела постійного струму 15 А, густина на катоді — $0,6 \text{ А/м}^2$, напруженість — $0,8 \text{ В/см}$. При безперервному надходженні екстрагенту на одержання продукту витрачається вдвічі менше часу порівняно з іншими методами екстрагування. Вихід БАР у цьому випадку зростає майже на 20 %.

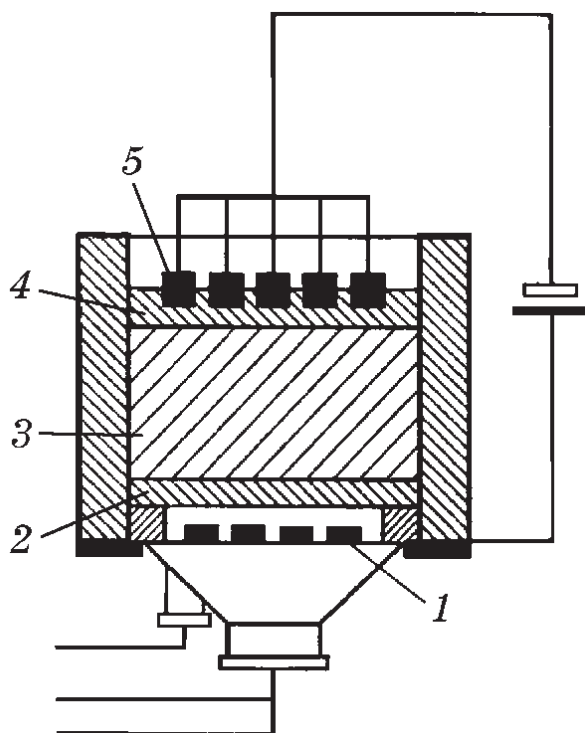


Рис. 7.9. Схема пристрою з використанням електродіалізу

Цікавим способом інтенсифікації масообміну є **псевдозрідження екстракційної системи**, що виникає під час зниження тиску в екстракційному об'єкті за рахунок кипіння екстрагенту при нижчих температурах. У процесі кипіння парові бульки, утворюючись і рухаючись із практично рівними швидкостями по всьому шару сировини, створюють (на відміну від різного роду вібрацій) однакові умови в усіх його точках. Внаслідок цього виникає нова фаза, яка відрізняється за густиною від основних взаємодіючих фаз та сприяє енергійнішому рухові частинок і рідини. Процес екстрагування проводять в апаратах колонного типу з псевдозрідженим шаром, що відрізняються простотою будови і невеликою масою. Псевдозрідження системи дозволяє значно прискорити перебіг процесу з одночасним збільшенням ступеня екстрагування БАР. Цей спосіб широко впроваджено в цукровій промисловості, але, на жаль, його недооцінюють у фармацевтичній.

Завдяки таким способам (гідродинамічній кавітації і псевдозрідженню екстракційної системи) у кілька разів скорочується час екстракції, збільшується вихід цільового продукту, в екстракторах відсутні механічні перемішувальні пристрої, а для реалізації процесів цілком придатне існуюче екстракційне устаткування.

Останнім часом у промислово розвинених країнах широко використовують *мікрохвильові технології* для прискорення і підвищення повноти екстракції БАР з рослинної і тваринної сировини.

При механічному способі накладення на середовище коливальних силових полів прискорення дифузійного механізму масопереносу стає оптимальним у ділянці доволі **низьких частот коливань** (3—50 Гц) при малих розмірах частинок. Зовнішньодифузійні процеси тут прискорюються внаслідок збільшення швидкості обтікання потоком рідини інерційно спокійних частинок, утворення знакоперемінного тиску, кавітації, посилення капілярного ефекту та інтенсифікації внутрішньодифузійних процесів у тканинах рослин. Дію низькочастотних коливань можна віднести до пульсаційних способів розчинення речовини, поєднаних з природною конвекцією, прямим обтіканням, гравітаційним або інерційним способами.

У промислових умовах сировину і екстрагент, що міститься в екстракторі, можуть піддавати **високочастотній** (1,5—20 Гц) обробці. У полі високих частот електромагнітних хвиль при діелектричному нагріванні збільшується десорбція речовин, відбувається зниження ступеня гідратації (сольватації) молекул екстрагованих речовин, швидше відбувається коагуляція білкових сполук. При зменшенні розмірів сольватованих молекул збільшується коефіцієнт їх вільної дифузії, речовини швидше проходять крізь отвори клітинних оболонок, тобто зростає масоперенос речовин у системі «клітина — екстрагент».

Витяжки, отримані **під дією НВЧ-поля**, мають якісно нові хімічні та біологічні властивості, які значно вищі за показники аналогів. Ця технологія дозволяє одержати новий вигляд екстрактів (екстракти олійні кореня валеріани, перцю стручкового, софори японської і т. ін.), які важко отримати традиційними методами. Крім того, матеріально-енергетичні витрати, виробничі витрати і тривалість процесу НВЧ-екстракції значно скорочуються.

Екстрагування сировини із застосуванням кріогенних технологій. Останнім часом використання кріогенних технологій для одержання фітопрепаратів викликає все більшу зацікавленість. Ця технологія дає можливість запобігти руйнуванню БАР упродовж всього процесу виробництва, адже тут відсутні нагрівання і окиснення сировини. При цьому інгібуються такі біохімічні процеси, як перекисне окиснення ліпідів, денатурація і дисоціація білкових молекул, пігментація, які безповоротно змінюють властивості речовин, що містяться в сировині. Кріогенна пере-

робка свіжої рослинної сировини дозволяє зберегти нативну структуру не лише вітамінів, які містяться в ній, але і молекулярних комплексів із широким спектром необхідних людині мікроелементів.

Процес виробництва починається з швидкого заморожування сировини в кріотунелях у присутності рідкого азоту або аргону, оскільки хладонові компресорні заморожувачі, які здійснюють тривале обдування сировини холодним повітрям, видаляють низькомолекулярні компоненти. Потім сировина піддається багатоетапній кріогенній переробці. На першому етапі проводиться її кріогенне подрібнення в спеціальних кріогенних млинах у парах рідкого азоту при температурах від -100 до -200 °C до частинок розміром 20—30 мкм. Кріоподрібнення різко збільшує питому поверхню фракцій, що переробляються, і підвищує ефективність подальшого етапу переробки — кріосублімаційного фракціонування, яким розділяють кріоподрібнену заморожену сировину на дві фракції: водну і суху. Водна фракція є, власне, низькомолекулярним соком рослин. Для її одержання використовують спеціальні сублімаційні установки з багатокаскадним контуром. Кріогенні панелі основного десубліматора в цих установках охолоджуються до температури -196 °C, що дозволяє сконденсувати на них естери, амінокислоти, вітаміни, мікроелементи та інші молекулярні комплекси з високою біологічною активністю. Практичне застосування цієї фракції відкриває нові обрії в технології лікарських препаратів.

7.3.8. Екстрагування зрідженими газами

Екстракція зрідженими газами — один з перспективних способів екстрагування матеріалу, що містить леткі і нестійкі речовини, такі як олії ефірні, серцеві глікозиди, фітонциди, гормони рослинні, ліпофільні БАР. При використанні як екстрагента зріджених бутану, бутанпропану, азоту, амоніаку, карбон діоксиду, хладонів (фреонів), аргону та інших речовин, які мають температуру кипіння нижчу від кімнатної, процесів окиснення, розкладання, втрати цінних речовин та їх властивостей під час випаровування не буде, оскільки ці екстрагенти випаровуються при кімнатній температурі. Кількісний вихід ДР в екстрагуванні зрідженими газами досягає 88—98 %, що вище, ніж у відомих способах екстракції.

Нині існують технології одержання хладами таких препаратів, як олія обліпихи, олія шипшини, каротолін, аромелін, сорбілін тощо, для виробництва яких створені спеціальні екстракційні установки.

Установку, яка призначена для екстракції природних сполук з рослинної сировини з використанням як екстрагентів **зріджених газів (хладонів)**, зображено на рис. 7.10. Вона є замкненою системою і працює за наступною схемою: до екстракторів 1 через завантажувальний люк за допомогою вакууму подають здрібнену сировину. Із системи вакуумування видаляють повітря і заповнюють газоподібним хладоном з балона 2 до створення робочого тиску.

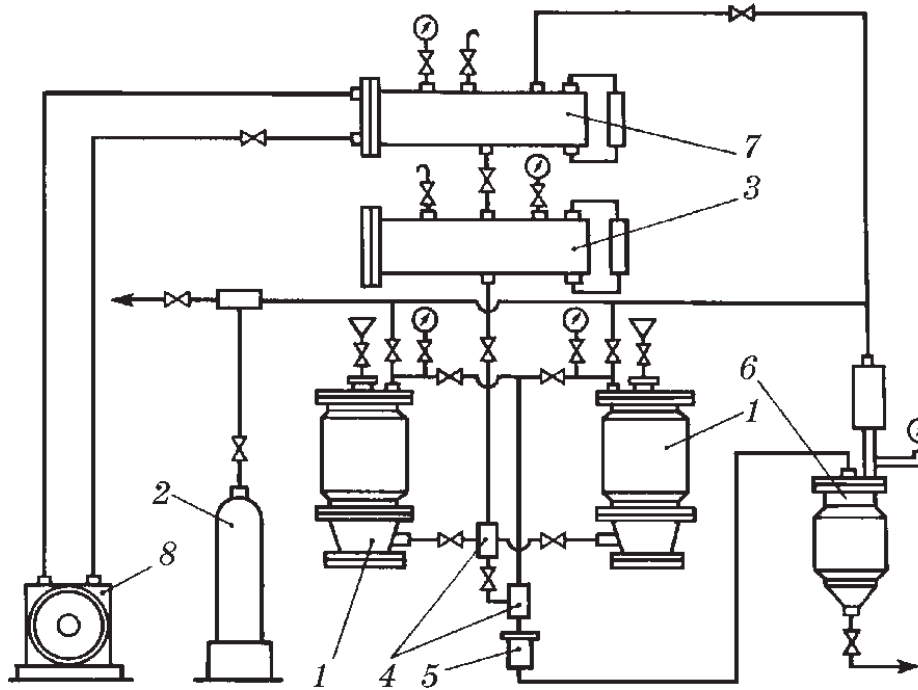


Рис. 7.10. Схема установки екстракції БАР хладами

Після досягнення рівноваги тисків в екстрактори *1* подають зріджений хладон з напірних посудин *3*. Розчинник проходить крізь шар сировини, витягує розчинні компоненти і через фільтр *5* зливається у випарник *6*. У випарнику тиск набагато менший, ніж в екстракторах і збірнику, тому екстрагент набуває газоподібного стану і надходить у конденсатор *7*, що охолоджується холодильним агрегатом *8*. Екстрагент конденсується і у вигляді рідини повертається в напірні посудини *3*, а звідти знову подається на сировину. Таким чином, розчинник опиняється в замкненому циклі і використовується багато разів. Одержаний продукт залишається у випарнику, звідки його періодично зливають. Процес екстрагування здійснюється при робочому тискові 1,0—6,6 МПа (залежить від тиску насиченої пари екстрагента) і температурі 20—25 °С.

Було помічено, що зі збільшенням розміру частинок сировини різко знижується вихід екстрактивних речовин, тому подрібнення рослинного матеріалу доцільно проводити комбінованими способами до розмірів частинок 0,1—0,2 мкм.

Багато екстрактів, що отримані з використанням зріджених газів, відрізняються вищим вмістом БАР, стійкістю до мікробної контамінації. Особливо це стосується сировини, яка містить поліфенольні сполуки, алкалоїди, глікозиди.

Технологія екстрагування з використанням зріджених газів дозволяє істотно скоротити тривалість процесу, зменшити витратні норми сировини і матеріалів і підвищити якість одержаних фітопрепаратів.

Нині освоєний метод **екстракції рослинної сировини рідким карбон діоксидом** (у докритичних ділянках) при кімнатній температурі (не вище

28 °С) і тискові 6,6—7,0 МПа в установках безперервного екстрагування. Заздалегідь подрібнена рослинна сировина завантажується в сітчасті корзини, які встановлюють у контейнери. Останні рухаються в камеру, де відбувається просочення сировини рідким карбон діоксидом. Насичена сировина переходить у іншу камеру, де підтримується знижений тиск. У результаті різкої зміни тиску зріджений газ, що міститься в сировині, різко змінює агрегатний стан, при цьому рідина миттєво скипає, розриваючи сировину на найдрібніші частинки. Пари карбон діоксиду відводяться через циклон. Подрібнена таким чином сировина переходить в екстрактор, де здійснюється протитечійний контакт сировини з розчинником, який надходить зі збірників. Отримана витяжка крізь фільтр прямує в дистилятор, з нього пари йдуть знов у конденсатор, а екстракт періодично відбирають через нижній вентиль. Відпрацьована рослинна сировина після екстракції переміщається до камери, де відбувається випарювання зі шроту залишків зрідженого CO_2 водяною парою. Карбон діоксид, що залишився в шроті, скидається через циклон на зріджування в конденсатор, де знову перетворюється на рідину і потім подається на матеріал. Далі відбувається розвантаження контейнерів зі шротом.

Для обробки рослинної сировини рідким карбон діоксидом також використовують батарею перколяторів, послідовно з'єднаних між собою. Екстрагування починається з подрібнення сировини до найдрібнішого або дрібного порошку. Сухий рослинний матеріал завантажується в екстрактори, герметизується, створюється тиск газоподібного CO_2 до 6,0—7,0 МПа, потім зверху подається рідкий карбон діоксид у тришестикратному об'ємі від кількості сировини і настоюється при кімнатній температурі від 15 хв до 1,5—3 год залежно від властивостей сировини і діючих речовин. Витяжка фільтрується і подається у випарник, екстрагент випаровується при кімнатній температурі (у парову оболонку подається тепла вода 25—40 °С). Газоподібний CO_2 трубопроводом нагнітається в конденсатор, де знов перетворюється на рідину і потім подається на матеріал. Після виснаження сировини в першому екстракторі підключають другий, а перший заповнюється новою порцією сировини і т. д.

У докритичних ділянках (при тиску нижче 73,8 атм) використовується вуглекислий газ у зрідженому стані. Це, окрім деяких відмінностей у технологічному обладнанні, означає зменшення спектру екстрагованих БАР (у порівнянні з надкритичними параметрами), а також істотне збільшення часу, потрібного на проведення одного циклу екстракції (4 год і більше). По суті це варіант рідинної екстракції (аналогічний водно-спиртовій), але з «елегантнішим» розчинником. При всіх позитивних якостях, докритична CO_2 -екстракція має такі ж самі вади, як і традиційні екстракційні процеси. При певному підвищенні температури, що зрештою веде до інтенсифікації процесу і дозволяє отримати більший вихід кінцевого продукту, створюється реакційне середовище з пари води і вуглекислого газу, в якому відбуваються структурні зміни деяких БАР рослинної сировини.

Надкритичні параметри (тиск понад 73,8 атм практично при будь-якому спектрі температур) ускладнюють систему, оскільки екстрагент має бути не лише приведений до надкритичних умов — потрібен його потік з певними параметрами, що дозволяє працювати з ним не лише в рідкому або газоподібному станах, але і використовувати перехідні стани (з рідкого в газоподібний і навпаки), можливості і властивості яких поки що вивчені недостатньо. Проте вже зараз науковці отримують цікаві практичні результати. Саме надкритичні (або навіть навіколокритичні) параметри різко міняють селективність карбон діоксиду як екстрагента, що дозволяє невеликими змінами температури і тиску регулювати процес надкритичної (НК) екстракції, забезпечуючи якнайповніше витягання БАР при екстрагуванні природної сировини рослинного походження.

І хоча в обох процесах використовується карбон діоксид, екстрагент поводить ся в них по-різному. Пояснити це можна саме різною густиною екстрагента, а не окремо тиском чи температурою. Більше того, з підвищенням температури в докритичній ділянці, спостерігається різке зниження розчинювальної здатності карбон діоксиду, яка є функцією, що залежить від тиску і температури. Власне, при підвищенні температури екстракції в докритичній ділянці запускається метод парової екстракції, оскільки вуглекислий газ просто закипає.

Технологічний процес забезпечує обробку широкого спектру сировини з контрольованою концентрацією необхідних БАР, дає можливість екстрагувати як тверду, так і рідку сировину, а також дозволяє обробляти сировину тваринного походження. Екстрагування твердої сировини відбувається в екстракторах порційно, тоді як рідка сировина екстрагується безперервно в протитечійних колонах.

Європейська База даних організацій (DASFAF — Developments and Applications of Supercritical Fluids in Agricultural and Fisheries) підтверджує, що сьогодні у світі популярна саме надкритична флюїдна CO₂-екстракція, яка є важливою галуззю техніки високого тиску. Адже цей процес високорентабельний, більш технологічний і дозволяє отримувати безліч усіляких продуктів, на відміну від докритичної CO₂-екстракції, де процес мало керований і дозволяє отримувати лише CO₂-екстракт із сумою екстрагованих речовин.

7.4. РЕКУПЕРАЦІЯ ЕКСТРАГЕНТІВ З ВІДПРАЦЬОВАНОЇ СИРОВИНИ

У відпрацьованій рослинній сировині — шроті — утримується два-три об'єми екстрагента по відношенню до маси сировини. Цей екстрагент *рекуперують* (від лат. *recuperatio* — повернення, одержання знов), тобто витягують різними методами і повертають у виробництво. Рекуперувати етанол зі шроту можна двома способами: вимиванням водою і перегонкою з водяною парою.

На невеликих фармацевтичних підприємствах рекуперацію етанолу зі шроту проводять **методом вимивання водою**. Шрот після преса заливають у посудинах водою і настоюють протягом 1,5 год. При цьому етанол дифундує із сировини у воду. Після чого зі швидкістю перколювання отримують «промивні води», кількість яких залежить від концентрації екстрагента. Так, для рекуперації 70 %-вого етанолу отримують майже п'ять об'ємів промивних вод по відношенню до сировини, для 40 %-вого етанолу отримують приблизно три об'єми. Ці води містять 5—30 % етанолу і значну кількість баластних речовин. Вони є каламутними рідинами, мають запах летких речовин рослинного матеріалу, псуються при зберіганні.

Тому промивні води (первинний рекуперат) піддають простій перегонці в спеціальних установках (рис. 7.11) з метою зміцнення і очищення етанолу. Промивні води в посудині 1 нагрівають до кипіння електронагрівачем 2, газом чи будь-яким іншим доступним підприємству теплоносієм. Пари спирту з водою, що утворюються, надходять у конденсатор 3, з якого конденсат потрапляє в збірник відгону 4. При цьому отриманий відгін (вторинний рекуперат) містить максимально 80 % спирту, який може бути використаний для розведення міцного етанолу під час приготування екстрагента. Середній вихід спирту в регенерації вказаним методом складає приблизно 50 % від кількості етанолу, що залишається в шроті.

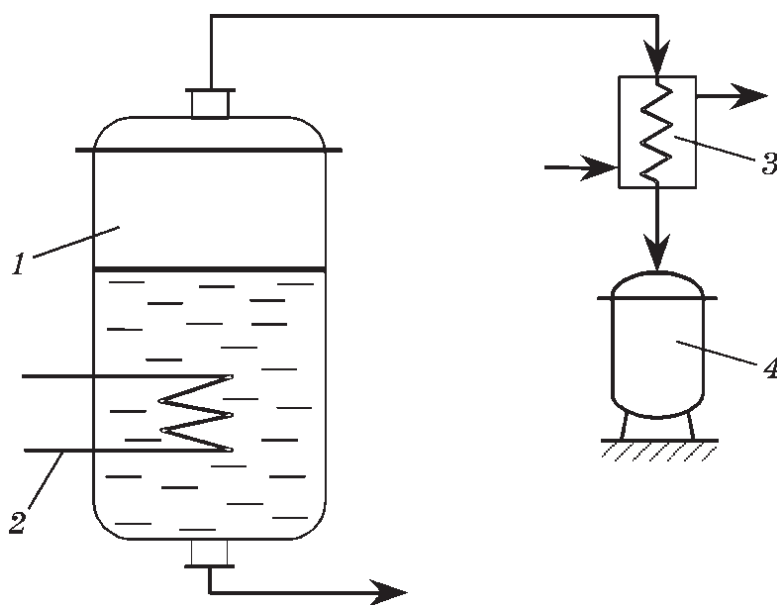


Рис. 7.11. Схема установки простої перегонки

На великих фармацевтичних заводах рекуперацію екстрагента зі шроту проводять в перколяторах після повного зливання витяжки **методом перегонки з водяною парою** (рис. 7.12). Для прискорення процесу рекуперації одночасно використовують «глуху» і «гостру» пару. «Глуху» пару подають в оболонку 1 перколятора 2 через штуцер 5. «Гостра» пара подається

через нижній штуцер 4 і змішується із сировиною 3. У результаті такої подачі теплоносія сировина швидко прогрівається. Етанол, що міститься в сировині, закипає і видаляється з верхньої частини перколятора через патрубок 6 разом з парами води. Суміш парів спирту і води прямує в теплообмінник 7, з якого конденсат потрапляє в збірник відгону 8.

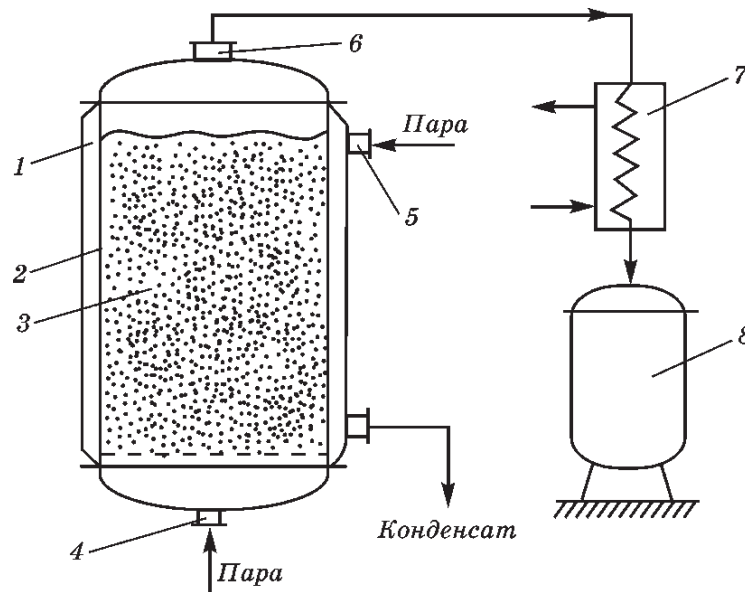


Рис. 7.12. Схема рекуперації екстрагента зі шроту методом перегонки з водяною парою

Відгін спирту, отриманий у процесі обробки рослинного матеріалу «гострою» парою, — це прозора рідина зі слабким запахом. Вміст етанолу в ньому складає близько 55—65 %. Регенерують цим методом приблизно 95 % спирту, що залишається в рослинному матеріалі.

Отриманий відгін використовують як екстрагент, якщо його концентрація відповідає вимогам. За інших концентрацій відгін використовують у приготуванні екстрагента для сировини того ж найменування, оскільки ароматичні сполуки сировини переганяються разом з етанолом. Рекуперації й відгони, що містять 30—40 % етанолу і вище, можуть бути зміцнені та очищені ректифікацією.

Ректифікація (від лат. *rectification* — виправлення, очищення) — процес розділення суміші рідин, що взаємно змішуються і мають близьку температуру кипіння, на індивідуальні компоненти та їх очищення.

Для проведення процесу ректифікації застосовують ректифікаційні установки безперервного і періодичного типів. Як правило, такі установки складаються з ректифікаційної колони, перегінного куба, дефлегматора, конденсатора-холодильника і збірника. Головною частиною будь-якої установки є ректифікаційна колона — циліндричний апарат висотою 15—30 м, діаметром від 1 до 6 м.

Залежно від внутрішньої будови колони підрозділяють на насадкові, сітчасті, ковпачкові, плівкові, роторні, краплинно-струменеві та ін. Головна їх функція — забезпечення найбільшого контактування пари низькокиплячого компонента, що піднімається знизу, з рідкою фазою, що стікає зверху.

Відгін подають у перегінний куб, що обігрівається «глухою» парою або ТЕНами, і доводять до кипіння. Пари, що утворюються, піднімаються в ректифікаційну колону, яка зрошується флегмою, де і відбувається розділення низькокиплячого і висококиплячого компонентів, зміцнення, а також очищення від домішок. Далі пари спирту потрапляють у дефлегматор, звідки у вигляді конденсату після охолодження надходять у збірник.

У результаті ректифікації етанольних рекуператів отримують очищений етанол і зміцнений до максимальної концентрації 97,1 %.

7.5. НАСТОЙКИ

Настойки (*Tincturae*) — це рідкі спиртові або водно-спиртові витяжки з висушеної або свіжої рослинної чи тваринної сировини, що одержують без нагрівання та видалення екстрагента. Вони є прозорими забарвленими рідинами, що мають смак і запах рослин, з яких їх готують.

Настойки — стара лікарська форма, введена в медичну практику Парацельсом (1493—1541), що не втратила свого значення дотепер. Настойки міцно увійшли в лікувальну практику як самостійні препарати для внутрішнього і зовнішнього застосування або як складова частина мазей, сиропів, крапель, мікстур тощо.

Настойки можуть бути *простими*, які отримують з одного виду сировини, і *складними*, тобто сумішами витяжок з кількох рослин, інколи з додаванням лікарських речовин. Складні настойки також отримують змішуванням простих у порядку зростання міцності етанолу, на якому вони отримані.

Більшість настоек отримують з використанням 70 %-вого етанолу, рідше 40 %-вого (настойка барбарису, звіробою) і вкрай рідко інших концентрацій: 90 %-вої (настойка м'яти, стручкового перцю), 95 %-вої (настойка лимоннику) тощо.

При виготовленні настоек прийнято масооб'ємне співвідношення, коли з однієї вагової частини рослинної сировини отримують п'ять об'ємних частин готового продукту, із сильнодіючої сировини — 10 частин. В окремих випадках настойки готують в інших співвідношеннях (настойка арніки, календули, глоду, півонії — 1 : 10, м'яти — 1 : 20, софори — 1 : 2).

Для **одержання настоек** існують такі способи:

- 1) екстракційні методи (мацерація і її різновиди, перколяція);
- 2) розчинення густих і сухих екстрактів.

Другим способом готують невелику кількість настоек. Так, використовуючи сухий екстракт, отримують настойку *горіха блювотного*, що має отруйне насіння, яке до того ж важко порошкується через велику твердість. Із густого або сухого екстракту *кореня солодки* готують грудний еліксир. Технологія одержання настоек цим методом зводиться до простого розчинення в реакторі з мішалкою розрахованої кількості сухого або густого екстракту в етанолі необхідної концентрації. Отримані розчини фільтрують. Такий спосіб характеризується значним скороченням часу отримання настойки, проте може дещо відрізнятись за складом.

Основну кількість настоек отримують шляхом екстракції ЛРС, яку перед екстрагуванням подрібнюють до необхідних параметрів і просіюють.

Послідовність технологічних стадій одержання настоек екстракційними методами наведено на рис. 7.13.



Рис. 7.13. Технологічна схема одержання настоек

При екстрагуванні ЛРС заздалегідь розраховують кількість екстрагента X для виготовлення бажаної кількості настойки за формулою

$$X = V + m \cdot K, \quad (7.3)$$

де V — необхідний об'єм настойки, л; m — кількість ЛРС, кг; K — коефіцієнт спиртопоглинання сировиною, який показує кількість спирту, що утримується 1 г сировини.

Прості настойки частіше отримують способом перколяції. При одержанні настоек у співвідношенні 1:5 з метою досягнення повноти вис-

наження сировини екстрагування проводять із застосуванням циркуляційного перемішування за допомогою відцентрових насосів, вібрації або інших прийомів. Якщо кількість діючих речовин у витяжці вища за встановлену межу, її розбавляють додаванням чистого екстрагента.

Очищення витяжок. Отримані витяжки з ЛРС є каламутними рідинами, що містять значну кількість зважених частинок. Їх очищення проводять відстоюванням протягом не менше двох діб при температурі не вище 10 °С до одержання прозорої рідини. При цій температурі зменшується розчинність баластних речовин (білки, слизи) і відбувається їх осадження. Тому надалі, у процесі зберігання настоек при температурі 15 °С, вірогідність появи осаду невелика.

У фармакопєях різних країн наведені різні рекомендації щодо часу відстоювання настоек: згідно з японською фармакопєєю воно має тривати 2 дні, румунською — 6 діб, італійською — 12 год, а за використання вихрової екстракції — 3 дні при низькій температурі.

Після відстоювання проводять фільтрування у поєднанні з декантацією (тобто без скаламучування осаду), при цьому застосовують друк-фільтри, центрифуги, фільтр-преси. Нутч-фільтри використовувати не рекомендується через можливу втрату екстрагента. Виготовлену настойку фасують у флакони, закупорюють і пакують відповідно до нормативної документації. Завершальною стадією процесу одержання екстрактивних препаратів є рекуперація екстрагента зі шроту.

Стандартизація настоек. До загальних методів випробування настоек належать: *контроль органолептичних ознак; кількісне визначення етанолу, екстрактивних речовин, важких металів; густина, мікробіологічна чистота і точність дозування.*

Контроль органолептичних ознак. Настойки мають бути прозорими і зберігати смак і запах тих речовин, які містяться у вихідній лікарській сировині.

Вміст етанолу в настойках визначають дистиляційним методом або за температурою кипіння. *Густину настоек* визначають за допомогою пікнометра або ареометра (денсиметра).

Екстрактивні речовини визначають за сухим залишком. *Вміст діючих речовин* в настойках визначають інструментальними методами.

Зберігання настоек. Їх слід зберігати в добре закупорених флаконах у місці, захищеному від сонячних променів, при температурі не вище 15 °С.

7.6. ЕКСТРАКТИ

Екстракти (від лат. *extractum* — витяжка) — це концентровані витяжки різної консистенції з рослинної або тваринної сировини.

Вони можуть бути класифіковані залежно від консистенції на екстракти *рідкі* (*Extracta fluida*), екстракти *густі* (*Extracta spissa*) і екстракти *сухі* (*Extracta sicca*); або залежно від застосованого екстрагента: *водні* (*Extracta aquosa*), *спиртові* (*Extracta spirituosa*), *ефірні* (*Extracta aetherea*), *олійні*

(*Extracta oleosa*) і отримані за допомогою зріджених газів. Крім того, виділяють *стандартизовані екстракти* (*Extracta standartisata*), або *екстракти-концентрати*.

7.6.1. Рідкі екстракти

Рідкі екстракти — це рідкі концентровані водно-спиртові витяжки з ЛРС, які одержують у співвідношенні 1:1. На фармацевтичних підприємствах рідкі екстракти готують за масою (з 1 кг сировини отримують 1 кг рідкого екстракту). Рідкі екстракти бувають лише спиртовими.

Рідкі екстракти знайшли широке застосування у фармацевтичній промисловості, оскільки мають певні переваги: 1) однакові співвідношення між діючими речовинами в лікарській сировині та в готовому препараті; 2) зручність у відмірюванні в умовах аптек; 3) можливість виготовлення без випарювання дозволяє отримати рідкі екстракти, що містять леткі речовини (*олії ефірні*).

До вад рідких екстрактів належать: 1) насиченість їх супутніми речовинами, що екстрагуються з рослинної сировини; 2) поява осадів при незначному зниженні температури або частковій втраті спирту; 3) необхідність у герметичному закупорюванні і зберіганні при температурі 15—20 °С; 4) для одержання рідких екстрактів використовуються великі об'єми екстрагентів, які потім випарюють.

Оскільки екстракти є концентрованими витяжками, то для максимальної екстракції БАР використовують свідомо надлишкову кількість екстрагента, яку потім необхідно випарити до співвідношення 1:1 по відношенню до маси сировини. Розрахунок кількості X екстрагента проводять за формулою

$$X = n \cdot V + m \cdot K, \quad (7.4)$$

де n — кількість об'ємів екстрагента, необхідна для повного виснаження сировини (зазвичай потрібно від 3 до 10 об'ємів екстрагента і залежить від властивостей і екстрагованості сировини); V — необхідна кількість екстракту, кг; m — кількість ЛРС, кг; K — коефіцієнт спиртопоглинання сировиною, що показує кількість спирту, яка утримується 1 г сировини.

Якщо метод екстрагування не передбачає концентрування витяжок, то приймається $n = 1$.

Як екстрагент при виробництві рідких екстрактів зазвичай використовують 50—70 %-вий етанол, рідше — інші концентрації.

Способи одержання. Рідкі екстракти отримують екстракційними методами перколяції, реперколяції (у різних варіантах), ремацерації в різних модифікаціях, протитечійним екстрагуванням. Рідкі екстракти також отримують шляхом розчинення сухих або густих екстрактів. Метод застосовується порівняно рідко, хоча заслуговує на більше впровадження в прак-

тику завдяки скороченню тривалості технологічного процесу. Технологія приготування зводиться до розчинення густого або сухого екстракту у відповідному екстрагенті з подальшим очищенням і стандартизацією. Кращі за якістю рідкі екстракти отримують методами, що виключають концентрування (упарювання) витяжок.

Концентрування. Витяжки, які після екстрагування потребують концентрування відпусків, піддаються згущуванню за допомогою вакуум-випарювальних установок, описаних у підрозділі 7.6.2.

Очищення витяжок. Отримані будь-яким із названих вище способів, витяжки у виробництві рідких екстрактів відстоюють протягом не менше 2 діб при температурі не вище 10 °С до отримання прозорої рідини. Відстоювання інколи допускається проводити у присутності адсорбентів, що сприяє кращому очищенню та більшій стійкості екстрактів при зберіганні й транспортуванні. Прозору частину витяжок, що відстоялися, фільтрують через друк-фільтри, фільтр ХНДХФІ, фільтр-преси або центрифугують. В останню чергу фільтрують залишок витяжки з осадом. Профільтровані витяжки ретельно перемішують і проводять стандартизацію.

Стандартизація. У рідких екстрактах вміст діючих речовин визначають інструментальними методами, кількісні показники деяких рідких екстрактів встановлюють за сумою екстрактивних речовин. Проводять перевірку органолептичних ознак, визначають вміст спирту, важких металів, а також точність дозування, мікробіологічну чистоту і щільність екстракту.

Зберігання. Рідкі екстракти зберігають у добре закупорених флаконах при температурі 12—15 °С, у захищеному від світла місці.

7.6.2. Густі та сухі екстракти

Густі екстракти — це концентровані витяжки з лікарської сировини, що являють собою в'язкі маси з вмістом води не більше 30 % (відповідно до європейських вимог) і 25 % (згідно з національним розділом ДФУ), отримані шляхом часткового упарювання застосованого екстрагента. Вони зазвичай не виливаються з посудини, а розтягуються в нитки, які потім зливають у суцільну масу. Більшість густих екстрактів використовують як напівпродукти для одержання різних лікарських форм (таблеток, супозиторіїв, мазей, сиропів і т. д.) і комбінованих препаратів.

До вад густих екстрактів відносять незручність їх використання, що вимагає певних прийомів зважування. До того ж, у сухому повітрі вони підсихають і стають твердими; у вологому повітрі — звожуються і пліснявіють. Тому вони потребують герметичного пакування.

Сухі екстракти — це концентровані витяжки з лікарської сировини, що є сипкими масами з вмістом води не більше 5 %, отримані шляхом

видалення застосованого екстрагента. Їх вважають найбільш раціональним типом екстрактів. Вони зручні в застосуванні, мають мінімально можливу масу. До вад сухих екстрактів належать висока гігроскопічність, унаслідок чого вони перетворюються на грудкоподібні маси, що втрачають сипкість.

Сухі екстракти поділяють:

- 1) на екстракти з лімітованою верхньою межею діючих речовин;
- 2) екстракти з нелімітованою верхньою межею діючих речовин.

Екстракти з лімітованою верхньою межею діючих речовин отримують із сировини, що містить високоактивні в біологічному відношенні сполуки. Такі екстракти повинні містити діючі речовини в суворо зазначеній кількості. Цього домагаються додаванням наповнювачів або змішуванням у певних співвідношеннях екстрактів, що містять діючі речовини більше і менше норми. Як наповнювачі використовують молочний цукор, глюкозу, декстрин, крохмаль картопляний та ін. Наповнювачі переважно додають до висушеного продукту на стадії розмелювання.

Екстракти з нелімітованою верхньою межею діючих речовин, одержують без додавання до них наповнювачів з лікарської сировини, яка не містить сильнодіючих речовин.

Способи одержання. Процес виробництва *густих екстрактів* включає три основні стадії: 1) одержання витяжки; 2) її очищення; 3) згущування.

Виробництво *сухих екстрактів* може бути здійснене за двома схемами. У першому випадку процес складається з чотирьох стадій: 1) одержання витяжки; 2) очищення витяжки; 3) згущування витяжки; 4) висушування згущеної витяжки. За другою схемою процес виробництва сухих екстрактів проводиться без стадії згущування, і тоді він включає три стадії: 1) одержання витяжки; 2) очищення витяжки; 3) висушування рідкої або злегка згущеної витяжки. Висушування рідкої витяжки може проводитися в розпилювальних, сублімаційних (ліофільних, молекулярних) або інших сушарках. Витяжку, що злегка згущена, висушують у вакуум-вальцьових сушарках.

Одержання витяжок. У виробництві густих і сухих екстрактів для одержання витяжок із сировини використовують різні способи: 1) ремацерацію та її варіанти; 2) перколяцію; 3) реперколяцію; 4) циркуляційне екстрагування; 5) протитечійне екстрагування в батареї перколяторів із циркуляційним перемішуванням; 6) безперервне протитечійне екстрагування з переміщенням сировини і екстрагента; а також інші методи, що включають подрібнення сировини в середовищі екстрагента; вихрову екстракцію; екстракцію з використанням електромагнітних коливань, ультразвуку, електричних розрядів, електроплазмолізу, електродіалізу тощо.

Для отримання густих і сухих екстрактів можливе використання широкого асортименту розчинників з урахуванням специфічних властивостей

діючих речовин, оскільки екстрагент частково або повністю видаляється. Як екстрагенти у виробництві густих і сухих екстрактів використовують воду (у деяких випадках гарячу), водні розчини амоніаку, хлороформну воду, етанол різних концентрацій, органічні розчинники, зріджені гази, олії рослинні та масла мінеральні.

Очищення витяжок. Залежно від характеру баластних речовин і екстрагента, застосованого при виготовленні густих і сухих екстрактів, використовуються різні методи видалення баластних речовин.

Очищення водних витяжок. При екстрагуванні рослинного матеріалу водою або слабкими водно-спиртовими розчинами (20—40 %-вими), окрім діючих речовин, екстрагуються і баластні (такі як слизи, крохмаль, цукри, пектинові й білкові речовини, полісахариди), які до упарювання повинні бути обов'язково видалені. Розкладаючись при зберіганні, ці домішки додають екстрактам нехарактерний запах і можуть небажано вплинути на БАР. Для видалення баластних речовин з водних витяжок застосовують такі методи:

1. Найпростішим з них є *відстоювання* при 8—10 °С протягом двох-трьох діб з подальшою фільтрацією.

2. *Теплова денатурація.* Для видалення білків водні витяжки кип'ятять при 100 °С протягом 0,5—3 год, якщо це дозволяють діючі речовини. При цьому більшість білкових речовин коагулюється і відшаровується, рідину потім відстоюють, фільтрують. Для повнішого їх осадження первинну витяжку упарюють до 1/2—1/4 об'єму, відстоюють одну добу і фільтрують або центрифугують, після чого упарюють до готовності. Кип'ятіння, крім того, веде до гідролізу полісахаридів, що прояснює розчин.

3. *Адсорбція.* Для інтенсифікації процесу відстоювання використовують освітлювачі, такі як суспензія тальку (2 %), каоліну (5 %), бентоніту, порошку целюлози та інші, які адсорбують на своїй поверхні завислі частинки, пігменти, смоли. Укрупнені таким чином грудочки швидше осідають. З цією метою також використовують активоване вугілля, але досить обмежено — воно адсорбує алкалоїди, глікозиди, пігменти та інші діючі речовини.

4. *Дегідратація.* Слизи, пектинові речовини, білки та інші ВМС можна осадити з розчину за допомогою спирту, тобто провести власне спиртоочищення. При додаванні міцного (95—96 %-вого) спирту відбувається дегідратація молекул ВМС або міцел колоїдів і випадання їх в осад. Спирт додають: а) безпосередньо до первинної витяжки дво-трикратний об'єм спирту 96 %-вого (це залежить від кількості витяжки, концентрації баластних речовин та їхніх властивостей); б) витяжку упарюють до 1/2 об'єму по відношенню до маси вихідної сировини, а потім додають дво-кратний об'єм спирту по відношенню до екстракту, залишають на 5—6

днів при температурі 10 °С. Після відстоювання витяжку фільтрують і упарюють.

Етанол, метанол, ацетон спричиняє руйнування гідратної оболонки довкола білкової молекули, яка сприяє стійкості білка і перешкоджає його осадженню. Якщо в білкових молекул відняти молекули води, вони почнуть злипатися, утворюючи крупніші частинки, які осідають у вигляді осаду.

5. *Висолювання* — осадження білків і вуглеводів з витяжок за рахунок дегідратації при додаванні солей.

6. *Осадження солями важких металів*. Для видалення ВМС з витяжок застосовують розчини важких металів (плюмбум ацетат, купрум гідроксид та ін.), які утворюють з білками нерозчинні сполуки.

7. *Створення ізоелектричної точки*. Амінокислоти, що входять до складу білків, у зв'язку з наявністю карбоксильної і аміної груп мають амфотерні властивості. Ізоелектрична точка — значення рН середовища, при якому амінокислота нейтральна. В ізоелектричній точці білкові молекули мають, як правило, найменшу розчинність і схильні до асоціації.

8. *Ферментація*. Для видалення полісахаридів до витяжки інколи додають ферменти, що каталізують процес гідролізу по ацетальних зв'язках до моно- і олігосахаридів, вміст яких допустимий в екстрактах.

9. *Діаліз і електродіаліз*. Для відділення БАР від баластних ВМС використовують різницю їхніх розмірів. Білки та інші ВМС не проникають крізь пори напівпроникної мембрани, на чому й побудований метод діалізу та електродіалізу.

Очищення спиртових витяжок. Спиртові витяжки з рослинного матеріалу, як правило, містять смолисті речовини, пігменти — антоціани, каротини, хлорофіл, флавіони та інші баластні речовини (віск, стерини, церин, жири тощо). Для їх видалення проводять заміну одного екстрагента іншим. Для цього спочатку при звичайному тиску відганяють спирт, а потім до залишку додають рівний об'єм гарячої води або водні суспензії тальку (2 %), каоліну (3 %) або інший освітлювач. Ретельно перемішують і після відстоювання, фільтрації або центрифугування відганяють розчинник. Відгонку проводять при зниженій температурі у вакуумі. Вода в цьому випадку додається для того, щоб ще більше знизити концентрацію спирту, і таким чином зменшити розчинність смол, жирів та ін. Тальк, каолін, бентоніт добре адсорбують крапельки смоли, що виділилися з розчину, роблять їх важчими і цим сприяють швидшому проясненню розчину. Від завислих частинок звільняються фільтрацією і центрифугуванням на відстійних або фільтрувальних центрифугах.

Очищення хлороформних витяжок. Для таких витяжок (екстрагент хлороформ, тетрахлорометан) також застосовують метод заміни екстрагента, наприклад неполярного на полярний. При цьому до упареної ви-

тяжки (до половинного об'єму по відношенню до маси вихідної сировини) додають воду в кількості, що дорівнює масі сировини. Розчинні в хлороформі (тетрахлорометані) хлорофіл, смолисті речовини випадають в осад, оскільки вони не розчиняються у воді. Витяжку відстоюють, фільтрують і піддають подальшій обробці.

Для видалення смол і жироподібних домішок з витяжки повністю відганяють органічний екстрагент, який замінюють водою. У воду переводять БАС, які необхідно виділити (алкалоїди, глікозиди), а смоли як побічний продукт відділяють фільтруванням.

Згущування витяжок. Очищені витяжки упарюють під вакуумом при температурі 50—60 °С і розрідженні 80—87 кПа (600—650 мм. рт. ст.) до необхідної консистенції. При згущуванні спиртових витяжок або витяжок після спиртоочищення спочатку відганяють спирт, не включаючи вакууму. Апаратура, що застосовується для упарювання витяжок у фармацевтичному виробництві, має свої особливості. Пояснюється це тим, що витяжки містять БАР, які при упарюванні можуть осаджуватися на стінках випарних апаратів, що обігріваються парою, і втрачати свою активність через високу температуру стінок. Тому апарати, в яких немає циркуляції витяжки або вона слабка (як у випарювальному кубі) у фармацевтичному виробництві застосовують вкрай рідко.

Для концентрації витяжок з ЛРС використовують різні схеми випарювальних установок періодичної і безперервної дії. Вибір типу установки визначається масштабами виробництва і цільовим призначенням. Найбільше використання на цій стадії (як надійні в роботі, високоефективні, зручні в обслуговуванні і малоенергомісткі) знайшли такі конструкції, як прямотечійний роторний, циркуляційний вакуум-випарювальний апарати і пінний випарник.

Роторний прямотечійний апарат (рис. 7.14) має вертикальний корпус 1 з паровою оболонкою 8. Уздовж центра корпусу розташований ротор у вигляді вертикального обертового вала 9 із шарнірно закріпленими на ньому шкребками 7. Витяжка, що підлягає упарюванню, подається у верхню частину корпусу роторного випарювального апарата через штуцер 2 у порожнину розподільного кільця 6, з якого витікає у вигляді численних струмочків, що змочують обертові шкребки. Зі шкребків витяжка розбризкується на циліндричну поверхню корпусу, що обігрівається, у вигляді тонкої плівки, з якої випарюється розчинник. Витяжка, яка згущується, знімається шкребками і під дією сили ваги стікає в нижню конічну камеру, звідти безперервно виводиться через штуцер 10. У сепараційній камері 3 із вторинної пари відокремлюються краплі рідини за допомогою краплевідбійника 4. Вторинна пара, що утворюється, без крапель підхопленої рідини надходить у верхню частину сепараційної камери 3 і через патрубок 5 відводиться до конденсатора. Роторний випарник може працювати як під атмосферним тиском, так і під вакуумом.

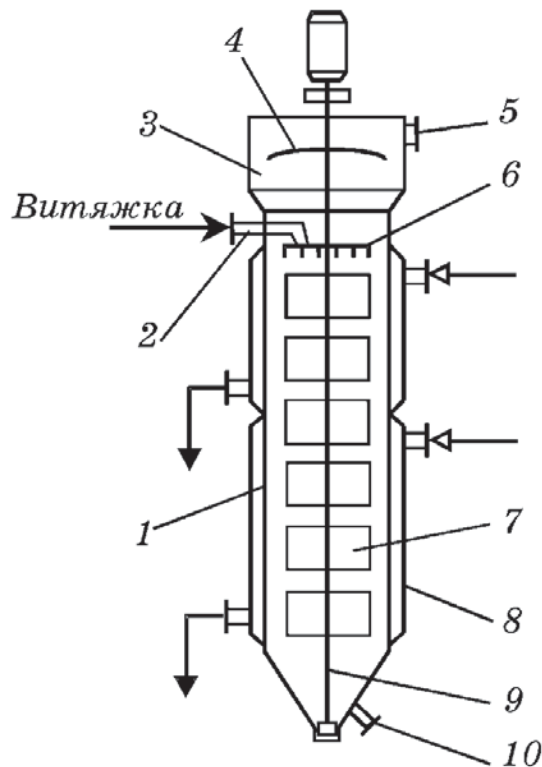


Рис. 7.14. Схема роторного прямотечійного апарата

Циркуляційний вакуум-випарювальний апарат фірми «Сімакс» (рис. 7.15) може працювати як під вакуумом, так і під атмосферним тиском. Зазвичай апарат виготовляється з термостійкої боросилікатної скломаси, що дозволяє контролювати процес, включаючи циркуляцію упарюваної витяжки, конденсацію пари екстрагента, кількість упареної витяжки і об'єм сконденсованого екстрагента.

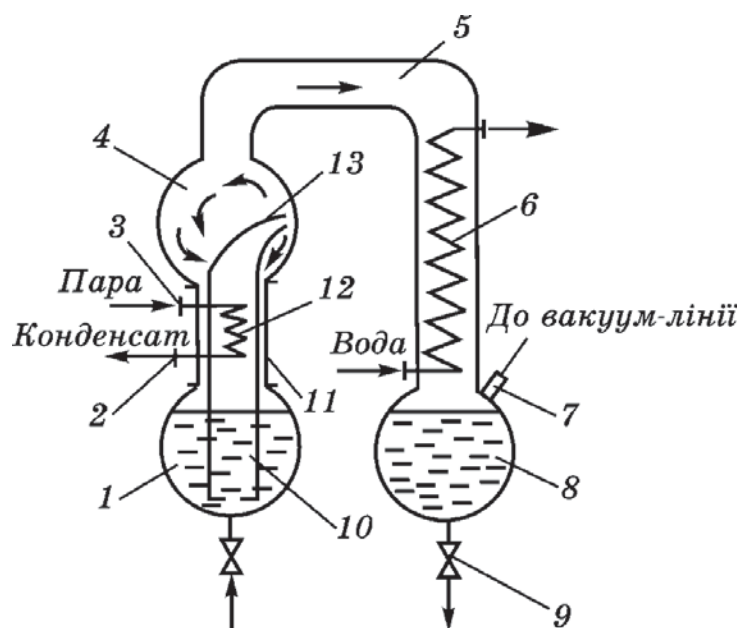


Рис. 7.15. Схема вакуум-випарного апарата фірми «Сімакс»

У колбу-приймач *1* за допомогою вакууму, створеного через штуцер *7*, затягують витяжку, яка підлягає упарюванню. Рівень витяжки в колбі *1* повинен досягати верхнього краю спіралей калорифера *12*. У калорифер подають гріючу пару через патрубок *3* і відводять конденсат, що утворюється, по патрубку *2*. У зоні калорифера витяжка швидко закипає і у вигляді парорідинної суміші викидається через хобот *13* у колбу-розширювач *4*, де інтенсивно циркулює, утворюючи велику поверхню випарювання. Пари, що утворюються, піднімаються вгору і відводяться широкою трубою *5* в холодильник-конденсатор *6*, де охолоджуються холодною водою. Пари екстрагенту, що сконденсувалися, збираються в колбі-приймачі *8* і відводяться через штуцер *9* після зняття вакууму в установці. Витяжка, що не випарувалася, з колби *4* стікає по зазору між циркуляційною трубою *10* з хоботом *13* і царгою *11* в колбу *1*, з якої знов піднімається по трубі *10*, закипає від калорифера *12* і викидається в колбу *4*.

Така циркуляція упарюваної витяжки триває до одержання заданого кінцевого об'єму витяжки, після чого сконцентровану витяжку і чистий екстрагент зливають, а в установку завантажують нову порцію витяжки.

Пінний випарник (рис. 7.16) застосовують для упарювання водних витяжок, оскільки в ньому не передбачена конденсація вторинної пари. Установка складається з робочого бака *2*, в який завантажують вихідну витяжку. Витяжка насосом *1* через патрубок *7* подається на розподільний пристрій *6*, з якого він стікає у вигляді численних струменів на горизонтальні трубки *11* випарювальної камери *8*, що обігріваються із середини парою. Витяжка закипає, сильно спінюється, створюючи велику поверхню випарювання. Для прискорення процесу випарювання через киплячу витяжку знизу за допомогою вентилятора *9* прокачується повітря, яке, забираючи вологу з витяжки, що спінюється, надходить у сепаратор *4*.

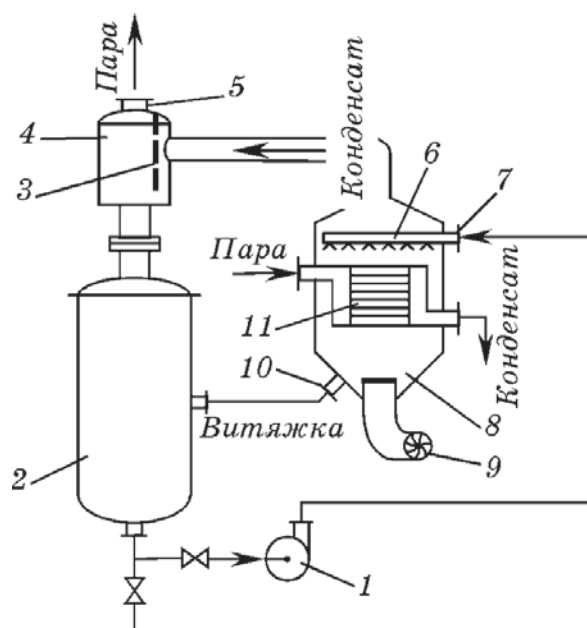


Рис. 7.16. Схема пінного випарника

Тут, ударяючись об перегородку 3, повітря звільняється від крапель витяжки і вже збагачене вологою викидається в атмосферу через патрубок 5. Краплі витяжки, які відокремилися, із сепаратора 4 зливаються в робочу посудину 2. Циркуляція витяжки в установці проводиться до необхідної кінцевої концентрації. Краплі витяжки, що пройшли між трубками, з випарювальної камери 8 через патрубок 10 спрямовуються в робочий бак 2. Апарат високоефективний, малоенергомісткий, зручний в експлуатації. Широко використовується для упарювання водних витяжок у виробництві плантаглюциду.

При згущуванні водних витяжок доцільне також застосування багатокорпусних вакуум-випарювальних установок з багатократним використанням тепла грючої пари, оскільки ця стадія найбільш енергомістка і потребує великої кількості тепла.

Альтернативним і економічним методом концентрування розчинів є мембранні технології. Процес здійснюють крізь фільтрувальні осмотичні мембрани під тиском, без дії високих температур і перемішувальних механічних пристроїв, максимально зберігаючи БАР від руйнування. Застосовуючи полімерні мембрани з різним діаметром отворів, можна досягти розділення екстрактивних речовин на фракції за розміром частинок.

Висушування витяжок. Для висушування рослинних витяжок використовують різні типи сушильних апаратів, які класифікуються за *конструктивними ознаками, режимом роботи, тиском в сушильній камері, природою сушильного агента, напрямом потоків тощо*.

Висушування у фітохімічному виробництві за *способом сушіння матеріалу* здійснюється:

- при нагріванні висушуваних матеріалів теплоносієм через непроникну стінку, яка проводить тепло (*контактне сушіння*);
- шляхом безпосереднього зіткнення висушуваних матеріалів з гарячим газоподібним теплоносієм, наприклад повітрям (*конвективне, або повітряне сушіння*);
- шляхом підведення або створення тепла інфрачервоними променями, струмами високої частоти, із замороженого стану, в мікрохвильовому полі тощо (*спеціальні способи*).

Узагальнюючи сказане, для висушування вологих матеріалів нині можна використовувати різні методи, що відрізняються природою теплоагентів, принципами їх подачі і конструктивними деталями сушарок. Вибір типу сушильної установки визначається властивостями висушуваного матеріалу, масштабами виробництва і цільовим призначенням.

Висушування очищених витяжок може проводитися за двома схемами:

- 1) без згущування рідкої витяжки;
- 2) через стадію згущування з подальшим висушуванням.

У першому випадку сушка витяжок може здійснюватися в **розпилювальних сушарках** (рис. 7.17). Рідку витяжку із збірника 1 за допомогою диска, що обертається з частотою $(5—10) \cdot 10^3$ об/хв, або механічної форсунки 2 розпилюють у вигляді найдрібніших крапель діаметром 10—50 мкм у сушильній камері 3. Знизу, назустріч краплям, що осідають, подається за допомогою вентилятора 5 нагріте повітря з температурою 150—200 °С. Нагрівання повітря здійснюється в калорифері 4. Найдрібніші краплі рідини, що обдуваються з усіх боків гарячим повітрям, протягом від 0,01 до 0,04 с втрачають вологу і осідають у вигляді порошкоподібних частинок на дні камери. При цьому значного розігрівання матеріалу не відбувається завдяки великій питомій поверхні випарювання, тобто все тепло повітря йде на зміну агрегатного стану вологи з крапельок витяжки. Температура висушуваного матеріалу не перевищує 50—60 °С. Сухий порошок видаляється з камери за допомогою спеціальних пристроїв 7, потрапляє на шнек 8 і потрапляє в збірник 9. Відпрацьоване повітря із значною кількістю (майже 20 %) висушеного матеріалу у вигляді пилу надходить у систему рукавних фільтрів 6, очищується і видаляється. Тканинні рукавні фільтри періодично струшують порошок на шнек. Отриманий матеріал не вимагає подальшого здрібнення і має добру розчинність. Оскільки процес сушіння здійснюється за частку секунди і перегрівання матеріалу не відбувається, то його рекомендують для термолабільних БАР.

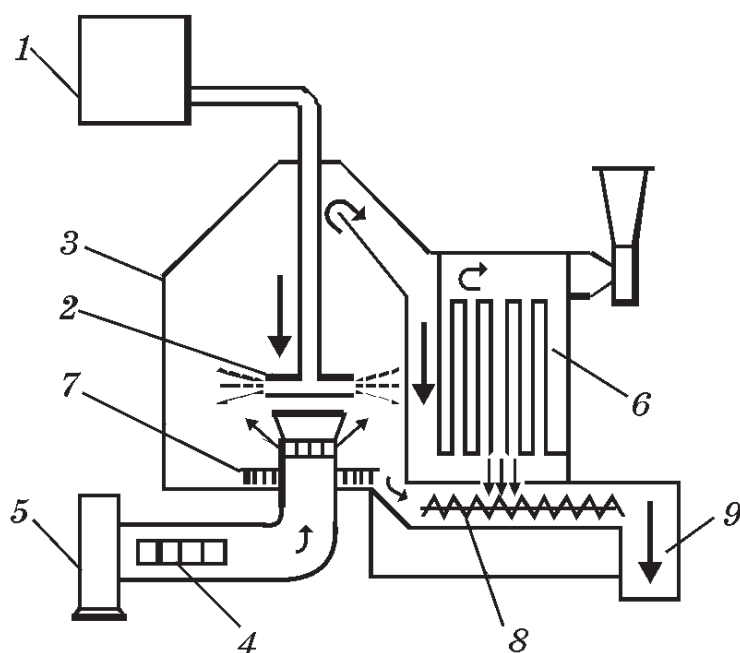


Рис. 7.17. Схема розпилювальної сушарки безперервної дії

За останні роки розроблено більш досконалі конструкції розпилювальних сушарок, які відрізняються конічним дном сушильної камери, де збирається висушений матеріал. Дискові розпилювальні форсунки діаметром 100—400 мм мають спеціальний рельєф і обертаються з частотою до 40 000 об/хв. Це сприяє утворенню мікрокрапель, які висушуються ще

швидше. Для диспергування рідини застосовують також форсунки, роботу яких забезпечує стиснене повітря. Використання таких форсунок спрощує розпилювання матеріалу, але вимагає відсутності у витяжці будь-яких механічних домішок. Подача теплоносія (повітря або азоту) може здійснюватися і зверху над розпилювальним пристроєм за проточним типом. Такий метод менш інтенсивний порівняно з типом протитечії, але сприяє м'якшому режимові сушіння.

Розпилювальні сушарки — досить складні й небезпечні у використанні апарати, оскільки під час їх роботи може створитися вибухонебезпечна ситуація. Тому їх роботу прагнуть автоматизувати, а як висушувальні агенти використовувати інертні гази.

За першою схемою висушування може бути здійснено також у **барабанних (вальцьових) вакуум-сушарках**. У цьому випадку витяжку трохи упарюють (щоб на вальцях утворився після висушування достатній шар сухого екстракту) і подають на вальці, що обігріваються із середини і обертаються назустріч один одному. Зняту з вальців скоринку сухого екстракту потім розмелюють у млині.

Вальцьові сушарки складаються з одного або двох барабанів (вальців), що повільно обертаються в коритоподібній посудині, наповненій матеріалом, який необхідно висушити (рис. 7.18). Всередині ці барабани порожнисті і обігріваються парою, а вальці лише частково занурені в матеріал. При обертанні упарена витяжка налипає на гарячу поліровану поверхню вальців, вирівнюється тонким шаром і сушиться під час його обертання. Сухий матеріал завтовшки 0,1—1,0 мм зрізається ножом і за допомогою шнекового транспортера (або іншим способом) відводиться із сушарки. Випарювальна здатність у вакуум-вальцьових сушарках значно вища, ніж у поличних сушарках. Промисловістю випускаються сушарки у герметичних корпусах, в яких можна створити вакуум і проводити сушіння термолабільних продуктів при низьких температурах.

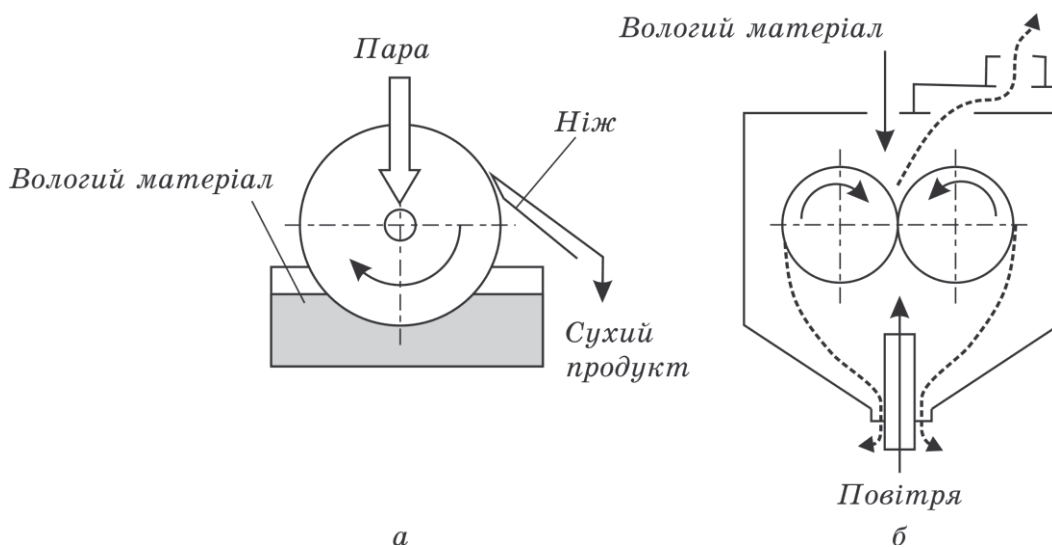


Рис. 7.18. Схема одновальцевої (а) і двовальцевої (б) сушарок

Висушування з рідкого стану можна проводити також у *сублімаційних (ліофільних, молекулярних) сушарках*. Витяжку заморожують, поміщають у сублімаційну камеру, де створюють глибокий вакуум. У таких умовах волога із замороженого матеріалу сублімується, тобто випаровується, минаючи рідку фазу. Температура сушіння в цьому випадку складає 20—30 °С. Отриманий порошок дуже легко розчиняється, містить усі БАР у незмінному вигляді. При висушуванні сублімацією в період охолодження і заморожування (перший період) випаровується 5—20 % вологи, під час безпосереднього сушіння (другий період) — 75—80 % і при тепловому (вакуумне досушування) видалається 5—15 % вологи. Тривалість сублімаційного сушіння коливається від 8 до 20 год залежно від обраного режиму.

Провідними виробниками Німеччини, Італії, Японії, США, Китаю та інших країн створено новітні конструкції ліофільних сушарок, які оснащені автоматичними системами завантаження і розвантаження продукту, системою охолодження рідким азотом, системою СІР, пристроєм для визначення точки евтектики, автоматичною системою контролю технологічних параметрів тощо.

За другою технологією висушування проводять у *вакуум-сушильних шафах*. Згущену витяжку у вигляді тонкого шару (0,5—0,8 см) поміщають на листи і проводять сушіння при температурі 50—60 °С і тиску 80—87 кПа (600—650 мм. рт. ст.), тобто при вакуумі. У результаті отримують дуже пухку, легку масу у вигляді коржів, які розмелюють у млині. У поличних сушарках теплообмін здійснюється крізь шар екстракту, тому висушуваний матеріал тривало піддається дії високої температури і в нижніх шарах схильний до перегрівання, що впливає на якість сухих екстрактів. До недоліків таких сушарок також відносять необхідність герметизації конструкції та замалу продуктивність.

Перспективним є використання *вібраційних поліфункціональних апаратів*, що дозволяють проводити в єдиному робочому об'ємі такі технологічні процеси: розчинення, кристалізацію, упарювання, фільтрацію, очищення екстрактів від залишків розчинника, кондуктивне сушіння і подрібнення у віброкиплячому шарі. Основними перевагами цих апаратів є: відсутність газового теплоносія і перемішувальних пристроїв у робочому об'ємі, мінімальні втрати продукту за рахунок повної герметичності робочого об'єму, скорочення тривалості технологічного процесу, екологічна чистота, невисокі енерговитрати.

Стандартизація. Стандартизацію густих і сухих екстрактів проводять за органолептичними показниками, кількісним вмістом діючих речовин, визначають важкі метали, сухий залишок і мікробіологічну чистоту. Також визначають втрати маси при висушуванні, у густих екстрактах цей показник повинен складати не більше 25—30 %; у сухих — не більше 5 %. Якщо вказано в окремих статтях, проводять визначення залишкового вмісту екстрагента, використаного для приготування екстракту. Якщо экс-

тракт використовується як готовий продукт, додатково визначають точність дозування.

Зберігання. Густі екстракти зберігають у герметично закупореній тарі, що не допускає висихання, у захищеному від світла місці. Сухі екстракти, що відрізняються великою гігроскопічністю, необхідно зберігати в мілкомістких широкогорлих банках, герметично закупорених, місткістю не більше 100 г, у захищеному від світла місці.

7.6.3. Екстракти-концентрати

Екстракти-концентрати, або **екстракти для приготування настоїв і відварів**, — це стандартизовані рідкі і сухі витяжки з ЛРС, які використовують для швидкого приготування водних витяжок в аптечній практиці. Розрізняють **рідкі концентрати**, які готують у співвідношенні 1:2 і **сухі** у співвідношенні 1:1. Це означає, що з однієї частини за масою рослинного матеріалу отримують дві частини за об'ємом рідкого концентрату або одну частину за масою сухого концентрату. Для одержання екстрактів як екстрагент використовують етанол низьких концентрацій (від 20 до 40 %). Це пояснюється прагненням наблизити концентрати за складом діючих речовин до аптечних водних витяжок. Верхню межу концентрації етанолу використовують для консервації витяжок.

Технологія одержання рідких концентратів передбачає такі ж самі основні стадії, що й для виготовлення рідких екстрактів, — *одержання витяжки з лікарської рослинної сировини, її очищення*. Для отримання витяжок здебільшого використовують методи, в яких не відбувається випарювання (кількість кінцевого продукту при цьому буде вищою). Очищення витяжок зводиться до відстоювання і фільтрування відстоюної витяжки. Стандартизують рідкі концентрати за тими ж показниками, що й рідкі екстракти (вміст діючих речовин, вміст екстрактивних речовин (сухий залишок), вміст спирту або густина, вміст важких металів).

Промисловістю випускаються рідкі екстракти-концентрати (1 : 2) горіцвіту, термопсису, валеріани, алтеї, кропиви собачої і т. ін.

Сухі концентрати відрізняються від звичайних сухих екстрактів тим, що вміст діючих речовин у них дорівнює вмістові у вихідній сировині, тобто 1 : 1 (лише для сухого концентрату конвалії він дорівнює половинній кількості — 1 : 2). Тому для приготування настоїв і відварів із сухих концентратів замість прописаної в рецепті кількості лікарської сировини беруть однакову за масою кількість сухого концентрату і розчиняють у розрахованому об'ємі води. Сухі концентрати (або «концентровані сухі настої і відвари») у закордонній фармацевтичній літературі більше відомі під назвою «абстракти». Одна частина абстракту може відповідати одній (1 : 1) або 0,5 (1 : 2) частини вихідної лікарської рослинної сировини.

Сухі концентрати отримують так само як і сухі екстракти. Одержання витяжки проводять до повного виснаження сировини, використовуючи найчастіше високоефективні методи (для кореня алтеї — мацерацію). Для

очищення витяжок застосовують відстоювання і подальше фільтрування. Висушування може проводитися через стадію згущування. У цьому випадку застосовують апарати усіх типів, призначені для упарювання витяжок. Наступний процес сушіння відбувається у вакуум-вальцьових сушарках або вакуум-сушильних шафах при 50—60 °С. Якщо висушування проводять без стадії згущування, то застосовують розпилювальні та сублимаційні сушарки.

Наповнювачі (декстрин, молочний цукор або їх суміші) вводять під час розмелювання висушеного екстракту. Стандартизацію сухих концентратів проводять за вмістом вологи і важких металів.

Виготовляють сухі концентрати (1 : 1) термопсису, горицвіту, наперстянки, кореня алтеї та деякі інші, які входять до складу різних препаратів.

7.6.4. Комбіновані фітопрепарати

Сучасні **багатокомпонентні фітопрепарати** — це різноманітні комбінації витяжок з ЛРС та інших лікарських речовин. За даними деяких дослідників, такі препарати вже складають майже 20 % від загальної номенклатури екстракційних засобів. Наприклад, рідкі екстракти (1 : 1) з квіток ромашки, квіток календули, трави деревію в співвідношенні 2 : 1 : 1 на 40 %-вому спирті під назвою «Ротокан». Препарат «Кардіовален» містить рідкий екстракт жовтушника, адонізид концентрований, настойку валеріани зі свіжих коренів і кореневищ, рідкий екстракт глоду, камфору, натрій бромід, спирт етиловий 95 %-вий, хлоробутанолгідрат. Технологія комбінованих фітопрепаратів зводиться до змішування витяжок і розчинення компонентів складу, а методи і устаткування для одержання екстракційних складових не відрізняються від вже розглянутих. Завдяки багатокомпонентності таких фітопрепаратів діапазон їх використання значно ширший порівняно з «класичними» екстракційними препаратами.

7.6.5. Олійні екстракти

Олійні екстракти, або **медичні олії** (*Olea medicata*), — це витяжки з ЛРС, отримані з використанням олій рослинних або масел мінеральних, тому комплекс речовин, що екстрагуються, має ліпофільну природу. Вони широко застосовувалися упродовж століть (олія блекотна, олія дурманна і т. ін.). Зараз у медичній практиці використовують олійні екстракти з трави звіробою, листя евкаліпта (хлорофіліпт), олію м'якоті плодів шипшини (*Extractum Rosae oleosum*), каротолін (*Carotolinum*), олію насіння шипшини (*Oleum Rosae*), олію обліпихи (*Oleum Hippophae*), олію аронії (з плодів аронії чорноплідної) тощо.

Одержання олійних екстрактів проводять за двома основними схемами:

1. Як екстрагент застосовують рафіновану, дезодоровану і підігріту до 60—70 °С рослинну олію (соняшникову, оливкову, кунжутну), якою

настоюють (мацерують) тонкоздрібнену сировину, отримуючи олійний екстракт.

2. Як екстрагент використовують леткі органічні розчинники (метилхлорид, дихлоретан, хлороформ, етер етиловий, етанол 70 %-вий або зріджені гази — карбон діоксид, хладони) і отримують концентрат ліпофільних комплексів, який купажують (доводять до стандартних показників) рослинною олією.

При екстрагуванні оліями технологічний процес складається з отримання витяжок (методом мацерації або протитечійним способом у батареї перколяторів), їх очищення (переважно шляхом фільтрування крізь друк-фільтри), фасування, маркування та пакування готового продукту.

Екстрагування леткими розчинниками передбачає екстрагування сировини (циркуляційним, протитечійним методом або екстрагуванням зрідженими газами), видалення екстрагента (одержання концентрату), купажування, фасування, маркування та пакування продукту.

При циркуляційному екстрагуванні екстрагент з концентрату відганяють під вакуумом, інколи додають воду для видалення залишків екстрагента і зниження температури перегонки. Під час екстрагування зрідженими газами їх видаляють з концентрату шляхом зменшення тиску у випарнику, у результаті у випарнику отримують концентрат, який піддають купажуванню олією. У виробництві олії шипшини купажування не проводиться.

Стандартизацію олійних екстрактів проводять за вмістом діючих речовин, кислотним числом (вмістом вільних кислот), точністю дозування. Якщо вказано в окремих статтях, визначають залишковий вміст екстрагента, який використано для приготування екстракту.

Зберігання. Олійні екстракти зберігають у герметично закупореній тарі з темного скла, у захищеному від світла і прохолодному місці.

7.7. КОМПЛЕКСНА ПЕРЕРОБКА ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Актуальною проблемою фітохімічного виробництва є комплексна переробка рослинної сировини. У харчовій, фармацевтичній, ефіроолійній промисловості вкрай неефективно використовується рослинна сировина. Багатотоннажні відходи виробництва після одержання соків з плодів і ягід, олій ефірних і БАР практично викидають у відвал. Рациональне використання цих відходів дозволить отримувати низку БАР і цінних харчових продуктів з одного й того ж матеріалу.

Ситуація, що склалася останнім часом на фармацевтичному ринку України, характеризується зростанням потреби у фітохімічних лікарських засобах на фоні зменшення природних запасів ЛРС, часткової або повної відсутності спеціалізованих підприємств для культивування ЛРС, а також її нераціональним використанням.

Підвищення ефективності використання ЛРС можна досягнути удосконаленням технології виробництва фітопрепаратів, використанням відходів для комплексної переробки, розширенням асортименту лікарських форм або збільшенням обсягу їх виробництва.

Одним з напрямів раціонального використання сировинних ресурсів і зниження собівартості препаратів, що випускаються, є впровадження технологій комплексної переробки ЛРС, які дозволяють з одного рослинного об'єкта отримувати кілька фармакологічно активних субстанцій і лікарських препаратів. При цьому передбачається відповідна підготовка ЛРС з подальшим екстрагуванням екстрагентами різної полярності, наприклад спочатку — зрідженими газами і легкокиплячими органічними розчинниками, потім спиртами (чи спирто-водними сумішами та водою) або водними розчинами неорганічних речовин. Така технологія дозволяє отримувати кілька комплексів: ліпофільні, які містять ефірні та жирні олії; жиророзчинні вітаміни, стерини, жирні кислоти; тритерпенові і стероїдні сапоніни; поліфенольні сполуки; глікозиди; високомолекулярні сполуки — полісахариди, білки і т. д.

Останнім часом у ДНЦЛЗ (м. Харків) розроблені технології переробки ЛРС, що дозволяють з відходів харчової промисловості (жом плодів аронії чорноплідної, плодів горобини звичайної, обліпихи і томатів) шляхом послідовної екстракції розчинниками різної полярності отримувати БАР, на основі яких можна виготовляти ЛП різної фармакологічної дії. Так, на основі *аронії чорноплідної* розроблені: олія Аронії (субстанція); мазь «Аромелін»; бальзам Аронії; густий екстракт Аронії і білково-полісахаридний комплекс; барвник, рекомендований для використання в харчовій і фармацевтичній промисловості. Шляхом комплексної переробки плодів *горобини звичайної* виділені гідрофільний і ліпофільні концентрати; сорбілін — олійний препарат, який містить каротин; супозиторії з олією горобини. З насіння *томатів* отримано білково-полісахаридну фракцію та антисклеротичний препарат «Лікоперсикол». Комплексний підхід використовується для одержання препаратів з кісточок винограду, листя евкаліпта, шавлії тощо.

Таким чином, з одного виду сировини можна виділити субстанції різної хімічної природи, на основі яких створювати препарати різної фармакологічної спрямованості й різних лікарських форм: розчини, мазі, супозиторії, капсули, екстракти, гранули, сиропи, дієтичні добавки, косметичні засоби.

Прикладом комплексної переробки сировини може бути одержання препаратів з плодів шипшини і обліпихи, при цьому сировину розділяють на м'якоть і насіння та екстрагують окремо.

7.7.1. Препарати обліпихи

Сировиною є дозрілі плоди обліпихи крушиноподібної (*Fructus Hippophaes*), що є соковитими кістянками, які зазвичай називають ягода-

ми. Заготовляють плоди на початку зими, після морозів вони втрачають терпкість і гіркоту, стають кислувато-солодкими. Плоди соковиті, помаранчеві, кісточки містять близько 16 %, а в м'якоті близько 9 % жирної олії. Плоди містять каротин, вітаміни Е, С, В₁, В₂, F, органічні кислоти, дубильні речовини, флавонові глікозиди та інші БАР.

Комплексна переробка плодів обліпихи дозволяє отримувати такі препарати: сік з плодів обліпихи; олію з м'якоті обліпихи; олію з насіння обліпихи (так звану обліпихову олію); концентрат вітаміну Р.

Перелічені препарати отримують за трьома технологічними схемами:

— кінцевим продуктом за схемою № 1 є препарат, що має назву «Олія обліпихи», який отримують екстрагуванням олією соняшниковою (див. розд. 7.6.5);

— за технологічною схемою № 2 екстрагування м'якоті плодів або окремо насіння ведуть органічними розчинниками (див. розд. 7.6.5);

— схема № 3 передбачає екстрагування сировини зрідженими газами (хладоном-12) за технологією, розробленою в ДНЦЛЗ (м. Харків) (див. розд. 7.3.8).

1. Одержання препаратів обліпихи екстрагуванням олією соняшниковою. Ця схема була розроблена і впроваджена на Бійському вітамінному заводі (м. Бійськ, РФ) і складається з таких стадій:

- отримання і очищення соку з плодів обліпихи;
- сушіння сирого жому;
- екстракція сухого жому;
- одержання олії обліпихи;
- рекуперація олії.

Недоліком цієї технології є неповне виснаження сировини, у жомі залишається частина каротиноїдів і вітаміни Р та Е.

2. Одержання препаратів обліпихи екстрагуванням органічними розчинниками. Л. О. Шнайдман із співробітниками запропонували іншу схему комплексної переробки плодів обліпихи із застосуванням органічних екстрагентів. Ця схема включає такі стадії:

- отримання соку;
- сушіння жому;
- одержання олії з м'якоті плодів;
- отримання олії з насіння обліпихи;
- одержання концентрату вітаміну Р;
- використання шроту.

Зі шроту плодової м'якоті і насіння відганяють розчинник, підсушують і направляють на фасування для подальшого використання у тваринництві.

За схемою Шнайдмана, екстракція метиленхлоридом дає вихід олії до 95 %, а каротину — 96 % замість 80—85 % і 78—88 % відповідно при екстрагуванні олією соняшниковою.

3. Одержання олії обліпихи зрідженими газами. Сухий жом з вологістю не більше 7%, який отриманий як відходи у виробництві соку

харчовою промисловістю, подрібнюють і екстрагують зрідженим хладом-12 у спеціальній екстракційній установці при співвідношенні сировини до розчинника 1 : 5. Після видалення екстрагента (шляхом зменшення тиску) отриманий ліпофільний комплекс купажують соняшниковою олією до вимог НД. При цьому вихід готового продукту збільшується на 10—15 % порівняно з виходом при екстрагуванні олією соняшниковою.

7.7.2. Препарати шипшини

Плоди шипшини (*Fructus Rosae*) є полівітамінною сировиною. М'якоть плодів містить аскорбінову кислоту (3,22—10,84 % на абсолютно суху м'якоть або 2,46—5,20 % на абсолютно суху масу плодів), вітаміни В₂, К, α -каротин (0,0097 %), пектинові речовини (до 4 %), кислоту лимонну, цукри (до 23,93 %), флавоноїди, що мають Р-вітамінну активність (до 4 %), та деякі інші. Насіння містить вітамін Е (0,17—0,20 %), каротин (0,01 %) і олію жирну, що складається з гліцеридів лінолевої, ліноленової, олеїнової кислот і твердих жирних кислот. Така велика кількість цінних речовин у плодах шипшини є причиною того, що нині вони піддаються лише комплексній переробці, яку проводять за різними технологічними схемами залежно від вмісту аскорбінової кислоти.

Плоди різних видів шипшини містять різну кількість аскорбінової кислоти (від 0,1 до 5,2 % на абсолютно суху масу плодів). З висушених плодів із вмістом кислоти аскорбінової не нижче 1 % (1000 мг%) — шипшини коричнеї, шипшини голчатої, шипшини даурської, шипшини Беггера, шипшини Федченка, отримують препарати кислоти аскорбінової. Плоди *Rosa canina* — шипшини собачої (поширена на Півдні), із вмістом кислоти аскорбінової 0,1—0,2 %, використовують для виробництва холосасу.

У ДНЦЛЗ (м. Харків) розроблено технологію комплексної переробки плодів дикорослих видів шипшини низьковітамінних сортів. Запропонований підхід переробки сировини дозволяє значно розширити сировинну базу для одержання БАР і комплексів, лікарських і лікувально-профілактичних засобів, цінних вітамінізованих харчових продуктів, ароматизаторів і кормових добавок. У результаті розробленої комплексної переробки плодів шипшини отримують такі препарати:

— з плодів із вмістом кислоти аскорбінової понад 1 % отримують: 1) препарати кислоти аскорбінової (сироп з плодів шипшини вітамінізований, рідкий і сухий екстракти та ін.); 2) концентрат вітамінів групи Р; 3) каротиноїдний препарат; 4) концентрат вітаміну Е;

— з плодів шипшини з низьким вмістом вітаміну С (до 1 %) отримують: 1) холосас; 2) олію м'якоті; 3) олію насіння шипшини.

Олія м'якоті може бути отримана за трьома описаними раніше схемами: 1) екстракцією рослинною олією; 2) екстракцією органічним розчинником (дихлоретан, метиленхлорид); 3) екстракцією зрідженими газами. Олію насіння шипшини отримують екстракцією органічними розчинниками або зрідженими газами з сухого насіння плодів шипшини, які подрібнюють у дробарці до розміру частинок 0,25 мм.

7.8. НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ФІТОПРЕПАРАТІВ

У сучасній технології виготовлення фітопрепаратів відомі так звані **поліекстракти** (поліфракційні екстракти) — сумарні препарати, виготовлені шляхом послідовного екстрагування ЛРС кількома розчинниками, наприклад з полярністю, що підвищується. З отриманих витяжок екстрагент відганяють, залишки висушують, порошки змішують і отримують поліекстракт. З'єднуючи фракції сухих речовин, можна відмовитися від тих чи інших фракцій або штучно збільшити в суміші кількість певних активних фракцій, створюючи тим самим більш ефективні препарати. Послідовне використання спирто-водних сумішей різної концентрації, органічних екстрагентів і рослинних олій дозволяє також з одного виду рослинної сировини отримувати кілька препаратів — настойки, густі та сухі екстракти, а також олійні екстракти.

Фітомікросфери (сфероїди природних діючих компонентів) — це перспективна лікарська форма з ЛРС, яку отримують новим для фітовиробництва способом. Багатоетапний технологічний процес приготування фітомікросфер на початковій стадії передбачає одержання екстракту з лікарських трав. Потім слідує адсорбція БАР мікропористою целюлозою. Як основа для мікросфер використовують еластичну рослинну целюлозу, яка має високу поверхневу активність і безліч отворів, а це сприяє максимальній адсорбції з рідкого середовища діючих речовин і швидкому їх звільненню при застосуванні. Далі забезпечується повне звільнення від води і спирту шляхом випаровування при низьких температурах і власне формування мікросфер. У результаті досить тривалого і складного процесу виходять сухі сферичні гранули — фітомікросфери. Отримані фітомікросфери стабільні, практично не містять вологи (менше 5 %).

Метод фітомікросферування застосовує французька фармацевтична лабораторія «Groupe Michel Iderne» для виробництва таких препаратів, як «Вітавін+», «Гінкго білоба+», «Оптимакс+», «Інтросан+», «Ехінацея+», «Ідерм-Актив», «Інвадерм», «Стресіон», «Клюквофит» тощо.

Очевидно, що наукові дослідження в галузі створення препаратів рослинного походження, розвиток і вдосконалення фітохімічного виробництва дозволять розширити номенклатуру природних лікарських засобів, що відповідатимуть світовим стандартам і будуть спрямовані не лише на забезпечення ефективного лікування, але й на підвищення якості життя людини.

7.9. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ЕФІРНИХ ОЛІЙ

Ефірні олії (*Olea aetherea*) — це суміші пахучих речовин, що належать до різних класів органічних сполук, переважно до терпеноїдів, рідше — до ароматичних або аліфатичних сполук. До їхнього складу входять як пахучі, так і незапахні речовини, що виробляються ефіроолійними рослинами

в період їх життєдіяльності і мають характерний запах, притаманний цій рослині.

Ефірні олії одержують з різних частин рослин-ефіроносіїв: квіток (квіткових пелюсток і квіткових головок); листя (м'яти, евкаліпта), з хвої і лапок (відходів при заготівлі деревини з ялиці, сосни); шкірки плодів (цитрусових); коренів (валеріани) або кореневищ (півників); плодів (мигдалю); кори (кориці, камфорного дерева); деревини (кедра) — як у вільному стані, так і у вигляді глікозидів (плоди мигдалю).

Методи одержання. Існує безліч різних способів одержання ефірної олії. Деякі з них застосовуються з незапам'ятних часів, інші — сучасніші і відповідно набагато продуктивніші. При необережному і неправильному поводженні їх якість помітно погіршується, тому ретельне дотримання технології — необхідна умова при отриманні якісних олій. Якщо ефірні олії містяться у формі глікозидів, їх потрібно звільнити ферментативним розщеплюванням до вільного стану, інакше його одержати неможливо. Для цього використовують ферменти, що містяться в самій рослині. Спочатку сировину подрібнюють і розтирають із водою. Потім при температурі 50—60 °С настоюють протягом кількох годин: у цей час відбувається розпад глікозидів і утворюються пахучі речовини.

Залежно від характеру сировини і основних властивостей ефірних олій для їх одержання застосовують той чи інший спосіб, що дозволяє отримати найбільший вихід і найкращу якість продукту.

1. Якщо ефірна олія знаходиться у великих кількостях у великих вмістилищах (наприклад, цитрусові), то підходить метод *пресування*, *тобто механічний спосіб*.

2. Якщо міститься порівняно багато запашної олії в сировині і вона термостабільна, то застосовують *методи дистиляції*, а саме метод *перегонки*:

- а) з водою;
- б) водяною парою;
- в) водяною парою при підвищеному або зниженому тиску.

3. Якщо компоненти олії термолабільні і піддаються деструкції, то застосовують *методи екстрагування*. Розрізняють *екстракцію*:

- а) низькокиплячими розчинниками (етером етиловим, метиленхлоридом, етером петролейним, ацетоном і т. ін.);
- б) зрідженими газами (пропан, бутан, вуглекислота);
- в) жирами (мацерація квіткової сировини жирною олією з нагріванням або без нього).

4. Для термолабільних олій також застосовують так звані *методи поглинання*, які можна розподілити:

- на *анфлераж* — ефірна олія отримується зі свіжозібраної сировини (переважно з квіток) поглинанням твердими високоякісними жирами;
- *динамічну сорбцію* — поглинання олій сорбентами (вугіллям активованим, силікагелем).

Кінцеві продукти, виготовлені першими двома способами, називаються ефірними оліями, третім — екстракційними ефірними оліями і четвертим — квітковими помадами.

Механічний спосіб. Цим методом одержують лише ефірні олії цитрусових плодів (лимона, померанця, мандарина, бергамота), де олії зосереджені лише в їхніх шкірках, у досить великих вмістилищах. Для цього шкірку видаляють, пропускають через зубчасті вальці, змішують з невеликою кількістю води, а потім піддають пресуванню на гідравлічних пресах. Ефірну олію, яка залишилася (близько 30 %) у шкірці, добувають далі перегонкою з водяною парою.

Метод дистиляції. Перегонка з водяною парою — найбільш поширений спосіб одержання ефірної олії. Його застосовують у разі, коли сировина містить порівняно багато олії і температура перегонки (близько 100 °C) не впливає на якість готового продукту. Спосіб перегонки досить простий, але стосовно кожного виду сировини вимагає певних умов — температури, тиску, тривалості процесу. Крім того, можливе додаткове виділення олій з дистиляційних вод.

Для переробки великої кількості сировини використовують перегінні апарати безперервної дії. Перегонка з водяною парою може проводитися не лише при атмосферному тиску, але і під тиском з перегрітою парою.

Метод екстракції почали застосовувати з другої половини XIX століття. На відміну від попередніх, цей метод вимагає більш складної апаратури. Також потрібний добре очищений розчинник. Як розчинники використовують: спирт етиловий, бензен, хлороформ, спирт метиловий, ацетон, рідкий або газоподібний бутан, карбон діоксид. Але найчастіше використовують етер петролейний (рідкий нафтопродукт, суміш легких вуглеводнів). Апаратура, що використовується, дуже різноманітна. Вона складається з екстрактора, відгінного куба з холодильником, до якого надходить з екстрактора розчинник з олією.

При екстракції сировину заливають один або кілька разів розчинником, який після насичення пахучими речовинами зливають із сировини. Зі злистої витяжки, названої міцелюю, видаляють розчинник під тиском, потім під вакуумом.

Розчинник екстрагує з рослин не лише ароматні олії, але і воски, парафіни, камеді і жири, тому первинні продукти екстракції мають тверду консистенцію і не повністю розчиняються в спирті. Для звільнення від баластних речовин конкретних олій останні екстрагують ще раз спиртом етиловим, і після його відгону та фільтрації з охолодженням утворюються вторинні продукти екстракції, які називають *абсолютними* оліями.

До екстракційних способів одержання ефірних олій належить і мацерація жирами. Жири та олії мають бути чистими, без запаху і готуватися за спеціальною рецептурою. Далі ефірну олію витягують спиртом (див. анфлераж).

Останнім часом розроблено і широко впроваджено для отримання ефірних олій **кріогенний метод** із застосуванням зріджених під тиском газів.

Метод анфлеражу (франц. *enfleur* — передавати квітковий аромат) — найдавніший з наведених, зазвичай його застосовують при переробці сировини з низьким вмістом ефірних олій.

Метод ґрунтується на здатності ефірних олій, що виділяються рослинами (в основному з квіток), переходити в газову фазу, а потім поглинатися жирами і сорбентами. Цей процес проводиться в спеціальних рамах, що герметично складаються по 30—40 штук (одна на одну) у батарею. Усередині такої рами міститься скляна пластинка, на яку з обох боків наносять адсорбент. На адсорбент (вугілля активоване або суміш свинячого і яловичого жиру і т. ін.) товщиною приблизно 3—5 мм розстеляють квітки (без чашечок) товщиною до 3 мм, причому краї пластинки на 4 см залишаються непокритими. Для збільшення поверхні поглинання жиру шпателем проводять борозенки. Протягом 1—3 діб ефірні олії, що випаровуються, поглинаються адсорбентом. Відпрацьовану сировину прибирають і на рами поміщають свіжу. Таку операцію проводять багаторазово (до 30 разів) до повного насичення адсорбенту ефірною олією. Оскільки у відпрацьованій сировині ще міститься певна кількість ефірної олії (важкі фракції), то її додатково переробляють за допомогою екстракції. А жир, насичений ефірною олією, далі зіскрібають зі скла. Такий продукт з досить високою якістю запаху надходить на ринок під назвою *квіткова помада*. З квіткової помади ефірну олію витягають спиртом. Спиртову витяжку виморожують і фільтрацією з неї видаляють домішки, що випали в осад. Потім спирт відганяють у вакуумі та отримують чисту ефірну олію. Зараз метод анфлеражу використовується рідко.

Метод динамічної сорбції за своєю суттю є вдосконаленим методом анфлеражу. Сировину (свіжозібрані квітки) поміщають у камеру на сітки. Потім камеру герметично закривають і через неї продувають підігріте повітря, яке, підхоплюючи пари ефірних олій, проходить крізь вугілля активоване чи силікагель, де і відбувається поглинання (сорбція) парів ефірної олії завантажених квіток. Екстрагуванням сорбенту (силікону або вугілля активованого) виділяють ефірну олію, після чого з розчину відганяють розчинник і отримують чисту ефірну олію, близьку до абсолютної. Такий метод перспективний і набуває все більшого розповсюдження.

Визначення якості ефірних олій. Спочатку проводять *органолептичний контроль*: визначають колір, запах, смак, прозорість та консистенцію ефірних олій. *Достовірність* встановлюють за їх фізико-хімічними властивостями, переважно визначають показники для абсолютних олій. Для визначення *якісного і кількісного складу* компонентів ефірних олій використовують газову і газорідинну хроматографію. Для кожної олії передбачаються індивідуальні показники. Однак практично для всіх олій визначають наступні показники якості: *кислотне число* — цей важливий показ-

ник складає, як правило, 0,5—5; *етерне число*; *розчинність* ефірної олії в спирті 96 або 70 %-вому дає уявлення про його достовірність і якість.

Зберігання. Більшість фірм, які виробляють ефірні олії з культивованих рослин, установлюють термін придатності 2 роки, а на цитрусові олії — 1 рік.

Ефірні олії зберігають у тарі з темного скла або білої жерсті, а при нетривалому зберіганні — у тарі з оцинкованого або чорного заліза з подвійною (поліетиленовою або вініловою) пробкою. Для кращого ізолювання від повітря, рекомендують використовувати щільно встромлені коркові пробки, які добре оберігають від випаровування і впливу повітря. Посуди з ефірними оліями зберігають у вертикальному положенні в темному, прохолодному місці (не вище 15°C), недоступному для дітей.

Застосування. Окрім широкого використання ароматних олій в парфумерії, косметології і ароматерапії їх застосовують у виробництві ЛП. З ефірних олій отримані такі індивідуальні речовини, які також використовуються в технології ЛЗ: *ментол*; *камфора*; *тимол*; *евгенол*; *азулен та ін.*, які входять до складу багатьох препаратів. Водні або водно-спиртові розчини ефірних олій називають **ароматними водами**. Зараз номенклатура ароматних вод обмежена лише м'ятною, кропивою (фенхелевою), коріандровою і трояндовою водами.

7.10. ПРЕПАРАТИ ЗІ СВІЖИХ РОСЛИН

Особливість препаратів зі свіжих рослин полягає в тому, що в них міститься весь комплекс БАР, які входять до складу лікарської сировини в найбільш природному їх стані. У багатьох випадках препарати зі свіжих рослин мають більшу активність, ніж відповідні препарати, отримані із сухої сировини. Крім того, вітамінна і фітонцидна активність спостерігається частіше в препаратах свіжих рослин. Тому доцільно у ряді випадків використовувати саме препарати зі свіжих рослин.

Сучасні препарати зі свіжих рослин можна звести до таких двох груп:

- соки;
- екстракційні препарати.

Соки — лікарська форма, яку людина використовувала з прадавніх часів. Для соків характерні: легка засвоюваність організмом усіх компонентів, адже вони знаходяться в стані, подібному до початкового співвідношення речовин у рослинній клітині; м'яка дія на органи травлення, вони очищені від усіх частинок клітковини; багатобічна дія, бо синтезовані клітиною органічні речовини, з'єднуючись із мінеральними речовинами, поглиненими з ґрунту, утворюють природні поєднання; мінералізація обміну речовин, оскільки рослинні соки мають переважно мінеральну основу і тому завжди протидіють переокисненню крові, та ін.

Розрізняють два **види соків**:

- **натуральні**, вироблені зі свіжої рослинної сировини;
- **згущені** або **сухі**, отримані з натуральних соків шляхом часткового або повного видалення води.

Технологія одержання. Вимиту і просушену свіжу рослинну сировину двічі пропускають через вальці, до отримання кашкоподібної суміші. Подрібнену мезгу загортають у полотняні мішки, які пресують під високим тиском на гідравлічних пресах. Якщо соку в сировині недостатня кількість, то матеріал до пресування настоюють зі спиртом.

Для повнішого виділення соку також можна використати вальцовий електроплазмолізатор, який збільшує вихід продукту на 10—25 %. Для віджимання соку, окрім преса, застосовують центрифугу або відцентрову соковижималку (для м'ясистої сировини). Причому, соки, отримані в такий спосіб, кращі за отримані під пресом, оскільки центрифужний сік готується в три-чотири рази швидше і менше окиснюється.

Наступний етап — очищення. Одержані соки містять велику кількість білків, ферментів, слизи, а тому нестійкі. Для їх видалення соки обробляють 95 %-вим спиртом. До кожних 85 частин соку додають за масою 15 частин 95 %-вого етанолу, в якому розчинено хлоретан (0,3 % від загальної маси рідини). Якщо активними речовинами соку є глікозиди, то для його очищення підходить нагрівання. Сік швидко нагрівають до температури 80—85 °С, витримують 30 хв, а потім швидко охолоджують. Така зміна температур сприяє інактивації ферментів і осадженню білкових речовин, що покращується також і додаванням спирту. Від м'якоті або частинок матеріалу соки очищають відстоюванням при температурі не вище 8 °С. Осад, який випав, відділяють центрифугуванням і отримують чистий, прозорий сік. Як консервант застосовують хлоробутанолгідрат або натрій метабісульфіт.

До незгущених соків з ЛРС належать сік подорожника, каланхое, алое, жовтушника, конвалії, трави ехінацеї пурпурової тощо, які використовуються самотійно або входять до складу багатьох препаратів.

До частково згущених соків з ЛРС належать сік журавлини болотної, свіжого листя артишоку польового, до сухих соків — сік чистотілу, ехінацеї пурпурової, свіжого листя артишоку польового, фенхеля, які одержують шляхом заморожування з подальшою сублимацією або висушують розпиленням, НВЧ-дією і т. ін.

Екстракційні препарати зі свіжих рослин. Із свіжих рослин витяжки БАР отримують у тих випадках, коли сировина малосоковита і пресування виявляється недостатньо ефективним. Для виробництва таких препаратів необхідне тонке здрібнення сировини, оскільки жива клітина перебуває в стані тургору, а протоплазма, яка має властивість напівпроникності, не пропускає назовні БАР. Тому для витягання БАР клітинні стінки необ-

хідно зруйнувати. Це досягається за допомогою спеціальних машин, сконструйованих за типом механізованих м'ясорубок і вальців. Слід зазначити, що якщо клітини рослинної сировини значно подрібнені, то відбувається вимивання клітинного соку із зруйнованих клітин, а не процес екстрагування.

Для одержання екстракційних препаратів зі свіжої сировини застосовують метод мацерації міцним (90—95 %) спиртом етиловим. Процес екстрагування триває 14 діб, інтенсифікують його частим і енергійним перемішуванням вмісту мацераційних посудин. Мацерати фільтрують, залишки віджимають на пресі і віджатий сік приєднують до витяжки. Відстоюють 7 діб при температурі не вище 8 °С, фільтрують від колоїдного осаду, потім фільтрують ще раз через фільтр Сальникова. Отримані фільтрати придатні до вживання.

Застосовують також метод ремацерації, коли подрібнену сировину перший раз заливають 96 %-вим етанолом і настоюють 7 діб; вдруге — 20 %-вим етанолом на 3 доби. Об'єднані витяжки відстоюють, фільтрують і отримують настойки з вмістом 40—50 % етанолу. Їх стандартизують за тими ж показниками, що і настойки з висушених рослин.

У сучасній номенклатурі є комбіновані препарати, до яких разом з витяжками зі свіжих рослин вводиться багато інших лікарських речовин (Кардіовален, Алілсат, Алілчеп, Холелітин, Ангіноль і т. ін.).

Очевидно, що подальші наукові дослідження в галузі створення препаратів рослинного походження, розвиток і вдосконалення фітохімічного виробництва дозволять розширити номенклатуру природних лікарських засобів, що відповідатимуть світовим стандартам і будуть спрямовані не лише на забезпечення ефективного лікування, а й на підвищення якості життя людини.

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

8.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЇ НОВОГАЛЕНОВИХ ПРЕПАРАТІВ

Новогаленові, або *максимально очищені препарати* (МОП) —це група фітопрепаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнені від супутніх речовин.

Новогаленові препарати істотно відрізняються від галенових препаратів практично повною відсутністю баластних і супутніх речовин, тому за фармакологічною дією вони наближаються до хімічно чистих речовин. Глибоке очищення витяжок і виділення індивідуальних БАР дозволяє підвищити їх стабільність, значно зменшити побічні ефекти і застосовувати для ін'єкційного введення. Крім того, на відміну від галенових препаратів, які часто стандартизують за екстрактивними речовинами, новогаленові препарати випускають стандартизованими біологічними або хімічними методами за діючими речовинами. З галеновими препаратами їх споріднює лише складність комплексу діючих речовин.

Усі новогаленові препарати можна розподілити на дві групи: *сумарні препарати* і *препарати індивідуальних речовин*. Технологія їх одержання характеризується різко вираженим індивідуальним підходом, що обумовлено характером вихідної лікарської рослинної сировини, властивостями діючих та супутніх речовин, а також характером одержання препарату. Процес отримання індивідуальних речовин більш складний і багаторівневий, особливо на стадіях їх виділення і очищення.

Загальна технологічна схема одержання МОП має таку послідовність:

- підготовка ЛРС і підготовка обраного екстрагента;
- екстрагування сировини;
- очищення отриманої витяжки (попереднє і глибоке очищення);
- концентрування витяжки;
- отримання комплексного (сумарного) препарату;
- виділення високоочищених індивідуальних речовин;
- пакування та маркування продукту або виготовлення ЛФ.

На стадії *екстрагування рослинної сировини* особливу увагу звертають на вибір екстрагента і метод екстрагування. Екстрагент обирають експериментально, з урахуванням вибірковості (селективності), щоб він максимально екстрагував комплекс діючих речовин, але мінімально — баластні речовини. Екстрагент також має бути добрим десорбентом. Саме цим пояснюється застосування суміші розчинників. При одержанні новогалено-

вих препаратів разом із широко вживаними екстрагентами (етанол, вода) використовують водні розчини кислот, солей, суміші етанолу з хлороформом або метиленхлоридом тощо.

Обираючи метод екстракції, фахівці прагнуть з найменшими витратами часу і екстрагента отримати концентровані, тобто збагачені діючими речовинами, витяжки. Найширше у виробництві МОП застосовують *протитечійну екстракцію, мацерацію із циркуляцією екстрагента або механічним перемішуванням, циркуляційне екстрагування* (якщо використовують легколеткі екстрагенти). Іноді сировину перед екстрагуванням спеціально обробляють (ферментація при виробництві дигітоксину). Потім з отриманої витяжки видаляють екстрагент упарюванням у роторних випарниках, в яких витяжка піддається короткочасному контакту з поверхнею теплоносія при вакуумі. Для зменшення втрат органічного розчинника охолодження пари здійснюють розсоллом. Далі проводять попереднє, а за ним глибоке (максимальне) очищення витяжки і виділяють індивідуальні речовини.

8.2. СПОСОБИ ОЧИЩЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

На стадії очищення витяжки піддають послідовній обробці, метою якої є очищення і виділення комплексу діючих речовин у нативному стані або індивідуальних БАР, вільних від супутніх домішок. Прийоми і способи очищення БАР різноманітні та індивідуальні. Необхідність застосування конкретного методу залежить від початкових властивостей витяжок (в'язкості, концентрації продукту, наявності домішок і небажаних нерозчинних речовин), а також від необхідного ступеня чистоти і кінцевої форми продукту (кристалічна речовина, її концентрований розчин, висушений порошок тощо). Послідовність стадій очищення і виділення при одержанні високоочищених БАР виглядає зазвичай так:

1. Відділення нерозчинних речовин. Із цією метою звичайно використовують переважно фільтрування, центрифугування, седиментацію, декантацію, денатурацію білкових речовин і висолювання.

Для очищення витяжок часто проводять денатурацію білків, яку здійснюють за допомогою дії температури, УФ-опромінення, озвучування ультразвуком та іншими методами.

2. Максимальне очищення БАР. На стадії очищення БАР зазвичай відбуваються відділення домішок, а також подальша концентрація продукту. У цьому випадку найчастіше використовують заміну розчинника, фракційне осадження діючих або баластних речовин, екстракцію в системах «рідина — рідина», розділення за допомогою мембран, різні сорбційно-хроматографічні методи.

3. Остаточне очищення і виділення високоочищених БАР. У рамках такої технології застосовують фракційне виділення БАР, кристалізацію, висушування розпилюванням або ліофілізацією (виморожуванням).

8.2.1. Осадження біологічно активних речовин з розчинів

Осадженням називають процес, в якому додавання певних реагентів або зміна фізико-хімічних умов викликає випадання розчиненої речовини (звичайно біополімери, ВМС) в осад. Найчастіше у процесі осадження використовують солі (у цьому випадку процес називають висолюванням) або органічні розчинники. Є також методи, засновані на зміні температури або рН розчину, додаванні високомолекулярних полімерів та ін.

Висолювання. Відомо, що розчинність білків у розчинах солей нижча, ніж у чистій воді. Додавання солі до розчину білка призводить до того, що при певній концентрації солі розчинність білка стає нижчою за його концентрацію в розчині, і білок починає випадати в осад. Ступінь осадження білка залежить від його вихідної концентрації в розчині, концентрації солі і властивостей системи. На цьому явищі побудований процес висолювання білків. Він пов'язаний з посиленням орієнтації диполів води іонами солей, що спричиняє руйнування шару гідрату довкола молекул білка і його коагуляцію. Так, при додаванні до витяжки розчину електроліту утворювані іони електроліту гідратуються, віднімаючи воду в молекул біополімеру. Зникає захисний шар гідрату молекул біополімеру, спостерігається злипання частинок і осадження біополімеру.

Необхідно враховувати, що різні солі мають різні властивості, які забезпечують висолювання. Ще в 1389 році Гофмейстер відзначив, що найефективніше білки осідають у присутності солей з багатозарядними аніонами і катіонами. Ряди іонів Гофмейстера (або ліотропні ряди), в яких іони розташовані приблизно в порядку зменшення здатності висолювання, мають такий вигляд:

Аніони: цитрат, тартрат, F^- , $H_2PO_4^-$, CH_3COO^- , BrO_3^- , Cl^- , ClO_3^- , Br^- , NO_3^- , ClO_4^- , CNS^- .

Катіони: Th^{4+} , Al^{3+} , H^+ , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Pb^{2+} , NH_4^+ , K^+ , Na^+ , Li^+ .

Здебільшого для проведення висолювання використовують амоній сульфат (завдяки його високій розчинності у воді та низькій вартості), рідше — натрій хлорид. Концентрація солі зазвичай близька до концентрації насичення і для амоній сульфату складає 70—75 г на 100 мл розчину, що висолюється. Сіль додають у сухому вигляді, невеликими порціями, при постійному перемішуванні, аби уникнути утворення локальних зон з підвищеною концентрацією солі. Після додавання солі осад утворюється не відразу, а протягом деякого часу — від 30 хв до кількох годин.

Різні білки випадують в осад при різних концентраціях солі в розчині, тому процес висолювання використовують не лише для виділення БАР, але й для їх очищення від небажаних домішок. В осадах, отриманих висо-

люванням, міститься від 25 до 80 % солі, тому їх необхідно піддавати додатковому очищенню (наприклад, за допомогою електродіалізу).

Осадження органічними розчинниками. Осадження біополімерів органічними розчинниками, що проводиться при охолодженні — один з поширених способів концентрування розчинів, які містять білки, слизи, пектини. З додаванням до отриманої витяжки органічного розчинника (етанолу, метанолу, ізопропанолу, ацетону та інших) знижується діелектрична стала середовища. Тут, як при висолюванні, руйнується оболонка гідрату білка, і він випадає в осад. Концентрація розчинника, необхідна для осадження різних білків, також не однакова, що дозволяє проводити їх фракціонування. На процес осадження БАР органічними розчинниками істотно впливає температура. У більшості випадків цей процес відбувається за температури від 0 до 5 °С; для цього водну витяжку охолоджують до 1...2 °С, а розчинник до – 10...–15 °С з урахуванням того, що при змішуванні води зі спиртом суміш нагрівається. Підвищення температури призводить до денатурації багатьох БАР, оскільки їх термолабільність з додаванням органічних розчинників сильно зростає.

Такий спосіб осадження БАР має низку переваг перед висолюванням, зокрема можливість регенерації розчинників, що позитивно позначається на економічних показниках технологічного процесу. Недолік процесу полягає в тому, що необхідні реагенти порівняно дорогі, вогнебезпечні й дуже отруйні, тому потрібне дотримання відповідних заходів безпеки. Та попри це осадження органічними розчинниками має досить широке застосування.

Відомо, що осадження білка залежить від багатьох чинників, що впливають на їх розчинність, в основному від **величини рН** та концентрації розчину. Найменша розчинність спостерігається при рН рівному pI (комплекс білка з лігандом) — величини, специфічної для кожного індивідуального білка. Оскільки при pI результуючий заряд молекули білка дорівнює нулю, а при інших значеннях рН молекули білка мають той чи інший заряд, то сили електростатичного відштовхування між молекулами розчиненої речовини мінімальні при pI . Такий механізм передбачає можливість розділення білків з різними ізоелектричними точками шляхом *фракційного осадження*. За цього рН осідатимуть ті білки, pI яких найближче до цього рН (якщо інші характеристики білків, наприклад молекулярна маса, близькі). Шляхом зміни рН складну суміш білків розподіляють на фракції, що містять різні білки. Водночас багато білків при дуже високих або дуже низьких значеннях рН можуть денатуруватися.

Серед реагентів, здатних специфічно зв'язувати і осаджувати речовини, значну роль відіграють розчинні синтетичні або природні полімери і поліелектроліти.

Фракційне осадження може бути досягнуте зміною розчинника, коли при екстрагуванні неполярним або малополярним (органічним) розчинником очищення витяжки від гідрофобних речовин (хлорофілу, смол та ін.) досягається видаленням екстрагента і додаванням до залишку полярного розчинника (води). При цьому гідрофобні речовини, нерозчинні у воді (хлорофіл, смоли та ін.), випадають в осад і їх видаляють фільтруванням або центрифугуванням. З водних витяжок видаляють білки, пектини, слизи й інші гідрофільні полімери, додаючи етанол у концентрації не менше 50 %. Витяжки, які частково очищені від біополімерів, отримують з використанням етанолу в концентрації не нижче 70 %.

В очищенні етанольних витяжок, які містять серцеві глікозиди, від сапонінів використовують етер, у присутності якого сапоніни випадають в осад. Етанольні витяжки серцевих глікозидів звільняють від дубильних, білкових, барвників та інших сполук додаванням водного розчину плюмбум ацетату, тобто проводять висолювання.

Обираючи конкретний метод осадження, необхідно враховувати не лише ступінь збагачення і витрати на осадження, але й необхідну чистоту витяжки.

8.2.2. Розділення біологічно активних речовин за допомогою мембран

У сучасній фармацевтичній промисловості успішно використовують мембранні технології, переваги яких очевидні: відсутність температурного, механічного і хімічного впливу на продукт, що переробляється; простота апаратурного оформлення, відсутність рухомих деталей; низька енергомісткість процесу; можливість забезпечення герметичності і асептики процесу, що дозволяє інтенсифікувати технологію концентрування БАР, скорочуючи при цьому втрати їх активності і підвищуючи якість продукту.

У нашій країні набули поширення ацетатцелюлозні й синтетичні напівпроникні мембрани (із кополімеру вінілпіролідону з метилметакрилатом).

За кордоном для ультрафільтрації та концентрації БАР широко застосовують мембрани фірм «Абкор», «Міліпор» (США), «Шляйхер Шуель», «Сарторіус» (Німеччина), «Амікон» (Голландія), «Нуклепор» (Великобританія), комплексні системи ДДС-РО (Данія), які виготовлені на основі нейлону, полівінілхлориду, тефлону, ацетату нітроцелюлози. Вони мають високу пористість (84 %), хімічно стійкі та біологічно нейтральні. Усі мембранні фільтри мають працювати в умовах широкого інтервалу температур 0—60 °С та рН = 3,0...11,0. Під час мембранної фільтрації необхідно враховувати градієнт електричного потенціалу, концентрацію і створюваний тиск.

Серед рідиннофазних мембранних процесів розрізняють *діаліз, електродіаліз, мікрофільтрацію, ультрафільтрацію, зворотний осмос*.

Діаліз і електродіаліз. Діаліз — процес очищення розчинів високомолекулярних речовин від розчинених у них низькомолекулярних речовин за допомогою напівпроникної мембрани. Для діалізу використовують плівки желатину, целофану, колодію, нітроцелюлози, пергаменту, армованого целофану та інших матеріалів. Суть процесу полягає в тому, що з однієї сторони мембрани знаходиться вихідний розчин, з іншої — чиста вода. Присутні в розчині низькомолекулярні речовини шляхом дифузії проходять крізь мембрану і відділяються разом з водою. Це так званий діаліз проти води. Білки або інші ВМС, молекули яких більші за отвори мембрани, залишаються в розчині, таким чином їх розчин позбавляється від низькомолекулярних домішок. Ступінь очищення залежить від співвідношення кількості води і розчину, тривалості діалізу та коефіцієнта дифузії.

Процес відбувається повільно, але прискорюється з підвищенням температури, збільшенням площі діалізу і додаванням електричного струму. В останньому випадку спостерігається явище електродіалізу, до якого схильні переважно речовини, що розпадаються на іони. Він полягає в пропусканні постійного електричного струму через розчин, що діалізується. При цьому позитивно заряджені іони рухаються крізь одну мембрану до катода, а негативні іони, через іншу мембрану — до анода. Щоб уникнути зворотної дифузії при електродіалізі, використовують селективні мембрани, проникні або лише для аніонів, або тільки для катіонів. Швидкість електродіалізу обумовлюється в основному силою електричного струму і змінюється в широких межах.

Мікрофільтрація — це процес, близький до звичайної фільтрації. Мікрофільтрацію крізь пористі мембрани з діаметром отворів від 0,1 до 10 мкм застосовують для відділення дрібних частинок твердої фази, зокрема деяких мікроорганізмів. Завдяки великій кількості отворів на одиницю поверхні мембрани (об'єм отворів досягає 70—80 % від загального об'єму мембрани) процес відбувається з високою швидкістю. Проте через накопичення затриманих частинок біля поверхні мембрани і закупорювання отворів дрібними частинками швидкість фільтрації падає. Щоб запобігти цьому, застосовують різні способи турбулізації середовища біля поверхні мембрани, наприклад механічне перемішування або вібрацію. Процес мікрофільтрації зазвичай ведуть при різниці тисків 0,1—0,2 МПа.

Ультрафільтрація. Метод полягає в розділенні високомолекулярних і низькомолекулярних сполук на селективних мембранах, здатних пропускати низькомолекулярні речовини під дією тиску 0,3—1 МПа. Цей процес дає можливість концентрувати розчини високомолекулярних сполук з одночасним очищенням їх від низькомолекулярних домішок шляхом пропускання витяжки крізь мембрану з отворами розміром від 0,01 до 0,1 мкм. На відміну від мікрофільтрації або звичайної фільтрації, коли затримуються окремі молекули розчиненої високомолекулярної речовини, в

ультрафільтрації відбувається не розділення фаз, а перерозподіл розчинених у рідкій фазі речовин.

Технологія ультрафільтрації така: витяжку під тиском пропускають крізь напівпроникну мембрану з великою кількістю отворів, внаслідок чого колоїдні частинки затримуються мембраною, а вода і молекули, що містяться в ній, проходять крізь перегородку і скупчуються в корпусі патрона. Навіть за низького тиску забезпечується інтенсивний потік фільтрату. Активною частиною мембрани є поверхня, на якій відбувається розділення. Мембрана неоднорідна за товщиною, внаслідок чого опір рухові рідини по всій поверхні мінімальний.

Важливою характеристикою будь-якої ультрафільтраційної мембрани є її селективність, що визначає міру затримування розчиненої речовини. Для ультрафільтрації, як правило, використовують пористі полімерні мембрани на основі поліуретанів, естерів целюлози, спирту полівінілового і т. ін. Селективність мембрани залежить від розмірів та форми молекул розчиненої речовини. Слід мати на увазі, що практично в усіх випадках існують молекули, що затримуються мембраною лише частково.

Ультрафільтрація в 50—200 разів ефективніша за гель-фільтрацію і в 1000 разів ефективніша за очищення фракціонуванням етанолом. Застосування цього методу має й інші переваги: виключається денатурація білка, оскільки процес відбувається без фазових перетворень за будь-якої температури; можливі одночасна концентрація і очищення від мінеральних та низькомолекулярних органічних речовин; незначні витрати енергії. Вадодою в ультрафільтрації є емпіричний підхід до вибору мембран на певній стадії виділення БАР. Теоретично передбачити ультрафільтраційні властивості багатокомпонентних розчинів неможливо, оскільки мембрани зазвичай стандартизують кислими речовинами з певною молекулярною масою.

Ультрафільтраційні установки відрізняються простотою конструкцій та експлуатації. На практиці застосовують установки пластинчатого, трубчатого, рулонного типів, а також апарати з мембранами у вигляді порожнистих волокон. Вони забезпечують максимальну питому поверхню фільтрації, герметичні й прості в обслуговуванні. Основні виробники ультрафільтраційних установок — фірми «Альфа-Лаваль» (Швеція), «Міліпор» (США), «Амікон» (Нідерланди), АІ-ОУВ, АІ-ОУП, УЛС-3, УКТ-40, УКФ-80 (Росія) та ін.

Зворотний осмос. Якщо розчин певної речовини відокремлений від чистого розчинника напівпроникною перегородкою, то за рівності тисків з обох сторін відбувається дифузія чистого розчинника в розчин. Рушійною силою цього процесу є градієнт концентрації, оскільки концентрація розчинника в розчині завжди нижча. Цей процес називають *осмосом*, а його рушійну силу — осмотичним тиском. Осмотичний тиск чисельно рівний зовнішньому тискові, який необхідно створити для розчину, щоб процес дифузії крізь мембрану припинився (точніше, досяг динамічної рівноваги). Якщо для розчину створити тиск, вищий від осмотичного, то дифузія

молекул розчинника відбуватиметься в протилежному напрямі — з розчину в чистий розчинник. Процес, що супроводжується концентрацією розчину, отримав назву *зворотного осмосу*.

Отже, зворотний осмос (гіперфільтрація) — це перехід розчинника (води) з розчину крізь напівпроникну мембрану під дією зовнішнього тиску. Надлишковий робочий тиск розчину в цьому випадку набагато більший від осмотичного. Рушійною силою зворотного осмосу є різниця тисків з обох боків мембрани. Для розділення речовин таким методом існують мембрани двох типів:

1) *пористі*, з розміром отворів 10^{-4} — 10^{-3} мкм. Селективна проникність ґрунтується на адсорбції молекул води поверхнею мембрани та її отворами;

2) *непористі* дифузійні мембрани, які утворюють водневі зв'язки молекулами води на поверхні контакту. Під дією надлишкового тиску ці зв'язки руйнуються, молекули води дифундують у протилежну сторону мембрани, а на утворені вільні місця проникають наступні. Таким чином, вода неначе розчиняється на поверхні і дифундує всередину шару мембрани. Майже всі БАР, окрім газів, не можуть подолати таку мембрану.

Процес зворотного осмосу аналогічний ультрафільтрації і відрізняється лише тим, що для нього використовують мембрани з отворами меншого розміру (до 0,001 мкм) та вищі тиски (7—8 МПа замість 0,3—1 МПа). За допомогою зворотного осмосу зазвичай концентрують розчини низькомолекулярних речовин, які характеризуються високим осмотичним тиском. Зворотний осмос застосовують також для одержання чистого розчинника.

8.2.3. Сорбція

Очищення БАР методами сорбції дуже популярне в хіміко-фармацевтичній промисловості.

Сорбцією називають процес поглинання газів, парів, розчинених речовин твердими і рідкими сорбентами. Розрізняють декілька видів сорбції — адсорбцію, абсорбцію і хемосорбцію.

Адсорбція — поглинання речовини на поверхні сорбенту. Процес адсорбції селективний і дозволяє адсорбувати певні речовини з розчину. Адсорбція відбувається внаслідок взаємодії сил міжмолекулярного тяжіння в неполярних адсорбентах (вугілля активоване) і силами електричної взаємодії в полярних адсорбентах (сілікагелях). Адсорбент має обмежену поглинальну здатність, тому процес адсорбції ведуть до повного насичення адсорбенту. Поверхня сорбенту зазвичай дуже велика, оскільки на ній є величезна кількість отворів. Так, поверхня 1 г вугілля активованого має площу 600—1000 м². Процеси адсорбції частково супроводжуються виділенням тепла, тому зниження температури сприятливе для сорбції, підвищення — для зворотного процесу, тобто десорбції.

Абсорбція — поглинання речовини всім об'ємом твердої або рідкої фази. Абсорбція відбувається у процесі одержання ефірних олій анфлеражем. Жир усім своїм об'ємом абсорбує ефірну олію із сировини в закритій посудині.

Хемосорбція — поглинання речовин з утворенням хімічних сполук. До хемосорбції відносять іонний обмін, афінну хроматографію, гідрофобну хроматографію.

У виробництві новогаленових препаратів частіше вдаються до адсорбції, ніж до абсорбції. Але різку межу між окремими видами сорбції провести складно, тому що в адсорбції можуть спостерігатися елементи всіх видів сорбції.

Сорбційний процес виділення речовин із розчину — це поєднання процесів сорбції і десорбції. Процес десорбції має два етапи: власне десорбцію, тобто отримання елюату, що містить цільовий продукт, і регенерацію, тобто видалення із сорбенту всіх сорбованих речовин, що дозволяє повернути його для використання знову на стадію адсорбції.

Рациональний вибір адсорбентів, розчинників і умов їх застосування для одержання речовин із розчинів повинен базуватися на таких положеннях:

1) адсорбент і умови адсорбції мають бути обрані так, щоб вони забезпечували переважну й максимальну сорбцію речовини, яку треба екстрагувати, і її мінімальну залишкову концентрацію в розчині в умовах рівноваги;

2) десорбувальний розчинник і умови десорбції мають бути обрані так, щоб в умовах рівноваги елюат з відносно високою концентрацією речовини перебував у рівновазі з адсорбентом із малим вмістом речовини, тобто щоб адсорбція з десорбувального розчинника була мінімальною.

Слід зазначити, що ці умови невіддільні одна від одної, отже обраний адсорбент має забезпечувати їх виконання.

У разі сорбції на молекулярних сорбентах здійснення перших двох умов ведення адсорбційних процесів при виділенні речовин з розчинів зводиться до вибору адсорбенту та умов його використання, які б забезпечили різку відмінність в адсорбційних потенціалах з водного розчину і десорбувального розчинника. При виборі молекулярного сорбенту для виділення речовин із розчинів важливе так зване правило «зрівнювання» полярностей, встановлене Ребіндером. За цим правилом, адсорбція неполярних речовин на неполярних поверхнях успішно відбуватиметься з полярних розчинників, а адсорбція полярних речовин на полярних адсорбентах — з неполярних розчинників.

Адсорбентами в технології ліків виступають пористі тверді речовини з великою питомою поверхнею. Найбільш поширені серед них — алюміній оксид, силікагель (гель кислоти кремнієвої), вугілля активоване, кізельгур, поліаміди, поліакриламід, сефадекси, похідні целюлози та ін.

Адсорбцію проводять у спеціальних апаратах — адсорберах. Найпростішим є вертикальний циліндричний апарат періодичної дії, заповнений адсорбентом. Спочатку крізь адсорбент пропускають розчин і насичують його поглинальною речовиною, потім фільтрують десорбент-розчинник або суміш розчинників, що витісняє поглинену речовину. Для проведення безперервної адсорбції застосовують установки з кількох адсорберів періодичної дії, в яких поперемінно відбуваються адсорбція і десорбція.

8.2.4. Адсорбційно-хроматографічні методи

Ці методи широко застосовують для одержання БАР рослинного і тваринного походження, до чистоти яких існують особливо жорсткі вимоги, а відтак традиційна технологія очищення не підходить.

Іонообмінна хроматографія. Хроматографія БАР за допомогою іонообмінних сорбентів (її називають іонообмінною) стала однією з найважливіших технологічних стадій одержання БАР. В основі іонного обміну лежить реакція обміну між нерухомим твердим іонообмінним сорбентом і розчиненою в розчиннику речовиною. Цей метод має низку переваг перед іншими методами: це простота апаратурного оформлення, багаторазове використання іонообмінних смол, можливість здійснення повної механізації та автоматизації технологічного процесу, відсутність контакту працівників з токсичними напівпродуктами, робота з водними розчинами без застосування шкідливих органічних розчинників.

Іонообмінний метод базується на здатності іонообмінних смол сорбувати БАР, завдяки еквівалентному обміну між іонами речовини, яка знаходиться в розчині, та іонами сорбенту. Іонообмінне сорбування може бути здійснено трьома способами: статичним, динамічним і хроматографічним.

Найбільш поширеним в іонообмінному виділенні став **динамічний спосіб**. Він полягає в пропусканні розчину крізь шар іоніту в одному напрямі. Під час руху розчин «обідняється» іонами, які сорбуються, і контактує з активними (з точки зору іонообмінної здатності) шарами іоніту. При цьому розчин, який пропускається, забирає із собою продукти іонообмінної реакції, тобто витіснені іони. Завдяки цьому досягається практично повне витягання БАР з розчину і поступове насичення шару іоніту. Виділення БАР із сорбенту (елюація) в динамічних умовах дозволяє досягти їх повної десорбції та отримати високоактивні (концентровані) і більш чисті елюати.

Основним апаратом для здійснення динамічного іонного обміну є *іонітний фільтр* – це вертикальна циліндрична посудина, заповнена іонітом, крізь шар якого пропускається оброблювана рідина. Оскільки висота фільтрів звичайно значно більша за їхній діаметр, то їх називають *іонообмінними колонами*. Існують два типи іонообмінних фільтрів: закритий (напірний) і відкритий (безнапірний). Зараз ведуться роботи зі створення нових іонообмінних апаратів безперервної дії, які дозволять інтенсифікувати і автоматизувати цей перспективний процес виділення і очищення БАР.

Іонообмінні сорбенти є нерозчинними у воді речовинами, синтетичними або природними, такими, що містять у своїй структурі іоногенні групи кислого (катіоніти) або основного (аніоніти) характеру. Присутні в складі іоногенних груп іони водню (у випадку катіонітів) або іони гідроксилу (у випадку аніонітів) можуть обмінюватися з катіонами або аніонами

відповідно, які знаходяться в розчині, за реакціями з утворенням сольових форм іонітів.

Природними іонообмінниками виступають мінерали типу монтмори-лонітів, каолінітів і т. ін. Синтетичні органічні іонообмінники — це переважно продукти кополімеризації або поліконденсації різних органічних речовин, в які введені іоногенні групи: $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{PO}_3\text{H}$ та інші — у випадку катіонітів; $=\text{NH}_2^+$, $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, $=\text{SH}^+$ та інші — у випадку аніонітів. Залежно від здатності іоногенних груп до дисоціації катіоніти поділяють на сильно- і слабкокислі, а аніоніти — на сильно- і слабколужні. Існують іоніти, що містять у своїй структурі іоногенні групи різної природи, так звані поліфункціональні іоніти, у яких залежно від рН розчину обмін може відбуватися з різними групами.

Розвиток синтезу органічних іонітів посприяв створенню ряду специфічних їх різновидів — іонітів, що містять як кислі, так і лужні іоногенні групи (так звані амфотерні іоніти); іонітів з підвищеною гідрофобністю поверхні гранул (олеофільні іоніти); іонітів, що мають пористу структуру за рахунок введення під час їх синтезу речовин-пароутворювачів (макропористі іоніти) і т. д. Нині випускається близько 600 найменувань різних синтетичних органічних іонітів.

Гель-фільтрація, або *хроматографія на молекулярних ситах*, дозволяє розділяти речовини з різними молекулярними масами. Вміст колонки складається із частинок гелю з певним діаметром отворів. Якщо розмір молекул речовин, які розділяються, більший за діаметр отворів, то вони не можуть дифундувати в гель і швидко проходять через колонку, а молекули меншого розміру проникають у гель і тому рухаються повільніше (рис. 8.1).

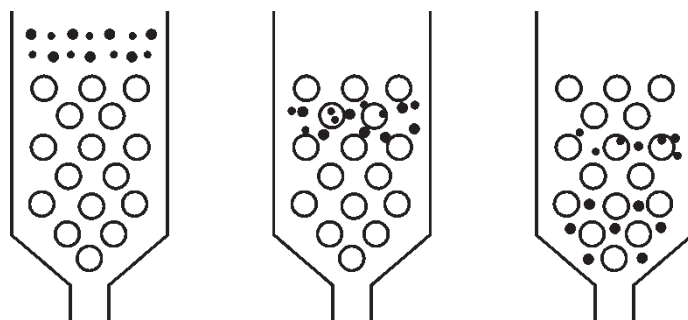


Рис. 8.1. Принцип розділення на молекулярних ситах

Як сорбенти зазвичай використовують сефадекси G_{25} , G_{50} , G_{75} , G_{100} , що складаються з полімерних ланцюгів полісахариду декстрану і з'єднані через певні проміжки поперечними зв'язками, створюючи таким чином своєрідні молекулярні сита. У хіміко-фармацевтичній промисловості частіше застосовують сефадекси G_{25} і G_{50} у вигляді гранул з діаметром отворів 30—100 мкм і 20—80 мкм відповідно. Проникність мембрани для

кожної з речовин суміші визначається величиною молекули, тому гель-хроматографію інколи називають *молекулярним просіюванням*. Певний об'єм розчинника вимиває з колонки речовини з більшою молекулярною масою (сефадекс G₂₅) і з меншою молекулярною масою (сефадекс G₅₀).

Гідрофобна хроматографія. Метод гідрофобної хроматографії застосовують для розділення БАР на основі гідрофобних властивостей, характерних для біологічних об'єктів. В основі механізму селективності в гідрофобній хроматографії лежать виявлення так званого гідрофобного ефекту, а також модуляція електровалентних взаємодій унаслідок зниження локальної діелектричної сталої середовища при введенні неполярних радикалів або зниженні активності розчинника.

Гідрофобна хроматографія складається з кількох різних процесів. У найбільш поширеному варіанті сорбція амфільних сполук гідрофобними сорбентами здійснюється з розведених водних розчинів при низьких значеннях рН (2,0—4,0), а елюація — шляхом зниження так званої елюотропної сили рухомої фази, що досягається зміною рН, зменшенням полярності елюента (при додаванні спиртів, детергентів та інших органічних модифікаторів). Цей вид хроматографії отримав назву *зворотнофазної хроматографії* (ЗФХ).

При введенні до розчину амфільних сполук, здатних вступати у взаємодію з менш гідрофобними компонентами, що розділяються, останні все ж таки можна розділити. У такий спосіб на неполярних сорбентах вдається розділити навіть іонізовані сполуки, якщо додати в розчин протилежно заряджені амфільні сполуки, здатні утворювати іонні пари з досліджуваними компонентами. Цей вид хроматографії був названий *іон-парною зворотнофазною хроматографією*.

Гідрофобна взаємодія відбувається також у *висолювальній хроматографії* (часто її називають хроматографією гідрофобних взаємодій), суть якої полягає в сорбції амфільних сполук із водних розчинів за великої концентрації солей з подальшою елюацією сольовими розчинами з нижчою іонною силою або ж водою. Інколи елюацію здійснюють таким чином, що одночасно зі зменшенням концентрації солі підвищується концентрація гідрофобного витискувача. Як у зворотнофазній, так і у висолювальній хроматографії можуть «працювати» одні й ті ж типи сорбентів з пришитими неполярними радикалами.

8.2.5. Афінна хроматографія

Цікавим хроматографічним методом є *афінна хроматографія*, яка базується на нативній специфічності деяких біополімерів, особливо якщо вони містяться у витяжках у невеликих концентраціях — менше 1 мкг/мл. У цьому методі досягається добре розділення за рахунок специфічної взаємодії між іммобілізованим агентом і розчиненою речовиною.

Між афінною хроматографією та іншими, більш традиційними методами адсорбційної чи іонообмінної хроматографії існують значні відмінності. У традиційних хроматографічних методах спочатку адсорбуються всі компоненти суміші, а їх розділення здійснюється на стадії десорбції — за допомогою, наприклад заміни концентрації елюенту, або концентрації солей в елюенті, або поступового підвищення рН елюенту. Специфічність афінної хроматографії виявляється, як правило, на стадії сорбції (рис. 8.2). Тому в афінній хроматографії через колонку доцільно пропускати розчин суміші, яку розділяють протягом тривалого часу, доки не буде досягнуте насичення нерухомої фази, оскільки лише в ній адсорбуються виділені сполуки. Отже, процес розділення БАР афінною хроматографією наближається до звичайної сорбції в нерухомому шарі аж до насичення шару адсорбенту і різко відрізняється від звичайного розділення багатокомпонентної суміші, яку вводять у колонку одноразово у вигляді концентрованого розчину.

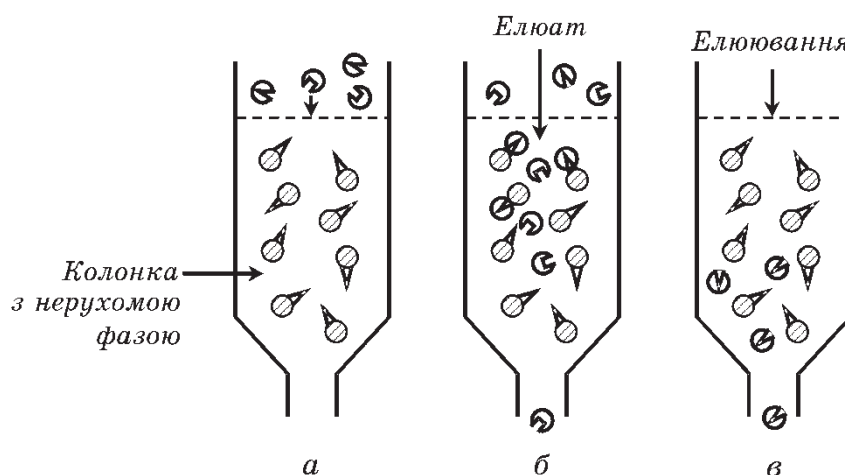


Рис. 8.2. Схема афінної хроматографії:

а — введення суміші речовин; б — розділення; в — елюювання пов'язаного з нерухою фазою компонента суміші

Сорбентами для афінної хроматографії здебільшого стають полімери, які підходять для геліпроникної хроматографії, після їх цілеспрямованої модифікації (поліакриламід, целюлоза, агароза, пористе скло). Обираючи вихідний сорбент, необхідно приділяти увагу скороченню розмірів доступних зон у порах після введення в них протяжних афінатів. Тому матриці для біоспецифічної хроматографії з об'ємними афінатами повинні мати діаметри пор, що перевищують у 3—5 разів суму хроматографічних діаметрів макромолекул комплексів «антиген — антитіло», «білок — інгібітор» і т. д. Матрицею може слугувати будь-який полімер, що достатньо задовольняє певні вимоги:

- великопористість структури гелю;
- гідрофільність, що забезпечує добру взаємодію її з водою і відсутність неспецифічного скріплення білків по гідрофобних центрах;

- відсутність у структурі заряджених груп;
- здатність полімеру легко активуватися певними хімічними агентами.

Зазначеним вимогам відповідають синтетичні полімери — поліакриламід, сферони, а також великопористе скло і силікагелі.

Направлений синтез біоспецифічних сорбентів і правильний вибір режиму афінної хроматографії дозволяє добитися таких високих ступенів очищення БАР, які недосяжні для інших хроматографічних прийомів.

8.2.6. Електрофорез

Електрофорезом називають розділення БАР завдяки різній швидкості їх переміщення в електричному полі. Оскільки кожний білок має свій власний, лише йому результируючий заряд, то застосування електричного поля веде до того, що різні білки рухаються з різними швидкостями. Таким шляхом суміш кількох білків можна розділити на індивідуальні компоненти. А за допомогою зміни рН можна регулювати електрофоретичну рухомість білка. Якщо pI окремого білка менше за рН середовища, то його заряд і швидкість будуть негативними. І навпаки, білки з $pI > \text{pH}$ рухатимуться в позитивному напрямі. Цей принцип покладений в основу одного з методів визначення pI білків та інших речовин; у градієнті рН pI білка дорівнює рН, при якому його електрофоретична рухомість U_e еквівалентна нулю.

У методі електрофорезу рідка фаза в потоці рухається перпендикулярно до напрямку електричного поля, що дозволяє здійснювати безперервне розділення. При електрофорезі в гелі на рух молекул БАР впливають процеси адсорбції та десорбції, а також опір дифузії.

8.2.7. Кристалізація

Процес утворення і зростання кристалів із розчинів та газової фази називають **кристалізацією**. Зазвичай речовини мають чітко визначену кристалічну решітку, за винятком поліморфних речовин. Ряд речовин утворюють кристалогідрати, причому кількість включених молекул води залежить від температури. Для утворення кристалів із розчинів необхідне пересичення розчину, яке визначають різницею вихідної концентрації і рівноважної концентрації насичення. Кристалізація відбувається, якщо перехід речовини з рідкого у твердий стан супроводжується зменшенням вільної енергії системи.

Для одержання великокристалічного порошку кристалізацію ведуть при малому пересиченні, у розчин вводять кристали-приманки, дрібні кристали видаляють у процесі кристалізації, кристалічний продукт повторно обробляють у насиченому розчині (при цьому дрібні кристали розчиняються), вводять у розчин сторонні домішки, обмежено підвищують температуру.

Розрізняють такі **методи кристалізації**:

- випарювання розчинника (ізотермічний);
- охолодження гарячих розчинів (ізогідричний);
- одночасне охолодження і випарювання (комбінований);
- додавання в розчин інших речовин, що перешкоджають розчинності (висолювання);
- виморожування.

У фармацевтичній промисловості кристалізацією виділяють тверді речовини з їх розчинів, розділяють суміші речовин на фракції та очищають їх від домішок. Для дуже глибокого очищення термолабільних речовин використовують зонну плавку, для розділення евтектичних розплавів або речовин з низькими коефіцієнтами розподілу — екстракційну кристалізацію. У розділенні евтектичних і азеотропних розплавів доцільно поєднувати процеси кристалізації та ректифікації.

8.2.8. Екстракція в системах «рідина — рідина»

В основі рідинної екстракції лежить перехід речовини з однієї рідини (розчину) в іншу, нерозчинну або обмежено розчинну в першій. Внаслідок взаємодії екстрагента з вихідною рідиною отримують *екстракт* — розчин екстрагованих речовин і *рафінат* — залишковий вихідний розчин, який збіднений на речовини, що витягуються, і містить незначну кількість екстрагента. Метод екстракції в системах «рідина — рідина» дозволяє не лише витягувати цільовий компонент з розчину, але й відокремлювати його від багатьох супутніх домішок і концентрувати.

Перехід речовин відбувається за наявності різниці концентрацій між рідкими фазами за законом рівноважного розподілу між рідкими фазами до динамічної рівноваги між ними. Згідно з цим законом, відношення рівноважних концентрацій розподілених між двома рідкими фазами речовин є величина стала (для даної температури) і називається коефіцієнтом розподілу.

Екстракція в системах «рідина — рідина» складається з кількох стадій: *змішування вихідного розчину з екстрагентом для створення між ними тісного контакту; розділення двох рідких фаз, що не змішуються; регенерація екстрагента, тобто видалення його з екстракту (розчину) і рафінату.*

Кількість речовини, що екстрагується, збільшується із зростанням тривалості екстрагування. Проте для багатьох БАР, лабільних у процесі екстрагування, час необхідно скорочувати. Крім того, переробка великих об'ємів рідини (десятки тонн) також вимагає зменшення тривалості процесу.

Щоб прискорити екстрагування, необхідно максимально збільшити поверхню взаємодії між фазами. Цього можна досягти інтенсивним диспергуванням екстрагента на дрібні краплі з рівномірним розподілом їх в іншій рідині. При цьому зростає не лише площа поверхні контакту фаз,

але й значно зменшується опір переходові витягуваної речовини. Проте багато витяжок містять білки, вищі аміни та інші речовини, які є емульгаторами. При диспергуванні екстрагента в нативній рідині утворюється стійка емульсія, неповне розділення якої призводить до втрат, як цільового компонента, так і розчинника. Найбільш ефективно руйнування емульсії відбувається під дією відцентрових сил. Тривалість руйнування емульсій має бути мінімальною (не більше 10 с). Тому екстракцію БАР проводять або у відцентрових екстракторах-сепараторах, в яких одночасно відбуваються процеси екстракції та руйнування утворених емульсій, або за дві стадії, коли в одному апараті відбувається процес екстрагування, а у відцентрових сепараторах чи суперцентрифугах — розділення емульсії.

Збільшенню швидкості процесу сприяє також створення протитечійного руху рідин. У цьому разі екстрагент, який ще не містить цільового компонента, контактує зі збідненим розчином, а в разі прямотечії насичений цільовим компонентом екстрагент контактує з вихідним розчином.

Рідинна екстракція буває ступінчатою і безперервною. *Ступінчасту екстракцію* поділяють на одноступінчасту, яка проходить в одному апараті, і багатоступінчасту, що відбувається в кількох апаратах. Багатоступінчаста екстракція, у свою чергу, може бути прямотечійною і протитечійною.

У промисловості задіяні різноманітні апарати рідинної екстракції, які функціонують за принципом механічного перемішування або гравітації. Апарати, в яких застосовано принцип механічного перемішування — це колони з мішалкою і відцентрові екстрактори, в яких використовується відцентрова сила для змішування і розділення фаз. У гравітаційних апаратах використовується різниця густин розчинників. Принцип гравітації лежить в основі роботи різних насадкових колон, з сітчастими тарілками колонного типу, розпилювальних та інших конструкцій.

За допомогою цього методу, побудованого на різних коефіцієнтах розподілу речовин в екстрагентах, які не змішуються між собою, отримують індивідуальні речовини в чистому вигляді, що дозволяє підвищити хімічну стабільність багатьох природних сполук і використовувати їх для одержання ін'єкційних препаратів.

Отже, усі описані вище методи дають можливість одержання БАР певного рівня очищення і заданої якості. Крім того, методи глибокого очищення дозволяють отримувати ЛП з рослинної сировини практично в усіх лікарських формах для внутрішнього і зовнішнього застосування.

8.3. ПРЕПАРАТИ ІНДИВІДУАЛЬНИХ РЕЧОВИН

Процес одержання індивідуальних речовин характеризується вираженим індивідуальним підходом, що обумовлено фізико-хімічними і біологічними властивостями діючих та супутніх речовин, які потребують різних методів виділення і очищення.

За характером БАР, що виділяють із сумарних МОП, препарати індивідуальних речовин поділяють таким чином.

Препарати алкалоїдів. З лікарської рослинної сировини екстрагують найчастіше суму алкалоїдів у вигляді солей чи основ водою або розведеною кислотою методом протитечії. Для розділення алкалоїдів і виділення індивідуальних речовин в промислових умовах використовують різні методи, які ґрунтуються на специфічних фізико-хімічних властивостях алкалоїдів (розчинності, полярності, основності, температурі кипіння, утворення похідних тощо).

Фармацевтична промисловість випускає низку інших препаратів, що містять у своєму складі різні **алкалоїди**: аймалін, берберин бісульфат, вінбластин, вінкристин, галантамін гідробромід, гіндарин гідрохлорид, глауwent, глауцин гідрохлорид, дезоксипеганін, колхамін, колхіцин, лікорин гідрохлорид, лобелін гідрохлорид, лобесил, лютенурин, пахікарпін гідройодид, платифілін гідротартрат, раунатин, сангвіритрин, скополамін гідробромід, табекс, теофілін, цитизин, цититон, ерготал, ерготамін гідротартрат, ефедрин гідрохлорид та інші.

Препарати флавоноїдів. Флавоноїдні сполуки виділяють із сухої рослинної сировини екстракцією спиртом етиловим, спирто-водними розчинами, етилацетатом. Вибір екстрагента визначається кількістю гідроксильних груп і залишків вуглеводів у молекулі флавоноїду. Екстрагування проводять методами реперколяції, дробною мацерацією за протитечійним принципом, методом протитечії в батареї перколяторів, вихровою екстракцією. Первинні витяжки при одержанні новогаленових флавоноїдних препаратів і препаратів індивідуальних речовин концентрують і обробляють етером петролейним, хлороформом, гексаном, метиленхлоридом для видалення хлорофілу, воску, жирних кислот, терпенів, каротиноїдів та інших речовин. Потім очищену витяжку послідовно обробляють етером діетиловим, етилацетатом, пропанолом, бутанолом, отримуючи при цьому відповідні фракції. Розділення і очищення флавоноїдів проводять із застосуванням адсорбційно-хроматографічних методів. Як сорбент найчастіше використовують алюміній оксид, силікагель, целюлозу, карбоксиметилцелюлозу і поліаміди.

До препаратів **флавоноїдів** належать аспалін, ліквіритон, силібор, кверцетин, камілофан, біовіталь, геровітал, фітулwent, рутин, марелін, танацехол, есфлазид, калекфлон, конвафлавін, флавін, флакарбін, флаванабол, фладекс, флакумін, фітоліт і т. ін.

Препарати кумаринів і хромонів. Для виділення кумаринів та хромонів з рослинної сировини використовують переважно органічні розчинники: спирт етиловий, метиленхлорид, бензен, етери діетиловий і петролейний, а також зріджені гази: рідкий карбон діоксид і хладон-12 (фреон). Витяжки кращої якості отримують при використанні спирту етилового. Для очищення від супутніх речовин застосовують методи хроматографії на колонках сорбентів: алюміній оксид і силікагель. Кумарини та хромони з колонок добре елюються сумішшю органічних розчинників.

З концентрованих екстрактів кумарини та хромони виділяються в індивідуальному стані із застосуванням кристалізації, а речовину, що залишилася в маточному розчині, виділяють із застосуванням адсорбційно-

хроматографічних методів. Цей спосіб у поєднанні з якісним хроматографічним аналізом дозволяє розділяти складні суміші близьких за властивостями речовин і виділяти їх в індивідуальному стані.

До препаратів **кумаринів та хромонів** належать *авісан, аміфурин, анетин, бероксан, келін, келатрін, келаверін, даукарин, пастинацин, псо-беран, псорален, фловерин* та ін.

Препарати серцевих глікозидів. Хімічна нестабільність, велика чутливість до дії кислот, лугів, ферментів ускладнює виділення глікозидів. Тому для виділення і очищення серцевих глікозидів вдаються до «м'яких» методів. Після знежирення сировини бензином або етером петролейним, екстракцію серцевих глікозидів з рослин, враховуючи їх розчинність, зазвичай здійснюють органічними розчинниками (як правило, 30—70 %-вим спиртом етиловим). Потім витяжку згущують і переводять глікозиди у водний або водно-спиртовий розчин. Після очищення витяжки від смол і хлорофілу глікозиди екстрагують органічними розчинниками, які не змішуються з водою, і упарюють витяжку. Очищають витяжки свинець ацетатом або алюміній гідроксидом і витягують глікозиди з водного розчину органічними розчинниками різної полярності (естер діетиловий, хлороформ, суміш хлороформу і етанолу). Потім проводять їх хроматографічне розділення і кристалізацію.

Усі препарати на основі **серцевих глікозидів**, до яких належать *адонізид, адоніс-бром, лантозид, целанід, дигоксин, гітоксин, дигітоксин, корглікон, кордигіт, кардіовален, строфантин К, строфантин С, ацетил-строфантин* та інші, застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань.

Препарати стероїдних сапонінів. Отримують стероїдні сапоніни з діоскореї, аралії, наперстянки, сої та інших рослин шляхом екстракції їх водою або водними розчинами етанолу. Індивідуальні сполуки виділяють за допомогою адсорбційно-хроматографічних методів або методом протічній розподілу. Застосовують для синтезу стероїдних гормонів, а також для одержання антиатеротичних і венотонізуючих препаратів. Багато настоек містять сапоніни, для яких властива сечогінна і відхаркувальна дія.

До препаратів на основі **сапонінів** належать *діоспонін, поліспонін і трибуспонін*.

Препарати слизуватих водорозчинних полісахаридів. Виділяють полісахариди з сировини методами дрібної мацерації в поєднанні з кип'ятінням і протічній екстракцією в батареї перколяторів холодною або гарячою водою. Для очищення витяжок використовують діаліз, дрібне осадження спиртом або четвертинним амонієм, ультрафільтрацію, ферментоліз і т. под. Далі проводять сушіння полісахаридів.

До препаратів **слизуватих водорозчинних полісахаридів** належать *плантаглюцид, мукалтин, ламінарид* тощо.

Підбиваючи підсумки, слід зазначити, що технологія виробництва новогаленових препаратів значно складніша і в апаратурному, і в технологічному виконанні, ніж галенових. Технологічний процес охоплює усі стадії виробництва лікарського препарату, починаючи від одержання субстанції, її очищення і закінчуючи наданням лікарської форми. Застосування нових розробок у цьому напрямі фармацевтичної науки дозволяє створювати нові лікарські препарати та удосконалювати їх якість.

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

9.1. ОРГАНОПРЕПАРАТИ. ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЇ

У сучасних умовах значну частину органопрепаратів одержують шляхом хімічного синтезу і методами генної інженерії. Але органи і тканини тваринного походження й донині важливе джерело сировини для виробництва *гормонів, ферментів, простагландинів та інших препаратів тваринного походження*.

Сировину для виробництва органопрепаратів (тканини і залози) отримують від здорових, нормально розвинених тварин. Тваринна сировина надзвичайно лабільна і швидко псується у зв'язку з високою нестійкістю до дії мікроорганізмів чи ферментів, що стимулюють гідролітичні процеси. Тому після забою тварин одержану сировину швидко переробляють або негайно консервують заморожуванням при температурі 30—40 градусів нижче нуля у швидкоморозильних шафах. У такому вигляді сировину можна транспортувати в спеціальних рефрижераторах і зберігати при температурі 15—18 градусів нижче нуля і відносній вологості 90—95 %.

Іноді для консервування сировини застосовують органічні розчинники (найчастіше ацетон та етанол), що змішуються з водою і в той же час не руйнують БАР. Спосіб простий і ефективний, але вимагає від трьох- до п'ятикратної кількості розчинника для зневоднення; при цьому відбувається і часткове знежирення. Етанол — добрий консервант для яєчників і сім'яників, ацетон — для тканини гіпофіза. Перспективним методом консервації біоматеріалу, який забезпечує збереження БАР, є сублімаційне сушіння — видалення вологи із замороженої сировини в умовах глибокого вакууму.

Сировину, що надходить на переробку зазвичай у замороженому вигляді, розморожують, очищають від механічних домішок (забруднень, залишків крові) ополіскуванням у воді, звільняють від залишків сторонніх тканин (жир, м'ясо) переважно вручну за допомогою ножа або ножиць і подрібнюють на механізованих м'ясорубках, перетворюючи на фарш. Подальша спеціальна обробка сировини проводиться залежно від ступеня очищення і типу одержуваного препарату.

Загальну технологічну схему виробництва різних видів органопрепаратів можна простежити на рис. 9.1.



Рис. 9.1. Загальна технологічна схема отримання органопрепаратів

За технологічною ознакою органопрепарати поділяють:

- на препарати, що являють собою висушені, знежирені і подрібнені залози;
- екстракційні органопрепарати;
- органопрепарати для парентерального застосування.

Технологія препаратів, що являють собою висушені, знежирені і подрібнені залози. При одержанні препаратів цієї групи (тиреоїдин, аудіуретин та ін.) сировину негайно висушують у вакуум-сушарці при температурі не вище 50 °С тонким шаром, намазуючи фарш на скляні або емальовані листи. Після ретельного висушування матеріал знежирюють, екстрагуючи в апаратах типу «Сокслет» органічними розчинниками з низькою температурою кипіння, які добре екстрагують жири і не руйнують БАР. Залишки розчинника видаляють із сировини просушуванням у вакуум-сушарці. Сухий знежирений матеріал перетворюють на порошок у порцелянових кульових млинах. Випускають препарати у вигляді дозового порошку або таблеток.

Для отримання **екстракційних органопрепаратів** і витяжок-сирцю для виробництва максимально очищених органопрепаратів використовується екстрагування. Екстракцію проводять індивідуально підібраним екстрагентом, методом одно-, дво- або багаторазової мацерації в апаратах, які мають мішалки.

Як розчинники використовують: водні розчини кислот, ацетон, етанол із строго визначеними значеннями рН, що забезпечує максимально можливий вихід БАР. Тривалість екстракції — від кількох годин до кількох діб. Екстракт відокремлюють фільтруванням через фільтр-тканини (бельтинг), центрифугуванням або пресуванням. Очищення від жирів і баластних білків проводять тривалим відстоюванням (до 7 діб) при охолодженні (температура від 0 до –8 °С) з подальшим фільтруванням. При отриманні сухих препаратів видалення розчинника здійснюють шляхом згущування витяжок у вакуум-випарних апаратах і висушування у вакуум-сушильній шафі. При отриманні екстрактивних препаратів та розробленні схем виробництва цієї групи препаратів особливу увагу приділяють підбору оптимальних параметрів процесу (значення рН середовища, температурний режим, тривалість циклу, правильний підбір обладнання).

Для одержання органопрепаратів у вигляді екстрактів витяжку піддають подальшому відстоюванню, фільтруванню і центрифугуванню. При отриманні максимально очищених органопрепаратів витяжка-сирець підлягає подальшому складному очищенню і розділенню на індивідуальні компоненти. Методи очищення і виділення індивідуальних речовин наведені в главі 8.

Технологія органопрепаратів для парентерального введення. Органопрепарати для ін'єкцій — це стерильні, очищені від баластних речовин екстракти з тваринної сировини (пітуїтрин, вітогепат) та препарати, виготовлені на основі індивідуальних БАР (гормонів, ферментів тощо). Процес виготовлення органопрепаратів для ін'єкцій на перших стадіях проходить так само, як і виготовлення екстракційних препаратів.

Особливістю технології парентеральних органопрепаратів є глибоке, максимальне очищення екстрактів від баластних речовин. Для звільнення від жиру водні екстракти обробляють органічними розчинниками (бензином, етером тощо). Іноді жири з водного екстракту видаляють як застигли

на поверхні кірки після тривалого відстоювання на холоді. Грубе очищення, що дозволяє звільнити від основної маси баластних білків, досягається відстоюванням витяжок при охолодженні, висолюванні, термофракціонуванні, кислотно-лужною обробкою, фракціонуванням при зміні розчинника. Звільнення витяжок від домішок низькомолекулярних речовин, що використовуються при грубому очищенні (солі, кислоти, луги, органічні рідини), здійснюється діалізом або електродіалізом і ультрафільтрацією. При виділенні індивідуальних БАР переважно застосовують різні методи хроматографії: іонообмінну, адсорбційну, гель-хроматографію (проникаючу), афінну (лігандну) та інші способи.

Максимально очищені активні речовини розчиняють у відповідному розчиннику і піддають біологічному та хімічному аналізу. У зв'язку з тим, що більшість органопрепаратів термолабільні і не здатні витримувати теплову стерилізацію, їх виготовляють в асептичних умовах, стерилізуючи фільтруванням крізь мембранні фільтри. Оскільки водні розчини ряду гормонів швидко інактивуються при зберіганні, їх фасують у герметичні флакони та ампули і піддають ліофільному сушінню. Потім ампули запаюють, а флакони герметично закривають гумовими пробками і металевими ковпачками з подальшою обкаткою, які дозволяють проколом голки шприца ввести у флакон розчинник та відібрати потрібну кількість розчину, не порушуючи стерильності. Випускають такі органопрепарати у вигляді стерильних розчинів, концентратів або ліофілізованих порошків для парентерального застосування.

9.2. ПРОМИСЛОВА БІОТЕХНОЛОГІЯ

Біотехнологія — це наука про використання біологічних процесів у техніці та промисловому виробництві. Біотехнологія формувалася і еволюціонувала в процесі формування і розвитку людського суспільства.

Об'єкти біотехнології різноманітні. Це представники основних груп живих організмів — мікроорганізми (бактерії, віруси, дріжджі, одноклітинні організми), рослини, тварини, а також ізольовані з них клітинні і субклітинні компоненти. Біотехнологія базується на перебігу в цих живих системах фізико-хімічних, біохімічних, фізіологічних процесів, у результаті яких відбуваються виділення енергії, синтез і деградація продуктів, формування організованих структур.

На початковому етапі свого розвитку біотехнологія в основному користувалася живими системами в тому вигляді, в якому вони існували в природі. Наступний крок — використання традиційних методів селекції (штучного відбору) мікроорганізмів, рослин і тварин, отримання більш продуктивних штамів, ліній. За останні роки цілеспрямоване поліпшення властивостей живих систем, як об'єктів біотехнології, різко прискорилося і розширилося після того, як з середини 80-х років минулого століття були розроблені методи генної інженерії. Мікроорганізми, а також клітини, що ростуть поза організмом, після перенесення до них нових генів називають *генетично трансформованими клітинами*. Трансформованими можна на-

живати і багатоклітинні організми, але частіше їх позначають як трансгенні тварини і рослини. Генетичний матеріал переносять у клітини і організми за допомогою різних методів. У мікроорганізми гени вводять у складі кільцевих молекул — плазмід, додаючи їх у середовище при культивуванні. У клітини тварин гени вводять, додаючи їх у середовище культивування або впорскуючи (мікроін'єкція) за допомогою шприца або мікро піпетки.

Особливі прийоми використовують для перенесення генів у тваринні організми. Один з них полягає в тому, що очищені гени впорскують у щойно запліднені яйцеклітини (зиготи) за допомогою шприца і мікропіпетки, кінчик якої вводять безпосередньо в ядро. Існує підхід перенесення генів у рослини, який полягає в тому, що гени вводять в ізольовані клітини, позбавлені полісахаридних стінок (такі клітини називають протопластами), потім з цих клітин вирощують цілі рослини.

Нині існує кілька напрямів біотехнологічних виробництв:

- 1) виробництво препаратів на основі мікробіологічного синтезу (вітаміни, антибіотики, ферменти);
- 2) культивування клітин і тканин тварин та людини (інтерферон, інсулін, моноклональні антитіла, гормони росту, вірусні вакцини);
- 3) культивування клітин і тканин рослин (алкалоїди, оксикоричні кислоти, полісахариди);
- 4) інженерна ензимологія (ферментна технологія).

9.2.1. Мікробіологічний синтез

Мікробіологічний синтез — це отримання корисних для людини речовин на основі культивування мікроорганізмів. У процесі свого росту деякі мікроорганізми здатні накопичувати в культуральному середовищі або всередині клітини різні класи сполук.

На основі мікробіологічного синтезу зараз отримують такі класи сполук: алкалоїди, амінокислоти, антибіотики, антиоксиданти, білки, вітаміни, гербіциди, інгібітори ферментів, інсектициди, коферменти, ліпіди, нуклеїнові кислоти, органічні кислоти, пігменти, поверхнево-активні речовини, полісахариди, протипухлинні агенти, розчинники, ростові гормони рослин, цукру, стерини і стероїди, фактори транспорту заліза, ферменти, емульгатори.

Для вирощування мікроорганізмів-продуцентів застосовують два способи культивування — поверхневий і глибинний.

Технологія вирощування мікроорганізмів *поверхневим способом* полягає у тому, що мікроорганізми культивують на поверхні твердих або рідких живильних середовищ. Як тверді живильні середовища використовують агаризовані середовища або сипкі субстрати (пшоно, ячмінь, пшеничні висівки тощо). Агаризовані живильні середовища стерильно розливають у пробірки, чашки Петрі, скляні флакони або в матраци. Після засіву культури-продуцента на стерильне живильне середовище пробірки або чашки Петрі поміщають у термостат, де за певної температури рос-

туть і розвиваються мікроорганізми. По завершенні процесу вирощування мікроорганізмів виділяють кінцевий продукт. Процес вирощування мікроорганізмів поверхневим способом закінчується за певний період часу і тому є періодичним.

Вирощування мікроорганізмів *глибинним способом* відбувається в усьому об'ємі рідкого живильного середовища в спеціальному апараті — ферментаторі. Вирощування мікроорганізмів глибинним способом може бути періодичним, напівперіодичним і безперервним (проточним).

Періодичний процес відбувається при одноразовому завантаженні всіх компонентів живильного середовища та посівного матеріалу в апарат на початку процесу. Через певний час апарат повністю розвантажують. Для таких процесів характерна зміна фізіологічного стану клітин і складу культурального середовища, пов'язана з життєдіяльністю мікроорганізмів.

Напівперіодичний процес відрізняється від строго періодичного тим, що в ньому речовини, необхідні для росту і розвитку мікроорганізмів, додають в апарат у процесі культивування.

Безперервний процес характеризується тим, що завантаження живильного середовища в апарат і відбір культуральної рідини з нього відбуваються безперервно.

Технологічний процес мікробіологічного виробництва являє собою сукупність взаємопов'язаних технологічними потоками операцій, що забезпечують переробку вихідних матеріалів у готовий продукт. Основні стадії мікробіологічного синтезу зображені на рис. 9.2.

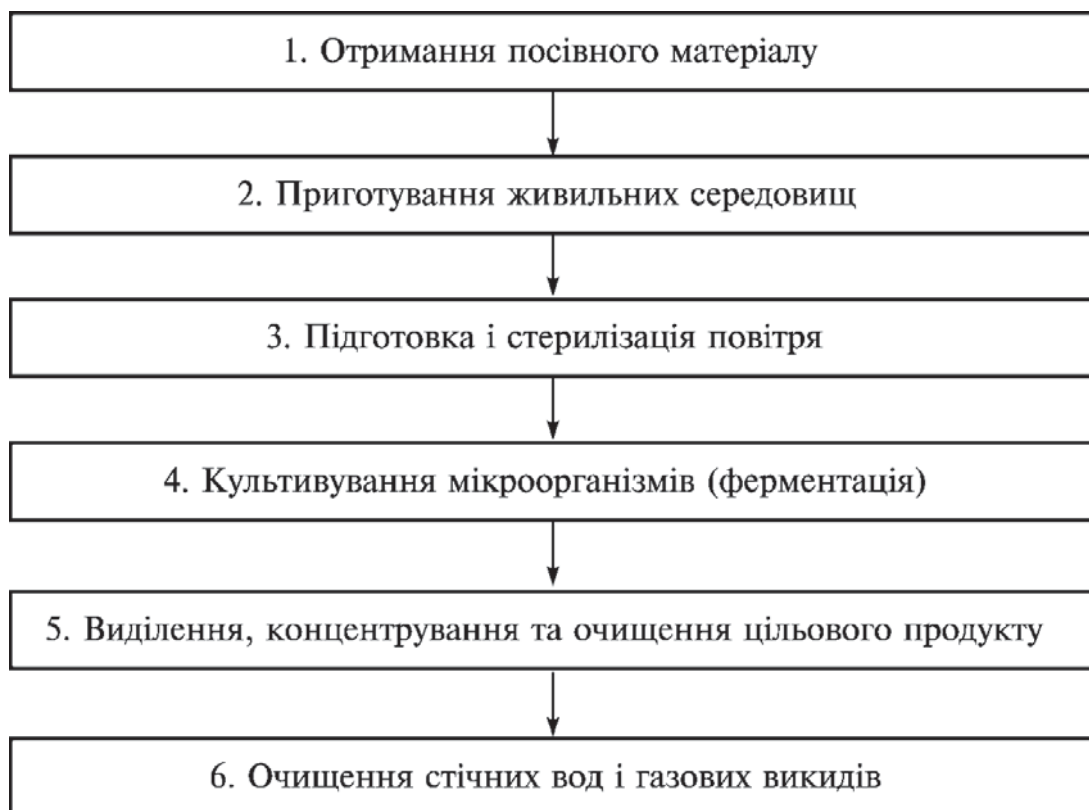


Рис. 9.2. Основні стадії мікробіологічного синтезу

Для отримання посівного матеріалу використовують вихідну культуру продуцента, що має паспорт, в якому вказано її назву (рід, вид), колекційний номер, серію і дату випуску, середній рівень активності, термін придатності. У паспорті також вказана характеристика середовища для вирощування і зберігання культури.

Приготування посівного матеріалу залежно від виду продуцента, його фізіологічно-біохімічних особливостей складається з кількох етапів. Вихідну культуру розмножують у пробірці в стерильних умовах при оптимальному складі живильного середовища та режимі вирощування (рН, температура, час вирощування). Вирощену культуру стерильно переносять у колби з рідким живильним середовищем. Перемішування збільшує швидкість росту культури, завдяки інтенсифікації масообміну. На другій стадії вирощування посівного матеріалу готову культуру з колб стерильно переносять у посівний апарат (інокулятор). Кількість посівного матеріалу в інокуляторі має становити 10—12 % від об'єму живильного середовища. Третя стадія культивування здійснюється в посівному апараті більшої місткості. Для цього весь вміст малого інокулятора перекачується в апарат більшої місткості. Отриманий посівний матеріал піддають ретельному мікробіологічному та біохімічному контролю, бо від його активності і чистоти залежить подальший виробничий цикл.

Для накопичення, виділення, зберігання мікроорганізмів, а також отримання БАР користуються живильними середовищами, які містять необхідні поживні речовини.

За фізичним станом середовища можна розділити на три групи: *тверді* (приготовані на агар-агарі, желатині або кремнієвих пластинах), *рідкі* і *сипкі* (зволожені висівки, зерно). За складом середовища діляться на дві основні групи: натуральні й синтетичні.

Натуральними називають середовища невизначеного хімічного складу, які включають продукти тваринного або рослинного походження. Основою для натуральних середовищ є різні частини зелених рослин, тваринні тканини, солод, дріжджі, овочі, фрукти. Переважну більшість серед них використовують у вигляді екстрактів і настоїв. Натуральні середовища непостійні за складом, бо суттєво залежать від сировини та умов приготування. Їх використовують для підтримки культур мікроорганізмів, накопичення біомаси і для діагностичних цілей. До складу середовищ входять речовини, багаті вуглеводами (кукурудзяне і пшеничне борошно, гідрол, патока) і азотом (білкові продукти — соєве борошно, макуха, кукурудзяний екстракт).

Синтетичні середовища — це такі середовища, до складу яких входять певні хімічно чисті сполуки, узяті в точно зазначених концентраціях. Готувати їх слід лише на дистильованій воді. Синтетичні середовища можуть бути досить простими і складатися з невеликої кількості речовин, а можуть бути складені з великої кількості різних компонентів, тобто бути

комплексними середовищами. Лише синтетичні середовища використовують для вивчення фізіології та обміну речовин мікроорганізмів.

Крім основних компонентів живильних середовищ, у процесах ферментації нерідко використовують додаткові види сировини — попередники, поверхнево-активні речовини, антибактеріальні препарати та інші види.

Попередники — синтетичні продукти, що входять до складу молекули цільового продукту і додаються у ферментаційне середовище для інтенсифікації процесу біосинтезу.

Поверхнево-активні речовини в біологічних виробництвах застосовують переважно для піногасіння.

Антибактеріальні препарати (фурадонін, фурацилін) іноді добавляють у культуральну рідину в невеликих кількостях для підтримання асептичних умов.

Флокулянти. У деяких біотехнологічних виробництвах доцільно стимулювати флокуляції (конгломерації) клітин продуцента, наприклад для більш ефективного фракціонування клітин або з метою утримування клітин в умовах безперервної ферментації. Для цього застосовують хімічні флокулянти (кальцій хлорид, солі кислоти фосфорної) або синтетичні поліелектроліти, які можуть бути аніон- або катіонактивними, або неіоногенні.

Приготування живильних середовищ. Кожний конкретний мікробіологічний процес має свої особливості на стадії приготування живильних середовищ, що пов'язано з уживанням у цьому виробництві джерелом вуглецю. Розчинні джерела вуглецю (наприклад, цукор) попередньо розчиняють у воді, доводячи розчини до певної концентрації в невеликих відкритих реакторах з мішалками, а потім подають у закритий реактор-змішувач із плоским дном, обладнаним для введення пари барботажем пристроєм. Нерозчинні джерела вуглецю ретельно суспендують у воді в реакторі з мішалкою і переводять суспензію в реактор-змішувач. Крохмалевмісну сировину попередньо клейстеризують. Мінеральні солі розчиняють у реакторі з мішалкою, а перед подачею в реактор-змішувач фільтрують для видалення шламу (гіпс та інші нерозчинні осади). Розчин мікроелементів зазвичай готують окремо.

У реакторі-змішувачі всі зібрані в необхідних кількостях компоненти ретельно перемішуються, рН середовища доводять до необхідного значення подачею аміачної води або кислоти. Далі середовище стерилізують термічно циклічним або безперервним методом.

Культивування, або ферментація. Найбільш відповідальний процес у мікробіологічному синтезі ферментація. Тому апарати, в яких проходить цей процес, ферментатори — головне технологічне устаткування будь-якого мікробіологічного виробництва.

Перед заповненням апарата його миють, перевіряють на герметичність. Гарячою парою стерилізують як сам ферментатор, так і систему трубопроводів. Для забезпечення стерильності ферментатора часто застосову-

ють попередню обробку його хімічними речовинами (цей процес проводять безпосередньо перед обробкою гарячою парою). Після цього його заповнюють стерильним охолодженим живильним середовищем, а потім за допомогою стерильного повітря у ферментатор вводять посівний матеріал. Перед його подачею температура і рН живильного середовища мають бути доведені до оптимальних значень для цієї культури, відповідно регулюють інтенсивність аерації і перемішування середовища. Для запобігання потраплянню нестерильного атмосферного повітря в апарат тиск повітря над поверхнею рідини підвищують на 20—30 кПа. Під час ферментації автоматично регулюються температура і рН середовища, у випадку необхідності додають розчин кислоти або лугу.

При отриманні активних речовин *методом періодичної ферментації* вирізняють два етапи. На першому етапі відбувається інтенсивне розмноження культури. Вона проходить через усі характерні фази розвитку. На цьому етапі компоненти живильного середовища використовуються переважно на одержання енергії і конструктивний обмін речовин — відбувається поступова асиміляція джерел вуглецю і азотовмісних речовин, у середовищі накопичуються продукти окиснення вуглеводів, наприклад кислоти. На другому етапі відбувається інтенсивний синтез потрібного метаболіту (іноді він проходить паралельно з процесом росту культури), спостерігається старіння клітин і їх автоліз.

Ферментацію припиняють, коли в середовищі накопичується максимальна кількість корисного продукту. Закінчення ферментації можна визначити і мікробіологічно за морфологічними змінами клітин продуцента. Припинивши ферментацію, культуральну рідину перекачують у резервуари, охолоджують до 10—15 °С і поступово подають на подальшу обробку.

Обладнання для реалізації процесу ферментації. Ферментатори являють собою герметичні циліндричні апарати з нержавіючої сталі, місткістю від 50 л до 200 м³. Висота ферментаторів у 2—2,5 рази перевищує діаметр. У ферментаторах установлені мішалки турбінного, пропелерного або іншого типу. Діаметр турбіни складає 1/3 діаметра апарата. Для підтримання температури в апараті є подвійний кожух або теплообмінник типу змійовика. Ферментатор обладнаний арматурою і трубопроводами для подачі живильного середовища, води, пари, розчину, який регулює рН, піногасників, повітря та інших матеріалів. Сучасні ферментатори укомплектовані вимірювальними приладами і регулювальними пристроями. Ферментатори також обладнані пристроями для піногасіння й оглядовими люками.

Головна вимога до апаратів — це збереження стерильності, тому вони мають бути герметичними, а всі лінії трубопроводів доступними для обробки гарячою парою. У зв'язку з інтенсивною аерацією і перемішуванням під час ферментації живильне середовище утворює піну. Це може порушити стерильність процесу та викликати втрати культуральної рідини.

Для обмеження піноутворення використовують як хімічні засоби (олію, олеїнову кислоту, силікони та інші речовини), так і механічні (обертові лопаті у верхній частині апарату, циклони, струмені рідини тощо). Існують також методи та пристрої хімічно-механічного піногасіння.

9.2.2. Культивування клітин і тканин тварин та людини

Масове вирощування клітин тварин у культурі є центральною ланкою будь-якого технологічного процесу, побудованого на використанні клітин тварин, і, у першу чергу, виробництва противірусних препаратів.

Однією з основних властивостей клітинних культур є обмежена навіть за умови постійного перенесення їх на свіже живильне середовище тривалість життя (після 50—100 поділів клітини культури гинуть). Чим молодший вік джерела, з якого отримані клітини для культивування в культурі, тим більше вони здатні ділитися, перш ніж загинути. Анеуплоїдні клітини (клітини, в яких кількість хромосом в ядрах не є кратною гаплоїдному набору), а також багато ліній пухлинних клітин — виняток з цього правила.

Клітинні субстрати. Упродовж багатьох років розроблялися методи вирощування клітин тварин у невеликих кількостях у лабораторних умовах. Однак налагодити масове культивування таких клітин виявилось не просто. Спосіб вирощування, характер, використовувані середовища, методи управління і контролю в значній мірі залежать від типу вирощуваних клітин. Усі культивовані клітини спочатку отримують від тварин механічною або ферментативною дезагрегацією.

Класифікація культивованих клітин має певні труднощі. Розрізняють первинні культури клітин і клітинні лінії. У виробництві вакцин віддають перевагу первинним або вторинним культурам; диплоїдним клітинним лініям і безперервним (постійним) клітинним лініям.

Первинна культура — це культура, що походить від клітин тканин або органів, узятих безпосередньо з організму. Культура вважається первинною до тих пір, поки вона не субкультивується, після чого стає клітинною лінією. Постійна клітинна лінія — це клітини, здатні субкультивуватися поза організмом протягом необмеженої кількості посівів. Первинні культури зазвичай отримують трипсинізацією тканин курячих ембріонів або тканин (найчастіше нирок), узятих від інших видів здорових тварин.

Фактори, що впливають на культивування клітин. Клітини теплокровних тварин найвибагливіші до умов зовнішнього середовища. Крім поживних речовин, для збереження життєздатності, росту і розмноження клітин у культурі, а також для виконання специфічних функцій потрібні певні фізичні і хімічні умови: температура, осмотичний тиск середовища, концентрація водневих іонів, газове середовище.

Клітини тварин у культурі зберігають ту ж потребу в поживних речовинах і ростових чинниках, що й в організмі. Вимоги клітин до факторів

середовища в значній мірі залежать від типу і властивостей культури. Розрізняють два основних компоненти поживних середовищ: низькомолекулярні сполуки (метаболіти, вітаміни, іони) та ростові чинники. У сироваткових середовищах джерелом ростових чинників і багатьох міnorних компонентів є сироватка крові тварин.

Неорганічні солі. Потреби клітин у неорганічних солях у культурі та в організмі практично збігаються. Головними іонами середовища є Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HPO_4^{2-} . Іноді до складу живильних середовищ включають мікроелементи, такі як Fe, Cu, Zn, Co, Mo. Серед інших корисних елементів, які мають активність *in vitro*, відмічені Se, S, V, Cr, Al і As.

Амінокислоти. Усі середовища містять амінокислоти, але їх кількість і співвідношення варіюють у широких межах. Для росту та розмноження широкого спектру клітин ссавців потрібно щонайменше 13 амінокислот. Окрім восьми амінокислот, необхідних організму (ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, триптофан і валін), клітини ссавців для розмноження в культурі потребують ще п'ять амінокислот: аргініну, цистину, глютаміну, гістидину та тирозину.

Вітаміни. Для росту в культурі клітини потребують вісім вітамінів групи В: нікотинамід, тіамін, пантотенат, піридоксин, рибофлавін, фолієвої кислоти, холін та інозитолу. Більшість з них — це кофактори ензимів. Клітини ростуть з максимальною швидкістю, якщо концентрація цих вітамінів у середовищі не нижча 10^{-7} — 10^{-8} г/мл. Вітамін С включають до деяких середовищ переважно для забезпечення окисно-відновного потенціалу. Вітамін А та його аналоги мають важливе значення для диференціації клітин і стабільності мембран. Вітамін Е використовують переважно як антиоксидант.

Вуглеводи. Як енергетичний матеріал для культивування клітин найчастіше використовують глюкозу. Її більш-менш ефективно можна замінювати іншими вуглеводами (фруктозою, лактозою, галактозою, манозою і мальтозою).

Гормони і фактори росту. До ростових чинників належать речовини здебільшого пептидної природи, для яких характерна здатність стимулювати проліферацію клітин безпосередньо або в сукупності з іншими факторами. Факторами росту називають білки, які індукують проліферацію, перебуваючи поза клітиною і взаємодіють з її поверхнею. Прототипом цієї групи молекул є фактор росту з тромбоцитів. До неї також уходять епідермальний фактор росту, α - та β -трансформуючі фактори росту, фактор росту фібробластів, інсулін, соматомедина (інсуліноподібні фактори росту), трансферин тощо.

За кількістю компонентів усі живильні середовища можна розділити на прості і складні. Зменшення кількості компонентів до мінімуму, необхідного для забезпечення росту клітин, привело до створення так званих мінімальних середовищ, до яких належать середовища, запропоновані Іглом. До їх складу входять 13 амінокислот, вісім вітамінів, глюкоза і

шість неорганічних солей. Набір 13 амінокислот, що входять до складу середовища Ігла, вважається мінімальним для більшості культур клітин ссавців. Крім середовища Ігла, на практиці широко застосовують середовища 199, DMEM, RPMI-1604 F-2, які відрізняються між собою якісним складом. Для масового культивування клітин часто використовують середовище 199. До складу цього досить складного середовища входять майже всі амінокислоти, вітаміни, деякі попередники нуклеїнових кислот, додаткові чинники росту, джерела ліпідів та неорганічні солі.

Одна з найбільш відповідальних стадій у приготуванні середовищ — стерилізація. Термостабільні середовища стерилізують в автоклаві. Цей метод дешевий і за дотримання умов дуже ефективний. У результаті автоклавування середовище може дещо змінитися, але ці зміни не завжди спричиняють небажаний ефект. При стерилізації середовищ парою під тиском, можливо, відбувається часткове руйнування органічних компонентів. Однак, це може компенсуватися за рахунок утворення комплексів, корисних для росту клітин.

Дезагрегація тканин і приготування одношарових первинних культур клітин. Первинні культури клітин широко застосовують при виділенні і культивуванні вірусів, розробці методів діагностики та специфічної профілактики вірусних хвороб і отриманні БАР, а також у вивченні біології клітин.

Приготування первинних культур клітин включає: отримання тканини, виділення клітин, вирощування одношарової культури. Для отримання первинних культур клітин використовують різні тканини ембріонів і тварин постнатального періоду. Найчастіше це тканини та органи ембріонів або молодих тварин. Витягнені з організму органи і тканини поміщають у стерильні посудини з охолодженими (4—10 °C) сольовими розчинами, які містять антибіотики. Перед дезагрегацією тканини механічно подрібнюють. Оскільки в тканинах міжклітинні взаємодії продуктів в основному зумовлені білками і двовалентними катіонами, для дезагрегації тканин і виділення клітин використовують відповідно протеолітичні ферменти та хелатні агенти, а також їх сполуки. Для виділення клітин зазвичай використовують трипсин і рідше — інші ферменти. Для дезагрегації тканин іноді використовують різні сполучення ферментів: суміш трипсину і колагенази, трипсину і пронази.

Методи дезагрегації тканин. Механічну дезагрегацію тканин застосовують рідко. Їх можна дезагрегувати за допомогою ріжучих інструментів гомогенізатора, вібраційної установки або продавлюванням крізь механічну сітку. Подрібнення тканини за допомогою гострих інструментів зазвичай передують обробці ферментами і хелатними речовинами. Ферменти проникають у неушкоджену тканину в міру перетравлювання міжклітинної речовини. Для збільшення поверхні контакту диспергувального розчину з субстратом користуються методом механічного подрібнення тканини.

Перемішування здрібненої тканини в процесі дезагрегації також значно прискорює виділення клітин.

Метод теплової трипсинізації. До здрібненої і промитої тканини додають 0,25 %-вий розчин трипсину ($\text{pH} = 07,2 \dots 7,6$) у співвідношенні від 1 : 3 до 1 : 10 і перемішують на магнітній мішалці. Температура розчину трипсину, що використовується, може варіювати від кімнатної до 37 °С. Кожні 10—30 хв розчин трипсину з клітинами зливають, а до решти тканини додають свіжу порцію трипсину. Цикли трипсинізації повторюють кілька разів до повного виснаження тканини (дробовий метод).

Метод холодової трипсинізації полягає в тому, що після першої екстракції клітин до тканини додають свіжу порцію розчину трипсину, охолоджують до 4 °С, перемішують на магнітній мішалці протягом ночі при температурі 4—8 °С. У результаті такої обробки відбувається практично повна дезагрегація тканини.

Вирощування одношарових первинних культур. Культури клітин вирощують зазвичай у спеціальному культуральному скляному або пластиковому посуді, призначеному для росту клітин у моношарі. Після експлантації клітин на склі спостерігається період спокою, протягом якого клітини прикріплюються до субстрату, розпластуються на його поверхні, адаптуються до умов існування і готуються до поділу. Потім починається фаза розмноження клітин (фаза логарифмічного росту). Розмножуючись, клітини розміщуються в один шар на поверхні субстрату і при повному покритті його контактують між собою і припиняють поділ (стаціонарна фаза). Клітини моношару можуть зберегти життєздатність до 20 днів і більше (залежно від виду клітин і складу живильного середовища). Потім настає старіння і клітини гинуть. Швидкість розмноження клітин у культурі залежить від виду вихідної тканини, віку тварини, якості і pH середовища, кількості клітин, температури культивування, а також від ступеня пошкодження в момент виділення з тканини.

Основні системи промислового культивування клітин тварин. Системи масового культивування клітин тварин раніше технологічно застосовувалися лише у виробництві вакцин та інтерферону. Істотні зміни технології масового культивування клітин відтепер обумовлені широким впровадженням безперервних ліній клітин (у тому числі з клонованою ДНК) у біотехнологічних процесах. Тип клітин-продуцентів і вимоги, які висуваються до кінцевого продукту, стали головними чинниками під час вибору промислової технології.

З інженерної точки зору, культури, в яких клітини оточені рідким середовищем, вважають глибинними. Принципи техніки глибинного культивування зазвичай застосовні до типів клітин тварин, які ростуть на поверхні твердого субстрату і в суспензії.

Розрізняють *статичні* і *динамічні системи* глибинного культивування. Перші характеризуються відсутністю переміщення культуральних апаратів та їхнього вмісту в процесі культивування (пробірки, флакони, мат-

раці, багатоярусні піддони, статичні суспензії). Під другими мають на увазі рух культуральних посудин (обертові пробірки, бутлі, «колони» зі скляними трубками, багатопластинчаті культиватори) або живильного середовища у процесі вирощування (багатопластинчаті культиватори, культиватори з різними наповнювачами: буси, мембрани, диски, мікроносії та перемішувачі суспензії). Системи статичного глибинного культивування застосовують при невеликих місткостях культуральних посудин.

Розрізняють *замкнуті (циклічні) і відкриті системи культивування*. У замкнутих системах концентрація поживних речовин у міру культивування знижується і накопичуються продукти метаболізму. Відкриті характеризуються безперервним або періодичним оновленням середовища.

Культивування клітин на щільних (твердих) поверхнях. Для росту більшості клітинних культур необхідна тверда поверхня, де клітини прикріплюються і розмножуються. Такі клітини прийнято називати поверхнево- або субстрат-залежними. До них належать первинні культури клітин, лінії диплоїдних клітин і більшість постійних клітинних ліній.

Для підтримання росту клітин як щільний субстрат використовують різні речовини, у тому числі скло, сталь, титан, різні пластики (полістирол, меланекс, полікарбонати), вуглеводні полімери (целофан, сефадекс) та інші. Багато з них перед застосуванням покривають сироваткою, білком або полімерами.

Ріст поверхнево-залежних клітин у будь-яких культуральних системах відбувається лише після їх прикріплення до твердого субстрату. Процес прикріплення багатоступінчатий і включає: адсорбцію факторів прикріплення на культуральній поверхні, контакт з нею клітин, прикріплення і розпластування клітин на культуральній поверхні. Найбільш оптимальний метод культивування клітин на твердих поверхнях,— культивування з використанням мікроносіїв. Гранули мікроносіїв виготовляють з природного полімеру глюкози — декстрану або з будь-якого синтетичного полімеру. Діаметр гранул від 50 мкм до кількох сотень мікрометрів.

Мікроносії суспендують у живильному середовищі. Потім додають клітини, які прикріплюються до мікроносіїв, розмножуються і покривають усю поверхню гранул. Оскільки клітини ростуть на поверхні гранул, завислих у товщі рідкого живильного середовища, система на мікроносіях, по суті, являє собою суспензійну культуру. Цей метод найповніше відповідає вимогам великомасштабного культивування поверхнево-залежних клітин, забезпечує рівномірні умови культивування, контроль основних параметрів середовища, візуальне спостереження за ростом клітин і високу продуктивність.

Для того щоб зняти вирості клітини з мікрогранул з метою подальшого використання, застосовують протеолітичні ферменти (трипсин, проназу, колагеназу), механічні способи або поєднують обидва методи. Клітини, які виростили на мікроносіях, добре зберігаються на мікрогранулах у замороженому стані при температурі рідкого азоту. Після відтавання вони за-

лишаються прикріпленими, що полегшує адаптацію до нормальних умов при розмноженні.

Культивування клітин у суспензії. У суспензійній культурі спроможні розмножуватися лише постійні клітинні лінії і то, як правило, після адаптації до умов культивування. Більшість з них належить до «ненормального» типу клітин.

Суспензійні культури готують з одношарових фаз. Клітини обережно відокремлюють від скла за допомогою диспергованого розчину, рідше — механічним способом. Для уникнення агрегації клітин і прикріплення їх до скла на верхній межі рідини, що призводить в решті-решт до загибелі культури, у середовище додають кристалічний трипсин у концентрації 10—50 мкг/л.

Після адаптації клітинної лінії до росту в суспензії і дотриманні стандартних умов вирощування клітини розмножуються практично зі сталою швидкістю.

Культури клітин — продуценти інтерферону. Здатність до біосинтезу інтерферону мають клітини всіх хребетних тварин. Розрізняють три класи інтерферонів: *лейкоцитарний*, або α -інтерферон, який отримується в культурі лейкоцитів, виділених для цієї мети з крові донорів; *фібробластний*, або β -інтерферон, що одержується з використанням культури курячих фібробластів; *іmunний*, або γ -інтерферон, біосинтез якого здійснюється в сенсibilізованих Т-лімфоцитах при повторному контакті з мітогенами, бактеріальними та вірусними антигенами, антисироватками проти поверхневих детермінант лімфоцитів. Усі ці класи відрізняються один від одного в антигенному відношенні, а кожен з них поділяється на безліч видів (відомо 18 видів інтерферону). Інтерферони мають противірусну, імуномодулювальну і антипроліферативну дії. Установлено, що в α -інтерфероні значно більш виражені імуномодулювальна і антипроліферативна дії, ніж в α - і β -інтерфероні.

Зараз інтерферони успішно одержують, застосовуючи генно-інженерні штами *E. coli* і *дріжджів*. Методи генної інженерії дають можливість виробляти інтерферон у бактеріальних клітинах.

Лейкоцитарний інтерферон. Отримання лейкоцитарного інтерферону складається з таких стадій:

- 1) виділення лейкоцитів з донорської крові;
- 2) праймінгу;
- 3) індукції лейкоцитів вірусом;
- 4) біосинтезу (вироблення інтерферону лейкоцитами);
- 5) відділення оброблених лейкоцитів.

Основним субстратом є лейкоцити периферичної крові. *Оптимальні умови для продукції інтерферону:* велика концентрація лейкоцитів у суспензії; множинність інфекції; температура інкубації 37 °С; тривалість циклу продукції інтерферону — 22 год; вміст сироватки людини в середовищі 5 %, рН середовища 7,4—7,5.

Для приготування лейкоцитарної суспензії донорську кров зберігають при 4 °С упродовж 18—24 год. За цей період еритроцити осідають на дні посудини, над ними у вигляді плівки розташовуються лейкоцити, а верхній шар складається з плазми. Лейкоцитарну плівку видаляють і поміщають в окрему посудину, куди потрапляє також деяка кількість еритроцитів і плазми.

Лейкоцитарну масу обробляють 9—10 об'ємами розчину амонію 0,83 %-вого протягом 10 хв. при 4 °С і центрифугують при частоті 1200 об/хв. Мета цих процедур — видалення еритроцитів, які, з одного боку, адсорбують вірус-індуктор і знижують його кількість, яка зв'язалася з лейкоцитами, з іншого — руйнуючись під дією вірусу, збільшують вміст білків у препаратах інтерферону.

Праймінг (тобто попередню обробку лейкоцитів — стимуляцію інтерфероутворення) здійснюють протягом 1—2 год з використанням 100 одиниць інтерферону в 1 мл. Найкращі умови для виробництва інтерферону лейкоцитами створюються при рН = 7,3...7,5 і температурі інкубації 36,5—37 °С. Лейкоцити індукують алантоїсними вірусами хвороби Ньюкасла або Сендай. Після інкубації протягом 20 год при 37 °С, під час якої принципового значення набуває підтримання життєздатності культур і високого метаболізму клітин при сталому рН, клітини відокремлюють центрифугуванням (2000 об/хв) протягом 40 хв.

9.2.3. Культивування клітин і тканин рослин

Нині рослинні клітини культивують переважно у вигляді калусу. Калусні клітини отримують з фрагментів тканин різних органів вищих рослин, поміщаючи шматочки такої тканини в живильне середовище (у пробірках, колбах, чашках Петрі). У природних умовах калусна тканина виникає в травмованих місцях для анатомічної регенерації потерпілих органів. Від інфекції калусну тканину в природних умовах захищають імунні механізми організму. У штучних умовах необхідно суворо дотримуватися стерильності всіма доступними засобами. Зазвичай експлантат обробляють дезінфікаційними розчинами, а потім промивають стерильною водою. Середовище, посуд та апаратуру стерилізують традиційними засобами (парою під тиском, ультрафільтрацією, опроміненням). Щоб забезпечити розвиток калусних клітин у середовищах, які містять необхідні для росту речовини, клітини тканин запасуючої паренхіми, кореня і стебла, мезофілу листка та інших тканин мають втратити здатність диференціювати. Недиференційованому розвитку клітин сприяє передінкубація експлантатів на середовищі без гормонів протягом 3—6 діб. Через 4—6 тижнів культивування трансплантата виникає первинний калус, який необхідно перенести на свіже живильне середовище. При культивуванні на агаризованому середовищі шматочок калусу, перенесений на свіже середовище, повинен мати масу близько 60—100 мг. Такі шматочки тканини переносять на 30—40 мл свіжого середовища. Калусна тканина, яка виросла на поверхні

твердого живильного середовища, має аморфну структуру, що являє собою масу тонкостінних паренхімних клітин. При тривалій пересадці калусна тканина, що має початкову білу, жовту, зелену або червону пігментацію, може втратити забарвлення, а структура тканини стане більш пухкою. Хімічний склад калусної тканини зазвичай відрізняється від складу відповідного органа рослин. Калусна клітина після низки поділів переходить на звичайний для цієї рослини цикл розвитку, тобто починається її диференціювання. Цей процес регулюють гормони.

Клітини рослин можна культивувати і глибинним методом у рідкому середовищі. Для цього необхідно отримати лінії клітин, що утворюють невеликі агрегати (по 5—10 клітин). Для глибинного культивування більш придатні пухкі калусні тканини. Перед пересівом первинну культуру фільтрують крізь два шари марлі або через сита (нейлонові, металеві), щоб відокремити великі агрегати калусної тканини і залишки трансплантата. На виникнення клітинних агрегатів також впливає інтенсивність перемішування середовища, тобто ступінь турбулізації.

Необхідно відзначити, що рослинні клітини ростуть і розмножуються значно повільніше, ніж клітини мікроорганізмів. Час їх подвоєння 1—3 доби. Процес культивування рослинних клітин займає 2—3 тижні, що перевищує вимоги до забезпечення асептичних умов. Нині методом культивування рослинних клітин отримують речовини вторинного метаболізму. Практичний інтерес викликають алкалоїди, глікозиди, полісахариди, терпеноїди, поліфеноли, ефірні олії, пігменти, інгібітори пептидної природи та інші речовини.

9.2.4. Інженерна ензимологія (ферментна технологія)

Ферменти давно стали об'єктами біотехнології — їх індустрія народилася на початку XX століття, і обсяги ферментного виробництва продовжують збільшуватися. Ферменти притаманні будь-якій живій клітині і в невеликому асортименті — організованим частинкам (вірусам). Наука, що вивчає ферменти, називається ензимологією, а інженерна ензимологія — це гілка біологічної технології, що вивчає біотехнологічні процеси, в яких використовується каталітична дія ферментів.

Основне завдання інженерної ензимології — розробка біотехнологічних процесів з використанням біокаталізаторів. Сюди входить конструювання ферментів з певними властивостями (специфічністю, термостабільністю, кислотостабільністю тощо), моделювання ферментних реакторів. Основний напрям інженерної ензимології — застосування іммобілізованих ферментів. З використанням методів інженерної ензимології проводяться синтез і модифікація органічних сполук (амінокислот, нуклеозидів, антибіотиків, стероїдів та інших речовин), хімічний та біохімічний аналіз (біосенси, ферментний та імуноферментний аналіз), отримання ферментовмісних лікарських препаратів.

9.3. МЕТОДИ ВИДІЛЕННЯ, ОЧИЩЕННЯ ТА КОНЦЕНТРУВАННЯ ПРОДУКТІВ БІОТЕХНОЛОГІЇ

У культуральній рідині після закінчення процесу ферментації містяться мікроорганізми, продукти їхньої життєдіяльності, залишки живильного середовища, піногасник та інші розчинені і нерозчинені речовини.

Цільовим продуктом біосинтезу можуть бути або безпосередньо самі мікроорганізми, або їхні метаболіти, розчинені в культуральній рідині або містяться всередині клітин мікроорганізмів. У тому випадку, якщо БАР накопичуються всередині клітин, попередньо їх руйнують. Майже в усіх випадках для отримання цільового продукту необхідно відокремити масу мікроорганізмів від культуральної рідини. Вміст мікроорганізмів у культуральній рідині здебільшого дуже низький. Кількість біомаси в культуральній рідині зазвичай не перевищує при аеробному процесі 20—30 г/л, а при анаеробному — 1—5 г/л. Відділення такої кількості завислої фази — важке технологічне завдання, яке доводиться вирішувати шляхом поступового концентрування біомаси різними способами (фільтрацією, флотуванням, сепаруванням, упаруванням).

Продукти мікробіологічного синтезу випускають у трьох формах:

- *концентрати* — зневоднена культуральна рідина, що містить біомасу (кормові концентрати амінокислот, вітамінів, антибіотиків, неочищені ферментні препарати);
- *зневоднена мікробна біомаса* (хлібопекарські дріжджі, бактерії, добрива тощо);
- *технічні або очищені препарати* ферментів, антибіотиків, амінокислот.

Способи відділення клітинної біомаси мікроорганізмів від культуральної рідини можна розділити на механічні (відстоювання, фільтрування, центрифугування) і теплотехнічні (сушіння). Залежно від форми, яку необхідно отримати, а також властивостей цільового продукту і переробки культуральної рідини або твердофазної культури, використовують ті чи інші методи концентрування і виділення продуктів мікробіологічного синтезу.

Незалежно від типу біосинтезу (позаклітинне чи внутрішньоклітинне розміщення цільового продукту) першою стадією підготовки культуральної рідини для подальшої переробки є відділення завислої фази —

біомаси. На виробництві це пов'язано з переробкою великих об'ємів важкофільтрованих суспензій, значними втратами цільового продукту, що в певній мірі впливають на показники наступних стадій очищення.

Фракціонування часто здійснюють шляхом *сепарування або фільтрування*. Для осадження біомаси перед фільтрацією іноді додають флокулянти різної природи.

Флотація. Цей спосіб концентрування мікробних суспензій складається з того, що отриману на стадії ферментації культуральну рідину спінюють, при цьому велика частина мікроорганізмів концентрується в пінній фракції. Відокремлюючи піну від основної маси рідини, отримують напівпродукти з вмістом біомаси в 2—4 рази вищим, ніж у вихідній культуральній рідині.

Методи руйнування клітин. Руйнування клітин (дезінтеграцію) проводять фізичним, хімічним і хіміко-ферментативним методами.

Найбільше промислове значення має *фізичне руйнування*:

- 1) ультразвуком;
- 2) за допомогою обертових лопатей або вібраторів — метод, що часто використовується в пілотних і промислових установках;
- 3) струшуванням зі скляними бусами;
- 4) продавлюванням через вузький отвір під високим тиском;
- 5) роздавлюванням замороженої клітинної маси;
- 6) розтиранням;
- 7) осмотичним шоком;
- 8) заморожуванням — відтаванням;
- 9) стисненням клітинної суспензії з подальшим різким зниженням тиску (декомпресією).

Фізичні способи руйнування більш економічні, ніж хімічні та хіміко-ферментативні. Вони здійснюються без застосування дорогих і дефіцитних реактивів і ферментних препаратів. У той же час цим методам дезінтеграції клітин властива певна невибірковість: обробка може негативно впливати на якість одержуваного продукту. При такому регулюванні умов дезінтеграції деякі з фізичних методів дозволяють цілеспрямовано виділити будь-яку одну фракцію внутрішньоклітинного вмісту.

За дезінтеграцією клітин настає етап відділення клітинних стінок. Застосовують той же метод, що і при сепарації клітин: центрифугування або фільтрацію. Однак, зважаючи на розміри субклітинних частинок, застосовують більш високошвидкісні центрифуги та фільтри з меншим діаметром пор (часто мембранні), ніж при сепарації клітин. У більшості біотехнологічних процесів клітинні стінки відкидають як баласт, але можливе й промислове отримання компонентів клітинних стінок як цільового продукту. У великомасштабному виробництві для руйнування клітин використовують гомогенізатори високого тиску, які проводять гомогенізацію і асептичну обробку напівпродукту. Руйнування клітин також проводять у скляних або фарфорових кульових млинах.

Виділення продуктів з культуральної рідини. Виділенню цільового продукту з культуральної рідини передують відділення продуцента. Далі, залежно від характеристики фільтрату і властивостей продукту, вибирають методи виділення, концентрування та очищення одержуваної речовини, які наведені в табл. 9.1.

Таблиця 9.1

Методи очищення і виділення, що застосовуються в біотехнології

Суть методу	Застосування
<i>Дистиляція</i> : перетворення продукту в пароподібний стан та виведення із системи з подальшою конденсацією продукту	Розчинники (етанол, ацетон, бутанол)
<i>Зневоднення</i> : випарювання, випарювання з подальшим сушінням, сушіння	Концентрати (кормовий концентрат лізину, кормові антибіотики та інші)
<i>Ліофілізація</i> : заморожування розчину або суспензії клітин і подальша сублімація у вакуумі	Закваски, вакцини, гормони та інші
<i>Виморожування</i> : перехід води в кристалічний стан – лід, який потім відділяють механічним шляхом (фільтрація, центрифугування)	Ферменти
<i>Осадження</i> у вигляді нерозчинних солей шляхом додавання хімічного осадника в еквімолярних кількостях	Лимонна, молочна кислоти
<i>Осадження</i> : зміна розчинності речовини (наприклад, білка) шляхом додавання електролітів, органічних розчинників, специфічних флокулянтів тощо	Ферменти, білки
<i>Кристалізація</i> : після попередньої обробки культуральної рідини і випарювання при охолодженні здійснюють кристалізацію	Ітаконова, глутамінова та інші кислоти
<i>Сорбція</i> : іонообмінна хроматографія, афінна хроматографія та інші	Амінокислоти, ферменти, антибіотики та інші речовини
<i>Рідинна екстракція</i> : додавання до розчину іншого екстрагента (розчинника), який поглинає продукт з подальшим розділенням емульсії і виділенням цільової речовини	Антибіотики, вітаміни та інші речовини
<i>Мікрофільтрація та ультрафільтрація</i> : фільтрація розчину на мембранних фільтрах з певними розмірами пор (тобто фракціонування речовин за розмірами їх молекул)	Виділення мікробних клітин. Ферменти, білки
<i>Зворотний осмос</i>	Концентрація розчинів низькомолекулярних речовин
<i>Діаліз і електродіаліз</i>	Ферменти, білки

Ці методи виділення і очищення дозволяють отримувати очищені біотехнологічні препарати високої якості.

Зараз біотехнологія стрімко вийшла на передній план науково-технічного прогресу. За оцінками фахівців, світовий ринок біотехнологічної продукції складає понад 200 мільярдів доларів. Як першочергове завдання перед біотехнологією стоїть створення та освоєння виробництва лікарських препаратів: інтерферонів, інтерлейкінів, інсулінів високого ступеня чистоти, гормонів, антибіотиків, вакцин, іммобілізованих ферментів, моноклональних антитіл та інших засобів, що дозволяють здійснювати ранню діагностику й лікування серцево-судинних, злоякісних, метаболічних, інфекційних, вірусних та спадкових захворювань. Гостро необхідні фармацевтичні препарати у вигляді терапевтичних лікарських систем і біопродуктів, які неможливо отримати синтетично.

Велике економічне й соціальне значення мають біотехнологічні розробки сучасних вакцин, які передбачають створення рекомбінантних вакцин, вакцин-антигенів (для профілактики грипу, герпесу, гепатитів та інших вірусних хвороб), полівалентної вакцини на основі об'єднання ділянок ДНК різних патогенів. Тому стає зрозумілим зростаюче значення біотехнології для медицини і фармацевтичної промисловості.

Емульсії та суспензії

10.1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ ЕМУЛЬСІЙ

Нині фармацевтичним емульсіям приділяється все більше уваги, оскільки вони знайшли широке використання в медичній практиці. Крім перорального застосування, емульсійні системи інтенсивно використовуються для місцевого застосування у формі мазей, лініментів, кремів, пінних аерозолів, а також парентерального введення для повноцінного годування хворих. Це стало можливим завдяки якісно новому рівню наукових досліджень і досягнень у сфері створення емульсійних систем, а також розширенню асортименту допоміжних речовин і використанню нового сучасного обладнання.

Емульсії являють собою гетерогенні дисперсні системи, що складаються з дрібних крапель однієї рідини (дисперсної фази), рівномірно розподілених в іншій рідині (дисперсійному середовищі). Як правило, одна з рідин — вода, а інша — водонерозчинна рідина, умовно названа олією. Залежно від того, яка з названих рідин утворює дисперсійне середовище, є два типи емульсій: дисперсія олії у воді, або *емульсія першого роду*, або пряма емульсія (о/в, 1-го роду), і дисперсія води в олії, або *емульсія другого роду*, або зворотна емульсія (в/о, 2-го роду). Емульсії 1-го роду водозмивні, 2-го роду — незмивні водою. Крім того, існують ще й *множинні емульсії*, в яких у краплях дисперсної фази диспергована рідина, яка є дисперсійним середовищем. Множинні емульсії бувають в/о/в і о/в/о. На рис. 10.1 зображено типи емульсій. Розмір частинок дисперсної фази в емульсіях коливається в межах 10^{-3} — 10^{-5} см.

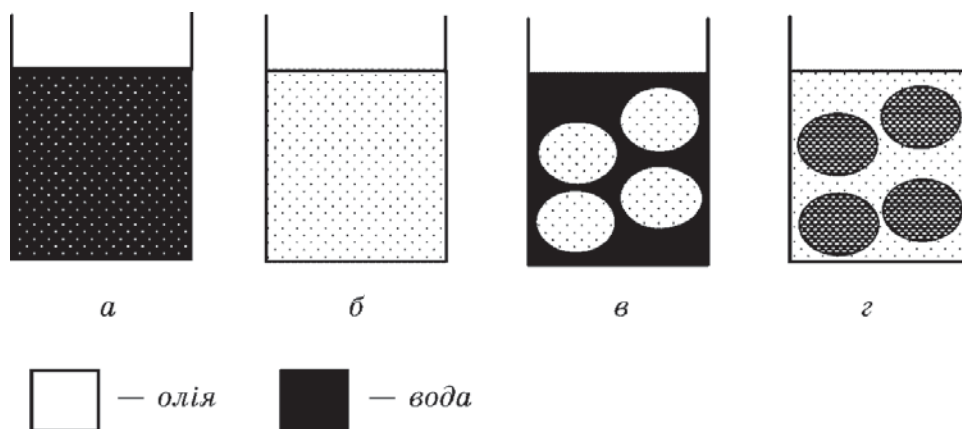


Рис. 10.1. Типи емульсій:

a — емульсія о/в; *б* — емульсія в/о; *в* — множинна емульсія в/о/в;
г — множинна емульсія о/в/о

Залежно від вмісту дисперсної фази в системі розрізняють *розведені* емульсії, що містять до 0,1 % дисперсної фази, *концентровані* емульсії, що містять до 74 % дисперсної фази, і *висококонцентровані* емульсії з вмістом дисперсної фази понад 74 %.

У фармацевтичних і косметичних емульсіях олійна фаза найчастіше складається з рослинних олій (рицинової, кукурудзяної, маслинової, мигдальної, бавовняної та інших), або мінеральних масел (вазелинового, парфумерного, різних парафінів, вазелінів, силіконів), або тваринних жирів (саломасу, жиру свинячого тощо).

За існуючими вимогами емульсійні дисперсні системи повинні мати певний термін придатності (зазвичай не менше 2 роки), зберігати стабільність (не розшаровуватися, не піддаватися мікробіологічному обсіменінню), зберігати показники якості та споживчі властивості протягом усього терміну зберігання.

Стабільність емульсійних систем поділяється на *фізичну*, *хімічну* та *мікробіологічну*. Під хімічною стабільністю розуміють як стійкість самих ЛР, так і відсутність хімічних реакцій між компонентами емульсії. Для запобігання проявів хімічної нестійкості до складу емульсій додають стабілізатори і антиоксиданти; розробляють технологічні прийоми, що виключають окиснення, гідроліз, омилення інгредієнтів; створюють спеціальні умови їх зберігання. Емульсії містять воду, яка є середовищем для розвитку мікроорганізмів, тому в їхній склад вводять антимікробні консерванти і забезпечують мікробіологічну стабільність. Але слід зазначити, що використання консервантів не повинно замінити всіх дій, направлених на забезпечення мікробної чистоти в процесі виробництва емульсій.

Для емульсій як високодисперсних гетерогенних систем характерна проблема фізичної стабільності, що є центральною у технології емульсій. Фізична нестійкість їх може бути трьох видів (рис. 10.2):

- коалесценція;
- кінетична нестійкість;
- інверсія (обертання) фаз.

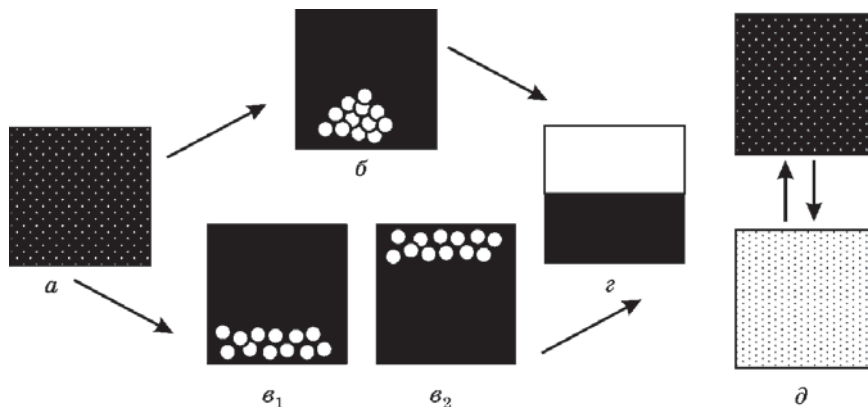


Рис. 10.2. Види нестійкості емульсій:

a — стабільна емульсія; *б* — флокуляція (злипання); *в* — кінетична нестійкість (розшарування): *в₁* — седиментація; *в₂* — кремаж; *г* — коалесценція (руйнування); *д* — інверсія (обертання) фаз

Коалесценція. Емульсіям як дисперсним системам з розвиненою поверхнею розділення фаз, яка має надлишок вільної поверхневої енергії, властива термодинамічна або агрегативна нестійкість. Вона виявляється у вигляді коалесценції, коли виділяються окремі фази емульсії. При цьому виділяють дві стадії. У першій, що називається *флокуляцією*, краплі дисперсної фази утворюють агрегати, у другій — *власне коалесценції*,— агреговані краплі з'єднуються в одну велику. Фізичного виявлення агрегатної нестійкості емульсій можна уникнути стабілізацією систем за допомогою ПАР різної природи і концентрації. ПАР, локалізуючись на поверхні розділення фаз, зменшують поверхневий натяг, тим самим знижують надмірну поверхневу енергію і стабілізують емульсійну систему.

Кінетична (седиментаційна) нестійкість. З'являється внаслідок осадження (*седиментації*) або спливання (*кремажа*) частинок дисперсної фази під дією сили тяжіння згідно із законом Стокса.

Інверсія (обертання) фаз. Це нестабільний стан емульсії, коли відбувається зміна типу від в/о до о/в або навпаки. На обертання фаз впливають їх об'ємне співвідношення, природа, концентрація і гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) емульгаторів, а також спосіб приготування емульсії.

Теорії стабілізації емульсій присвячена велика кількість праць. Однак для технології фармацевтичних і косметичних емульсій найбільший практичний інтерес являють праці академіка П. О. Ребіндера та його школи. Він висунув теорію про два фактори стійкості емульсій: термодинамічної стійкості та структурно-механічного бар'єра.

Термодинамічна стійкість. При одержанні емульсій, тобто при диспергуванні дисперсної фази різко зростає поверхня розділення фаз і значення вільної міжфазної енергії, що збільшує агрегативну нестійкість емульсії. Однак, з іншого боку, з підвищенням ступеня дисперсності зростає ентропія системи. Згідно з другим законом термодинаміки процеси, при яких ентропія системи зростає, можуть проходити спонтанно.

Існує деяке граничне значення міжфазного натягу, позначене символом σ_M , нижче якого зростання міжфазної енергії, яке відбувається при диспергуванні крапель, повністю компенсується підвищенням ентропії системи. Такі емульсії термодинамічно стійкі, емульгування в них відбувається спонтанно, без зовнішніх механічних сил за рахунок теплового руху молекул. При кімнатній температурі σ_M приблизно дорівнює 10^{-4} Дж/м². Відповідно до цього всі дисперсні системи були розподілені на дві групи: *ліофільні*, для яких міжфазний натяг σ менше σ_M і які стабілізуються за рахунок термодинамічної стійкості, і *ліофобні*, для яких σ значно більше σ_M і які можна стабілізувати за рахунок структурно-механічного бар'єра.

Структурно-механічний бар'єр. Ліофобні емульсії агрегативно нестійкі, а їхню стабільність слід розуміти як час існування. Нестійкість систем зростає зі зменшенням розміру частинок дисперсної фази і зі збільшенням їхньої кількості в одиниці об'єму. Ліофобні емульсії для до-

Міцелярні агрегати з колоїдним розміром міцели від 4 до 50 нм формуються з великої кількості молекул (до 200) і утворюють гелеподібну структуру в адсорбційному шарі. Висока структурна в'язкість таких утворень забезпечує структурно-механічний бар'єр, що перешкоджає зближенню частинок дисперсної фази і руйнуванню емульсійної системи.

При використанні одного типу емульгатора подібні стабілізаційні структури утворюються при високих концентраціях ПАР (понад 30—50 %), що технологічно не раціонально. Високий стабілізаційний ефект спостерігається при використанні двох типів ПАР — гідрофільних о/в і гідрофобних в/о, що підвищує в'язкість системи на кілька порядків при досить невисокому вмісті суміші ПАР (до 10 %).

Речовини високомолекулярної природи, маючи певні поверхневі властивості (хоча значно менші порівняно з низькомолекулярними ПАР) адсорбуються на міжфазних поверхнях, створюючи просторову сітчасту систему з вираженими механічними властивостями. Цей механізм фізичної стабілізації лежить в основі структурно-механічної стійкості дисперсних систем і відомий під назвою «*колоїдний захист*».

Седиментаційної нестійкості емульсій можна уникнути як зменшенням частинок (за допомогою технологічних операцій), так і збільшенням в'язкості дисперсійного середовища. Розв'язати проблему фізичної стабілізації емульсій за допомогою підвищення в'язкості дисперсійного середовища можна як з допомогою ПАР (формування структурно-механічного бар'єра в об'ємі дисперсійного середовища), так і, як зазначалося вище, за допомогою загусників різної природи, які механічно перешкоджають мимовільній агрегації або осадженню частинок дисперсної фази.

10.2. КЛАСИФІКАЦІЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Речовини, здатні знижувати поверхневий натяг на межі розділення фаз двох незмішуваних між собою рідин, називаються *поверхнево-активними речовинами* (ПАР). Загальна властивість усіх ПАР — їх здатність адсорбуватися на поверхні розділення фаз з утворенням моно- або полімолекулярних шарів орієнтованих молекул (іонів), що призводить до зміни молекулярної природи поверхні і зниження міжфазної поверхневої енергії. Зазвичай вони містять у своїй молекулі гідрофільні та гідрофобні групи, здатні певним чином орієнтуватися на межі розділення фаз.

Гідрофільна частина молекули ПАР має електричний дипольний момент і найбільш часто представлена такими групами, як карбоксильна — COO^- , сульфатна — OSO_3^- , сульфонатна — SO_3^- , поліоксietiленового ланцюга, а також іншими групами, які мають у своєму складі найчастіше азот, рідше фосфор або сірку.

Ліпофільна (гідрофобна) частина молекули являє собою зазвичай вуглеводневий радикал, позбавлений помітного дипольного моменту, що обумовлює спорідненість молекули до неполярних або малополярних се-

редовищ. Він може мати як ациклічну будову, так і карбоциклічну (переважно похідні бензену і нафталену).

Між гідрофільною і гідрофобною частинами молекули поверхнево-активної речовини має бути певне співставлення, так званий *гідрофільно-ліпофільний баланс* (ГЛБ).

Зниження поверхневого натягу в розчинах ПАР супроводжується зростанням їх концентрації в поверхневому шарі розчину і призводить до різкої зміни природи поверхневого розділення. Молекули багатьох ПАР мають асиметричну будову, тому положення таких молекул у поверхневому шарі енергетично найбільш вигідне за умови занурення полярних груп у воду, у вуглеводневих ланцюгах — у повітря або неполярних фазу. При малій концентрації адсорбованих молекул у поверхневому шарі тепловий рух порушує їхню орієнтацію, і молекули переважно лежать у поверхневому шарі; при збільшенні концентрації посилюється взаємодія вуглеводневих ланцюгів між собою, що сприяє вертикальній орієнтації молекул, і при насиченні адсорбційного шару виникає можливість утворювати молекулярний частокіл з вертикально розташованими молекулами. При сольватації одночасно полярною і неполярною фазами молекули ПАР утворюють адсорбційно-сольватний шар, який має певну механічну силу. Це дозволяє використовувати ПАР для утворення більш стійких дисперсних систем у виготовленні різних форм: емульсій, суспензій, мазей, кремів, паст і т. д.

При виборі емульгаторів для стабілізації емульсійних систем необхідно враховувати механізм їх стабілізаційної дії, токсичність, величину рН, хімічну сумісність з іншими компонентами емульсії тощо. Для стабілізації в емульсійних препаратах використовуються від 0,1 до 25 % емульгаторів.

За здатністю стабілізувати емульсію в/о або о/в усі емульгатори можна поділити на емульгатори 1-го роду (о/в) і емульгатори 2-го роду (в/о). Як правило, усі емульгатори представлені поверхнево-активними речовинами.

За хімічною природою ПАР поділяються на два класи: *іоногенні* і *неіоногенні* відповідно до їхньої здатності дисоціювати або не дисоціювати у водному середовищі на іони. Іоногенні ж ПАР, у свою чергу, розподіляються на *катионо-* і *аніоноактивні* сполуки (залежно від того, що є носієм їхньої активності: довголанцюговий катіон чи аніон) і *амфотерні* (*амфолітні*), які виявляють як кислотні, так і лужні властивості залежно від рН середовища.

За способом отримання ПАР можуть бути *синтетичними*, *напівсинтетичними* і *природними* (рослинного і тваринного походження).

До **аніоноактивних ПАР** належать кислоти, їх солі (мила), синтетичні сполуки, в яких алкільний ($C_{10}H_8$) або арильний радикали з'єднані з різними полярними групами: SO_3^- , Na^+ (алкілсульфонати RSO_3Na ; алкіларилсульфонати $RC_6H_5SO_3Na$) або OSO_3Na^+ (алкілсульфати RSO_4Na). Окремі представники цієї групи відрізняються величиною алкільних ра-

дикалів, ступенем їх розгалуженості, положенням полярної групи а молекулі. Різноманітність властивостей різних аніоноактивних ПАР пояснюється просторовою будовою гідрофобної частини і наявністю проміжних функціональних груп. Катіон в аніоноактивних ПАР може бути не лише воднем або металом, а й органічним лугом. Часто для цих цілей застосовують ді- і три-етаноламін.

Аніоноактивні ПАР можна розділити на шість основних груп:

- 1) похідні карбонових кислот — мила;
- 2) первинні і вторинні алкілсульфати, алкілфенілетилсульфати, алкілциклогенсилсульфати і т. д;
- 3) алкіл- і алкіларилсульфонати, сульфонати естерів моно- і дикарбонових кислот, олефінсульфонати.
- 4) сульфоетоксилати спиртів, карбоксиетоксилати спиртів, сульфоетоксилати карбонових кислот, сульфоетоксилати алкіл-фенілетилових спиртів, диметалеві соли сульфобурштинової кислоти, солі сульфатів ненасичених кислот.
- 5) азотовмісні ПАР характеризуються тим, що атом водню при азоті в амідній групі має нейтральну реакцію. До них належать: амідосульфонати, аміди сульфокарбонових кислот, амідосульфати, амідокарбоксилати, речовини з карбоксильною і сульфогрупою.
- 6) сполуки з іншими гідрофобними і гідрофільними групами: солі перфторованих карбонових кислот, перфторованих сульфоацетатів, моно- і діалкілфосфатів і фосфонатів.

До **катіоноактивних ПАР** належать солі довголанцюгових аліфатичних первинних, вторинних і третинних амінів, четвертинні амонієві сполуки та солі алкілпіридинію, в яких можуть бути використані іони Cl^- , Br^- , SO_3^- , CH_3COO^- та інші аніони. У катіоноактивних ПАР поверхнево-активні властивості обумовлені властивостями катіонів.

Азотовмісні катіоноактивні ПАР поділяють на шість основних груп:

- 1) солі амінів;
- 2) моно- і бісчетвертинні амонієві сполуки з алкільними ланцюгами аліфатичної структури;
- 3) моно- і бісчетвертинні амонієві сполуки зі змішаними алкільними ланцюгами аліфатичної та ароматичної структур;
- 4) четвертинні амонієві сполуки з різними функціональними групами в гідрофобному ланцюзі;
- 5) моно- і бісчетвертинні амонієві сполуки з атомом Азоту в гетероциклічному кільці. Ця група сполук об'єднує сотні катіоноактивних ПАР, що мають промислове значення;
- 6) полімерні катіоноактивні ПАР. Найбільшого поширення набув полівінілпіридиній галогенід.

Катіоноактивні ПАР за обсягом виробництва значно поступаються аніоноактивним і неіоногенним, але низка властивих їм специфічних цінних властивостей обумовлює їх ефективне застосування в багатьох галузях промисловості, у тому числі і в технології фармацевтичних препаратів. Асортимент катіоноактивних ПАР, які відрізняються будовою і довжиною вуглеводневого ланцюга, що випускаються іноземними фірмами,

дуже великий. Особливо перспективна в технології група четвертинних амонієвих сполук, бо ці речовини поєднують у собі поверхнево-активні та бактерицидні властивості. Але необхідно пам'ятати про те, що ця група ПАР найбільш токсична, подразнює шкіру та слизові оболонки.

Амфолітні ПАР (АмПАР) містять дві функціональні групи, одна з яких має кислий, друга — лужний характер, наприклад карбоксильну та амінну групи. Залежно від рН водного розчину амфолітні сполуки мають аніоноактивні або катіоноактивні властивості, їх використовують в розчинах з $\text{pH} = 4,0\text{—}9,0$.

За хімічною будовою і деякою подібністю в поведінці АмПАР можна розподілити на п'ять основних груп.

1. Алкіламінокарбонові кислоти (ААКК).
2. Алкілбетаїни (АБ) — це найцікавіший розділ цвітер-іонних ПАР.
3. Похідні алкілімідозолінів. За структурою і методами синтезу їх можна поділити на два основні класи — небетаїнові і бетаїнові, кожний з яких включає сполуки карбоксилатного, сульфо- або сульфоестерного характеру.
4. Алкіламіноалкансульфонати і алкіламіноалкансульфати (АААС).
5. Полімерні амфолітні ПАР (ПАмПАР), які поділяють на такі групи:
 - 1) природні, до яких належать білки, протеїни, нуклеїнові кислоти тощо;
 - 2) модифіковані природні;
 - 3) синтетичні, у молекулах яких поєднуються структурні ознаки всіх наведених вище класів АмПАР.

Основні переваги амфолітних ПАР перед традиційними: задовільні споживчі властивості (низька токсичність, слабка подразнювальна дія на шкіру), високі антистатичні властивості, слабка бактерицидна дія. Вони добре поєднуються в складі майже з усіма відомими ПАР. Хімічна будова АмПАР передбачає наявність в їхній структурі багатьох різнохарактерних функціональних груп і можливість побудови їх у різних комбінаціях, що позначається на хімічних і колоїдно-хімічних властивостях. Тому при появі нових напрямів у застосуванні ПАР і дослідженні можливостей отримання препаратів із заданими властивостями АмПАР є найбільш перспективними.

Неіоногенні ПАР (НПАР) за асортиментом і обсягами споживання значно перевершують ПАР інших класів. Це пов'язано з їх найменшою токсичністю у порівнянні з іншими ПАР. До них відносяться оксіетильовані спирти, довголанцюгові жирні кислоти, алкілфеноли, аміни та аміді, алкіл-сульфати, естери поліолів (гліцерину, сорбіту, пентаеритриту) та жирних кислот, естери ді- і триетиленгліколю та жирних кислот і т. д.

Особливу групу серед неіоногенних ПАР складають захищені колоїди, які мають сильну стабілізаційну здатність. До них належать похідні целюлози, сапоніни, лігносульфонові кислоти, солі альгінової кислоти та ін. Між складом і колоїдно-хімічними властивостями ПАР існує певна за-

лежність. Так, найбільш виражений змочувальний ефект мають ПАР з розгалуженою структурою і з $R = C_{10}—C_{12}$, а стабілізаційну здатність — більш високі гомологи з прямолінійними ланцюгами.

У виробництві фармацевтичних і косметичних препаратів застосовуються оліє- і водорозчинні неіоногенні ПАР. До неіоногенних НПАР порівняно з ПАР інших класів слід віднести: можливість широкої зміни ГЛБ; стійкість до дії електролітів, солей; сумісність з ПАР усіх класів; низька піноутворювальна здатність і висока поверхнева активність; мінімальна токсичність.

До цієї ж групи належать і високомолекулярні сполуки (ВМС), які крім емульгувальної здатності мають низку інших позитивних якостей (плівкоутворювальних, структуроутворювальних тощо).

Неіоногенні ПАР можна розподілити на одинадцять груп, що розрізняються будовою гідрофобної частини молекули.

1. Спирти — насичені і ненасичені, первинні, вторинні, циклічні.
2. Карбонові кислоти.
3. Алкілфеноли і алкілнафтони.
4. Аміни, аміді, імідазоліни.
5. Меркаптани і сульфаміді.
6. Полімери, етиленгліколі й пропіленгліколі (плуронік, тетранік).
7. Алкілацетиленгліколі.
8. Естери фосфорної кислоти.
9. Естери пентаеритриту.

10. Продукти конденсації глікозидів з жирними спиртами, карбоновими кислотами і етиленоксидом. До цього класу можна віднести групу твінів — продуктів приєднання етиленоксиду до моноестерів сорбітану та жирної кислоти.

11. Кремнійорганічні неіоногенні ПАР.

Усі групи ПАР відіграють важливу роль у диспергуванні і розчиненні, піноутворенні, виявленні, наприклад, бактерицидного ефекту, у його посиленні або інгібуванні іншими речовинами. Крім того, взаємодіючи зі шкірою і слизовими оболонками, ПАР суттєво впливають на їхній стан і виявлення лікувального ефекту фармацевтичних і косметичних засобів. Тому, щоб розуміти і передбачити їх дію, важливо знати основні залежності між структурою і властивостями розчинів ПАР, уявляти напрям зміни властивостей у складних багатокомпонентних сумішах (креми, емульсії, піни).

У дисперсних системах з водним середовищем ефективність дії ПАР багато в чому залежить від їх поверхневого натягу, гідрофільно-ліпофільного балансу, критичної концентрації міцелоутворення, здатності утворювати структуровані адсорбційні шари.

10.3. ГІДРОФІЛЬНО-ЛІПОФІЛЬНИЙ БАЛАНС ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Велика кількість ПАР і багатоаспектне їх використання у різних цілях змусило шукати для них раціональну класифікацію, яка дозволяла б експериментатору керуватися нею у виборі таких речовин і уникати повторення виконаних раніше робіт. Таку класифікацію, що ґрунтується на гідрофільно-ліпофільному балансі, запропонував Гріффін. В основу своєї системи він поклав лінійну шкалу чисел, що характеризують властивості ПАР. Відповідно до цієї шкали кожній речовині приписується певне число. Передбачається, що для суміші ПАР число ГЛБ дорівнює їх середньоарифметичному значенню.

Система ГЛБ дозволяє кількісно оцінити і виразити у вигляді умовних групових чисел ступінь взаємодії з водою окремих груп, з яких складається молекула ПАР. Групові числа гідрофільних груп додатні, а ліпофільних — від'ємні. Значення ГЛБ ПАР розташовуються в межах від 1 до 40. Чим більше баланс зміщений у бік гідрофільності, тим вище число ГЛБ. Для неіоногенних ПАР складено шкалу величин ГЛБ від 0 до 20, яка відповідає сфері їх застосування. Іоноактивні ПАР характеризуються числами ГЛБ від 18 до 40, для неіоногенних, повністю ліпофільних речовин (наприклад, стеаринова кислота), ГЛБ дорівнює 0.

Треба зазначити, що речовини з однаковими значеннями ГЛБ не обов'язково повинні мати однакову розчинність у воді та олії. Такої суворості пропорційності немає. І все ж можна зробити деяке уявлення про величину ГЛБ емульгатора з його поведінки у воді (табл. 10.1).

Система ГЛБ певною мірою формальна, оскільки виходить зі стехіометричного складу сполуки і не враховує геометричних особливостей будови молекул, наприклад ізомерії. Вона дозволяє визначити сфери застосування ПАР, не характеризуючи досить повно її ефективність. І все ж система чисел ГЛБ дає змогу систематизувати дуже заплутані і часом суперечливі дані за властивостями різних ПАР та їхніх сумішей і сприяє ефективній організації пошуку оптимальних рецептур фармацевтичних і косметичних препаратів.

Таблиця 10.1

Значення чисел ГЛБ і застосування неіоногенних ПАР

Розчинність у воді	Число ГЛБ	Застосування
Не диспергується	0—3	Піногасники
Диспергується погано	3—6	Емульгатори в/о
—«—	6—9	Змочувачі
Каламутна дисперсія	9—13	Емульгатори о/в
Напів- або прозорий розчин	13—15	Піноутворювачі
Прозорий розчин	15—20	Солубілізатори

Методи визначення ГЛБ можна розділити на *розрахункові* за формулами, які базуються на молекулярній структурі ПАР, і *експериментальні*, що побудовані на вимірюванні будь-яких властивостей або параметрів ПАР, пов'язаних з їх ГЛБ.

Розрахункові методи визначення. Метод Гріффіна. ГЛБ 20 притаманне неіоногенним, повністю гідрофільним речовинам, таким, як оксіетильовані похідні. ПАР різного ступеня оксіетильовання мають проміжні значення ГЛБ, які можна розрахувати, якщо відомий вміст оксіетиленового ланцюга в молекулі:

$$\text{ГЛБ} = \frac{E}{5}, \quad (10.1)$$

де E — масовий вміст гідрофільної частини в молекулі ПАР, %.

Таким чином, для оксіетильованих неіоногенних ПАР величина ГЛБ показує 1/5 масового відсоткового вмісту гідрофільної частини в молекулі. Коли ПАР має ГЛБ 5, 10, 15, це означає, що молекулярна маса гідрофільної частини дорівнює відповідно 25, 50 і 75 % від загальної молекулярної маси ПАР. Таким чином, ГЛБ 10 представляє ПАР, в якій гідрофільна і ліпофільна частини повністю врівноважені. Менші значення ГЛБ показують домінування ліпофільної групи, а великі — гідрофільної.

Виведено кілька рівнянь для неіоногенних ПАР, які базуються на їх молекулярній структурі. Рівняння відображають Відсотковий масовий вміст гідрофільних і ліпофільних груп у молекулі ПАР і лише дещо видозмінюються від однієї хімічної групи ПАР до іншої.

Для легкоомілюваних естерів жирних кислот і поліолів ГЛБ може бути розрахований за формулою

$$\text{ГЛБ} = 20 \cdot \left(1 - \frac{40}{K_{\text{ч}}} \right), \quad (10.2)$$

де 40 — число омилення естерів; $K_{\text{ч}}$ — кислотне число жирної кислоти.

Для важкоомілюваних естерів, наприклад оксіетильованих похідних, запропонована інша формула розрахунку:

$$\text{ГЛБ} = \frac{E + P}{5}, \quad (10.3)$$

де E — масовий вміст поліетиленоксидного залишку (ПЕЗ) частини, %; P — масовий вміст гідрофільної частини, що припадає на багатоатомний спирт (гліцерин, сорбіт і т. ін.), %.

У разі естерів, гідрофільна частина яких складається лише з одного поліетиленоксидного залишку, наприклад оксіетильованих кислот і одноатомних жирних спиртів, формула набуває вигляду

$$\text{ГЛБ} = \frac{\text{М. м. гідрофільної частини} \times 100}{5 \text{ М. м. ПАР}} \cdot \frac{E}{5} \quad (10.4)$$

Для неіоногенних ПАР, конденсованих з пропіленоксидом, а також тих, що містять атоми азоту або сірки, ці формули не застосовують. ГЛБ зазначених ПАР представляє окремі випадки, не пов'язані з їх масовим складом. Тут треба застосовувати експериментальні методи визначення. Крім того, ГЛБ іоногенних ПАР також не відповідає масовій основі. Ці ПАР найчастіше мають гідрофільну групу з дуже маленькою молекулярною масою і високі значення ГЛБ. Їхня гідрофільність дуже велика за рахунок дисоціації молекул на іони.

Метод Мора — Белла. Ці автори вводять нове поняття «гідрофільно-ліпофільні числа» (ГЛЧ). На їхню думку, молекули оксіетильованих ПАР добре збалансовані, коли гідрофільна частина, виражена в одиницях етиленоксиду, відповідає приблизно 2/3 ліпофільної частини, вираженої у вуглецевих одиницях. Звідси ГЛЧ визначається за формулою

$$\text{ГЛЧ} = \frac{\text{кількість одиниць етиленоксиду} \times 100}{\text{кількість вуглецевих одиниць ліпофільної частини}}. \quad (10.5)$$

Величини ГЛЧ поверхнево-активних речовин розташовані від 20 для дуже ліпофільних сполук до 150 для дуже гідрофільних ПАР (табл. 10.2).

Таблиця 10.2

Класифікація ПАР, побудована на ГЛЧ

Характеристика ПАР	ГЛЧ	Сфера застосування
Дуже ліпофільні	20	Емульгатори о/в
Середньоліпофільні	40	Емульгатори в/о
Молекулярно-врівноважені	65	Змочувачі і диспергатори
Середньогідрофільні	125	Емульгатори о/в
Дуже гідрофільні	150 і вище	Солюбілізатори

Вада цього методу в тому, що він застосовується лише для оксіетильованих продуктів. ГЛЧ ПАР сильно відрізняються від їх ГЛБ, однак між ними є експонентна залежність.

Метод Девіса. Різним функціональним групам і сполученням атомів, що входять до молекули ПАР, автор приписує певні гідрофільні коефіцієнти, які називає «груповими числами». Вони додатні для гідрофільних груп та від'ємні для ліпофільних. Для ряду функціональних груп величини гідрофільних коефіцієнтів залежать від місця, яке вони займають у молекулі ПАР. У груп, які несуть заряд, групове число залежить від потенціалу диспергованих частинок і їхньої частки поверхні, укритої адсорбованими молекулами емульгатора. Тому ГЛЧ іоногенних ПАР не є сталим і його неможливо підрахувати.

ГЛБ ПАР розраховується за формулою

$$\text{ГЛБ} = 7 + \sum (\text{групове число гідрофільної частини}) + \sum (\text{групове число ліпофільної частини}) \quad (10.6)$$

За методом Девіса, ГЛБ є лінійною функцією суми групових чисел оксіетильних ланок у молекулі ПАР. Для ПАР з невеликим ступенем оксіетильовання значення ГЛБ, розраховані за методами Гріффіна і Девіса, досить близькі між собою. Для ПАР з високим вмістом оксіетильованої частини величини ГЛБ, розраховані за Девісом, будуть значно меншими.

Підбивання підсумку внесків усіх груп ведеться з урахуванням знака групового числа. Він додатний для гідрофільних груп і від'ємний для ліпофільних та деяких складних груп. За даними Девіса, розрахункові та експериментальні значення ГЛБ збігаються задовільно.

Описаний спосіб розрахунку ГЛБ за груповими числами має цілу низку недоліків. Він не враховує полярність різних молекул ПАР, яка сприяє збільшенню гідрофільності сполук. Метод Девіса можна застосовувати лише в тому разі, коли молекулярна структура ПАР добре відома.

Гріффін припустив, що тип емульсії і, отже, поняття ГЛБ можна пояснити через відносні швидкості коалесценції емульсії о/в та в/о і розподілення емульгатора між олійною та водною фазами. Теорія Девіса досить логічно пояснює систему ГЛБ, проте в її основу покладено припущення, що при диспергуванні двох рідин утворюється множинна емульсія і зберігаються лише краплі більш стійкої емульсії. Це припущення не підтверджується при диспергуванні багатьох систем.

Метод Римлінгера. Цей автор, як і Девіс, уводить різні групові числа або гідрофільні коефіцієнти. Вони були визначені, з одного боку, на підставі результатів Гріффіна, а з іншого — за етанольним показником ПАР. *Етанольним показником* вважалася кількість етанолу, необхідна, щоб зробити ізотропною емульсію, утворену толуеном, водою і ПАР.

Гідрофільні коефіцієнти додатні для гідрофільних груп та від'ємні для ліпофільних. Для однієї й тієї ж групи їхня величина може бути різною і залежати, наприклад, від її локалізації в молекулі. Для ПАР цієї структури величина ГЛБ розраховується за формулою

$$\text{ГЛБ} = 10 + \sum (\text{групове число гідрофільної частина}) + \sum (\text{групове число ліпофільної частини}).(10.7)$$

ГЛБ в системі Римлінгера є лінійною функцією числа ланок етиленоксиду в молекулі ПАР. Цифри ГЛБ, розраховані за методом Девіса, у ряді випадків значно нижчі, ніж за методом Римлінгера. Це пояснюється різними груповими числами оксіетильних груп у цих системах.

Експериментальні методи визначення. Вони розподілені за такими групами:

1) методи, побудовані на розчинності ПАР: за розчинністю ПАР у воді, за водним титруванням, за визначенням теплоти розчинення ПАР;

2) хроматографічні методи: хроматографія на папері, газо- і рідинна хроматографія (за коефіцієнтами розподілу, за індексами полярності ПАР);

3) методи, що ґрунтуються на визначенні деяких поверхнево-активних і колоїдно-міцелярних властивостей ПАР: за коефіцієнтами міжфазного

натягу, за коефіцієнтами розтікання, за критичною концентрацією міцелотворення;

4) за температурою покаламутніння розчинів ПАР;

5) тестами емульгування та інверсії фаз емульсій;

6) діелектричною константою;

7) спектрами ЯМР;

8) інші методи: титриметричний метод, побудований на міграції індикатора, мультирегресійний метод та ін.

Система чисел ГЛБ дає можливість оцінити сферу застосування ПАР і можливі її властивості, дозволяє систематизувати досить плутані дані про емульгувальні властивості різних ПАР та їхніх сумішей і сприяє ефективній організації пошуку оптимальних емульгувальних складів. При цьому сумарний ГЛБ суміші ПАР можна розрахувати за формулою

$$\text{ГЛБ}_{\text{суміші ПАР}} = \frac{(X_1 \text{ГЛБ}_1 + X_2 \text{ГЛБ}_2)}{100}; \quad (10.8)$$

де X_1 і X_2 — вміст першого і другого ПАР у суміші, %; ГЛБ_1 і ГЛБ_2 — гідрофільно-ліпофільний баланс першого і другого емульгатора.

Величина ГЛБ характеризує не лише поверхнево-активну речовину, а й «потрібне» значення ГЛБ для олійної фази, фактично те значення ГЛБ емульгатора, який утворює максимально стійку емульсію з цією фазою. Це значення найчастіше визначають за адитивною схемою і допомогою двох ПАР, значення ГЛБ яких відомі і забезпечують найвищу стабільність емульсійної системи. Для кожної олійної фази характерне певне значення числа ГЛБ. При цьому значенні утворюється найбільш стабільна емульсія, але через те що типів емульсій два (в/о, о/в), то таких значень ГЛБ теж має бути два.

Знаючи величини ГЛБ окремих компонентів емульсії, можна розрахувати загальне значення ГЛБ для цієї системи. Величина ГЛБ, отримана в результаті розрахунків, показує, що для емульгування означеної системи потрібний емульгатор (або суміш емульгаторів) з такою ж величиною ГЛБ.

Рациональне поєднання ПАР з переважанням гідрофільних і гідрофобних властивостей покладено в основу створення так званих емульгувальних сумішей, стабілізаційний ефект яких щодо гетерогенних систем перевищує емульгувальну здатність ПАР одного виду. Це пов'язано, насамперед, з тим, що поєднання ПАР різних типів дає можливість отримувати сумарне значення ГЛБ суміші ПАР, близьке до значення критичного ГЛБ олійної фази емульсії, що, у свою чергу, підвищує товщину адсорбційного шару і відповідно підвищує стійкість емульсій.

На відміну від мазей, густих і власне кремів, рідкі емульсії характеризуються більшою чутливістю в плані фізичної стабільності, яка може бути забезпечена створенням в об'ємі дисперсійного водного середовища сіток,

що формують консистенцію гелієвих структур. Тривимірна просторова сітка, що сприяє стабілізації диспергованої олійної фази в об'ємі водного середовища, забезпечується за допомогою введення поліморфних водорозчинних сполук і стабілізується ПАР.

У практиці приготування емульсій використання системи ГЛБ виявляється досить плідним, оскільки забезпечується аргументований вибір індивідуального емульгатора або суміші емульгаторів і стабілізатора.

Крім системи Гріффіна, існує інша система ГЛБ, запропонована Грінвалдом, Брауном та Фінеманом і названа ними *водними індексами*. Суть цієї системи зводиться до того, що низка ПАР розчиняється в суміші гідрофільного і ліпофільного розчинників, розчини титруються водою до настання густої каламутності. Чим гідрофільніша ПАР, тим більший її водний індекс.

10.4. ТЕХНОЛОГІЯ ЕМУЛЬСІЙ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

Технологічний процес одержання ЛЗ у вигляді емульсій складається з *підготовки лікарських і допоміжних речовин, приготування і гомогенізації емульсії, фасування, пакування і маркування готової продукції*.

Найбільш складною стадією є приготування емульсії, на стабільність і якість якої дуже впливає спосіб її приготування, особливо порядок змішування фаз. Є кілька методів змішування олійної і водної фаз.

Метод 1. Додавання внутрішньої фази до зовнішньої. Найбільш задовільний метод приготування емульсій полягає у поступовому додаванні внутрішньої фази до зовнішньої. Якщо зовнішня фаза вода, а внутрішня — олія, то водорозчинні речовини розчиняють у воді, а олієрозчинні — в олії, і олійний розчин малими порціями при сильному перемішуванні вливають у водний розчин. Можна внутрішню фазу додавати не малими порціями, а тонким безперервним струменем. В обох випадках зовнішня фаза буде весь час у надлишку, що забезпечує одержання бажаного типу емульсії.

Часто чинять інакше: у водну фазу вливають не всю необхідну за розрахунком воду, а половину або більшу частину. У цьому разі виходить емульсія з високою в'язкістю і при диспергуванні досягається більший ефект подрібнення. Після цього додається залишкова кількість води для розведення емульсії до потрібної консистенції. Важливо простежити за тим, щоб усі олієрозчинні речовини та олійна фаза були дисперговані до однорідності всіх інгредієнтів. Якщо цього не буде досягнуто, то крім низької якості неоднорідної емульсії до неї важко буде щось додати. Із зовнішньою фазою в цьому сенсі зустрічається менше труднощів: до готової емульсії можна за необхідності додавати водорозчинні компоненти. Треба пам'ятати: якщо в емульсії вже розподілені сильні електроліти, поповнення нових порцій може викликати розшарування фаз, іноді часткове.

Тому завжди бажано всі водорозчинні речовини розчинити у воді до утворення емульсії.

Емульсії типу в/о готують так: водорозчинні речовини розчиняють у воді, олієрозчинні в олії і додають поступово при перемішуванні водний розчин до олійної фази.

Якщо процес емульгування треба вести при підвищеній температурі, а деякі інгредієнти термолабільні або леткі, то немає іншого виходу, крім розчинення цих речовин у невеликій кількості води і додавання розчину до вже охолодженої емульсії.

Метод 2. Додавання зовнішньої фази до внутрішньої. Якщо для отримання емульсії о/в зовнішню водну фазу додавати до внутрішньої олійної, остання буде в надлишку, що, як уже зазначалося, сприяє утворенню емульсії в/о. З багатьма емульгаторами це дійсно має місце, але при подальшому збільшенні води відбудеться обертання фаз і утворюється емульсія о/в.

Вада цього методу в тому, що в деяких випадках обертання фаз може не статися, і все ж метод широко використовується у фармації і косметології для отримання емульсії о/в, особливо коли застосовуються такі сильні гідрофільні емульгатори, як аравійська камедь, трагакант, метилцелюлоза або альгінати. При змішуванні цих емульгаторів з олією вони добре диспергуються без набухання. При додаванні води утворюється однорідний водний слиз без пластифікаторів, яка і є емульсією о/в. Цей спосіб під назвою «метод сухої камеді» рекомендується Британською фармакопеею та Британським фармацевтичним кодексом для приготування емульсій з аравійською камеддю. Завдяки великій гідрофільності камеді небезпеки обертання фаз немає, і для приготування малих кількостей емульсій це зручний і швидкий метод. Треба тільки уникати найчастіших помилок: великої тривалості перемішування камеді з олією і роботи у вологому реакторі.

Цей же метод придатний для отримання емульсій типу в/о, але для цього потрібно диспергувати у воді сильно гідрофобний емульгатор.

Метод 3. Змішування обох нагрітих фаз. Цей метод зазвичай застосовується для емульсій, що містять віск або інші речовини, які потребують попереднього плавлення. Воски та олії сплавляють з емульгатором; якщо він олієрозчинний, то має бути перетворений у рідкий стан. Вода разом з розчиненими в ній інгредієнтами нагрівається на кілька градусів вище температури олійної фази, обидві фази змішуються і диспергуються до повного охолодження. Несуттєве значення має те, водна фаза додається до олійної чи навпаки. На практиці зазвичай додають теплий водний розчин до розплаву олій. При цьому методі дуже суттєво, щоб температура обох фаз була приблизно однакова (щоб уникнути кристалізації воску або інших продуктів, яка починається при контактуванні з холодною водою). Через це водний розчин нагрівають трохи вище температури фази. Отриману емульсію потрібно залишити для повільного охолодження, щоб

уникнути утворення лускату. На цій стадії не слід проводити сильного диспергування, щоб запобігти аерації.

Метод 4. Поперемінне додавання обох фаз до емульгатора. За цим способом, якщо бажають отримати емульсію о/в, додають певну кількість олії до розчину емульгатора, ретельно диспергують і додають рівну кількість води. Після одержання потрібної консистенції продовжують поперемінне збільшення олії і води протягом трьох-чотирьох прийомів, поки утвориться якісна емульсія. Перевага цього методу в тому, що при такому поперемінному додаванні окремих фаз утворюються дрібнодисперсні емульсії, тому що емульсія весь час залишається концентрованою, особливо підтримується висока концентрація емульгатора. Метод часто використовується, коли емульгатором служить мило, зокрема триетаноламінове, але ж він поступається вищеописаним методом.

Метод 5. Емульгування осадженням. При додаванні розчину олії в спирт до великого об'єму води може утворитися емульсія, бо олія виділяється у вигляді дрібних крапель, які легко емульгуються у воді. Якщо у вихідному спиртовому розчині або у воді ще міститься емульгатор, це створює додаткові переваги для стабілізації емульсії.

Цей спосіб емульгування знаходить застосування для спеціальних цілей, наприклад для екстемпорального розведення антисептиків і дезінфектантів. Емульгування осадженням також використовується для одержання водних розчинів ароматних вод. При виливанні розчину олії ефірної до великого об'єму води олія розчиняється на великій поверхні, утворюючи емульсію, і не потребує стабілізації за допомогою емульгаторів.

Для отримання однорідних емульсій у промислових умовах часто використовують вакуумні турбоемульсифікатори серії — AXOMIX” (фірми —Axomatic”, Італія), змішувачі-гомогенізатори фірм — OLSA”, —Pietro Pellegrini S.r.l” (Італія), — DGM PHARMA APPARATE” (Швейцарія), проточно-кавітаційний змішувач-гомогенізатор виробництва НВО «Техноенергохімпром» (Україна) та ін.

За необхідності стерилізувати емульсії при високій температурі слід пам'ятати, що це небезпечно для її стабільності. Якщо необхідно приготувати стерильну емульсію, то найчастіше стерилізації піддають окремі компоненти складу, а потім у відповідних умовах (клас чистоти приміщення не нижче С, герметичне обладнання) змішують й емульгують фази, що утворюють емульсію.

10.5. ОЦІНКА ЯКОСТІ ЕМУЛЬСІЙ

Оцінку якості емульсій проводять на підставі вимог фармакопеї за такими показниками: *опис; дисперсійний аналіз; однорідність частинок дисперсної фази; стабільність; тип емульсії; консистенція; рН; вміст діючих речовин.*

Стабільність — один з основних показників, який характеризує якість емульсійних систем. У них не повинна відділятися олійна чи водна фаза

протягом гарантійного терміну зберігання, а також при зміні температури навколишнього середовища в інтервалі від -10 до $+40$ °С. Для встановлення стабільності емульсій у вітчизняній промисловості застосовують два методи. Перший полягає у визначенні колоїдної стабільності шляхом центрифугування, другий — у визначенні термостабільності при різних температурах.

Визначення колоїдної стабільності емульсій методом центрифугування. Емульсія вважається стійкою, якщо після центрифугування не спостерігається виділення олійної або водної (розшарування і виділення осаду) фази. Якщо навіть в одній пробі спостерігають розшарування або виділення осаду, то повторюють випробування з новими порціями. Зразок вважається нестабільним, якщо при повторному аналізі буде відмічено розшарування його або виділення осаду хоча б в одній з проб.

Визначення термостабільності. При визначенні 5—6 пробірок наповнюють 6—10 мл досліджуваного зразка і поміщають їх у термостат з температурою 40 — 45 °С на 7 діб. Потім ці зразки переносять на 7 діб до холодильника з температурою 10 — 12 °С, після чого емульсію протягом 3 діб витримують при кімнатній температурі. Стабільність визначають візуально: якщо в жодній з пробірок не спостерігається розшарування, то емульсія вважається термостабільною.

Дисперсійний аналіз. При визначенні властивостей емульсійних систем дисперсність є основною характеристикою. Дисперсність емульсій вимірюється величиною діаметра частинок дисперсної фази. Діаметр частинок (глобул) в емульсіях зазвичай становить $0,1$ — 10 мкм. Завдання дисперсійного аналізу полягає в тому, щоб установити розміри частинок у цій емульсії та їх фракційний склад. Ступінь дисперсності емульсій служить важливим показником, бо визначає їх стабільність і консистенцію.

Зараз найбільше поширення знаходить *мікроскопічний метод*. За допомогою окуляр-мікрометра мікроскопа встановлюють діаметр не менше 100 частинок і потім розраховують вміст кожної фракції в емульсіях. Для полегшення підрахунку дисперсну фазу забарвлюють водорозчинними барвниками (метилловим блакитним або метилловим оранжевим). Цим методом можна визначити дисперсійний склад емульсійних кремів типу о/в. Для емульсійних систем типу в/о, що мають складну колоїдну структуру, цей спосіб не застосовується.

Визначення ступеня дисперсності емульсій типу о/в. Для полегшення процесу мікроскопії при дисперсійному аналізі знижують концентрацію дисперсної фази. Емульсії, що містять 15 % олійної фази, розводять водою очищеною у співвідношенні 1:100, 20 % — у співвідношенні 1:200, 30 % — у співвідношенні 1:300 і так далі. До камери Горяєва з щільно притертим покривним склом піпеткою вводять досліджуваний зразок, поміщають його під об'єktiv мікроскопа і визначають розмір частинок.

Метод розведення та забарвлювання. Метод розведення такий: кілька крапель досліджуваного зразка емульсії вносять у воду. Якщо великі

краплі швидко перетворюються в дрібні, які поширюються по поверхні води, або навколо крапель утворюється каламутний шар, то досліджувана система вважається емульсією першого типу.

Якщо емульсія прилипає до шпателя і важко або зовсім не поширюється у воді, утворюючи не змочувані глобули, то вона належить до системи другого типу. Цей метод не надійний: емульсії другого типу можуть частково розподілятися у воді, якщо містять ПАР, наприклад натрій лаурилсульфат. Поблизу критичної точки обертання фаз або в разі множинних емульсій такий метод не дає точного результату.

Метод забарвлювання, широко застосовуваний на практиці, ґрунтується на тому, що крапля розчину малорозчинного барвника (наприклад, судану III) обережно наноситься на поверхню досліджуваної емульсії. Якщо зовнішньою фазою емульсії слугує олія, то крапля розтікається по поверхні і відбувається досить швидке забарвлення фази. Відсутність розтікання та забарвлення вказує на те, що емульсія належить до систем першого типу. Аналогічне забарвлювання проводять з водорозчинним барвником (метиловий блакитний або метиленовий оранжевий).

Останнім часом перелічені методи визначення типу емульсії витісняються **кондуктометричним методом**, побудованим на різній електропровідності фаз. Олійна фаза має малу електропровідність, у той час як вода — добрий провідник електрики. Тому емульсії типу в/о мають значно нижчу електропровідність (10^{-9} — 10^{-10} См) на відміну від емульсій першого типу (10^{-3} — 10^{-4} См).

Визначення рН. Для визначення рН в емульсійних системах застосовують індикаторний і потенціометричний методи. Останній дозволяє встановити рН з точністю до сотих часток. В емульсійних системах типу о/в рН встановлюють безпосередньо в досліджуваних зразках. В емульсіях типу в/о визначають рН водної витяжки. До 20 г досліджуваного зразка доливають 80 мл води очищеної і суміш при ретельному перемішуванні нагрівають до 80 °С, поки не наступить повне руйнування емульсії. В охолодженій до 25 °С водній витяжці рН вимірюють за методикою, наведеною вище.

Визначення консистенції. Крім основного призначення — сприятливо впливати на шкіру та проявляти лікувальний ефект, емульсійні системи мають легко на неї наноситися, швидко всмоктуватися, вільно видавлюватися з туб. Ці властивості багато в чому залежать від консистенції — одного з найважливіших показників, що визначають їх споживчу характеристику. За даними дерматологів, від консистенції залежить швидкість проникнення в шкіру БАР.

Особливе значення має консистенція для емульсійних систем типу в/о, які містять значну кількість структуроутворювальних речовин, а також для рідких емульсій. Дуже густі структури типу в/о важко видавлюються з туб, потребують значних зусиль при нанесенні на шкіру і викликають її розтягнення.

10.6. ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ВЛАСТИВОСТІ СУСПЕНЗІЙ

Суспензійні лікарські форми в дисперсологічній класифікації належать до вільнодисперсних систем з рідким дисперсійним середовищем. У колоїдній хімії поняття дисперсності включає широкий діапазон розмірів частинок: від більших за молекулу до видимих неозброєним оком, тобто від 10^{-7} до 10^{-2} см. Системи з розміром частинок менше 10^{-7} см не належать до колоїдних систем і утворюють істинні розчини. Високодисперсні, або власне колоїдні системи включають частинки розміром від 10^{-7} до 10^{-4} см (від 1 нм до 1 мкм). Узагалі високодисперсні системи називають **золями** (від лат. *Solutio* —розчин). Грубодисперсні системи мають назву суспензій і емульсій, залежно від характеру дисперсної фази — розмір їх частинок більший 1 мкм.

Суспензії являють собою мікрогетерогенні дисперсні системи з твердою дисперсною фазою і рідким дисперсійним середовищем. Межу розділення фаз у таких системах видно неозброєним оком. Розміри частинок у суспензіях не перевищують 100 мкм. У фармацевтичних суспензіях розмір частинок коливається у межах 30—50 мкм.

Суспензії класифікують для *внутрішнього, зовнішнього та парентерального застосування*. Не допускається виготовлення суспензій, що містять сильнодіючі та отруйні речовини, через їх неточне дозування.

Лікарські речовини у формі суспензій знаходяться у тонкоздрібненому вигляді та за наявності ряду допоміжних речовин дають суспензіям кілька переваг порівняно з іншими лікарськими формами (порошками і таблетками):

- введення нерозчинних речовин у дрібнодисперсному стані в рідке дисперсійне середовище дає можливість отримати більшу поверхню твердої фази і забезпечити тим самим кращий терапевтичний ефект;
- лікарські речовини у формі суспензій мають переважно пролонговану дію порівняно з розчинами;
- у випадках призначенні лікарських препаратів у формі суспензій знижується негативна дія шлункового соку на лікарські речовини.

Суспензії, як і інші гетерогенні системи, характеризуються *кінетичною (седиментаційною) і агрегативною (конденсаційною) нестійкістю*.

Кінетична (седиментаційна) стійкість — це здатність дисперсної системи зберігати рівномірне розподілення частинок по всьому об'єму дисперсної фази. Суспензії — кінетично нестійкі системи. Частинки суспензій порівняно з істинними і колоїдними розчинами мають досить великі розміри, які під дією сили тяжіння здатні до седиментації, тобто опускаються на дно або спливають залежно від відносної густини дисперсної фази і дисперсійного середовища.

Для зменшення швидкості седиментації, тобто для підвищення седиментаційної стійкості суспензії можна впливати на деякі параметри, використовуючи:

- 1) дисперсійне середовище з густиною, рівною або близькою до густини лікарської речовини чи з високою в'язкістю;
- 2) зменшення розмірів частинок за рахунок більш тонкого здрібнення ЛР.

В умовах заводського виробництва вибір дисперсійного середовища, близького за густиною до густини АФІ або з високою в'язкістю, часто неможливий, оскільки склад ЛП строго регламентований відповідними НД. Зазвичай для підвищення седиментаційної стійкості суспензій застосовують другий метод — зменшення розмірів частинок ЛР за рахунок більш тонкого здрібнення.

Малий розмір частинок лікарської речовини обумовлює їх велику питому поверхню, що призводить до збільшення вільної поверхневої енергії. Подрібнення часток до нескінченно малих розмірів неможливе (другий закон термодинаміки). Унаслідок цього закону вільна поверхнева енергія частинки прагне до мінімуму. Зменшення вільної поверхневої енергії може відбуватися за рахунок агрегації (злипання, об'єднання) частинок.

Агрегативна (конденсаційна) стійкість — це здатність частинок дисперсної фази протистояти агрегації (злипання). Агрегативна стійкість часток забезпечується наявністю на їхній поверхні електричного заряду (унаслідок дисоціації, адсорбції іонів тощо). Перешкоджають агрегації також наявність на частинах сольватних оболонок і оболонки з ВМС, ПАР.

При великому запасі поверхневої енергії в суспензіях може відбуватися процес *флокуляції* (осадження дисперсної фази у вигляді конгломератів — флокул), при якому внаслідок зменшення агрегативної стійкості зменшується кінетична стійкість суспензії. Відновити дисперсну систему в такому випадку вдається шляхом збовтування. Флокули за своєю фізико-хімічною структурою можуть бути аморфні (густі, сирністі, пухкі, волокністі) і кристалічні. В останньому випадку відновити дисперсну систему збовтуванням не вдається.

Для підвищення агрегативної стійкості суспензій необхідно забезпечити наявність на поверхні частинок ЛР електричних зарядів, що досягається додаванням до суспензії допоміжних речовин. Як стабілізатори використовують високомолекулярні речовини, ПАР — твін-80, полівінол, аеросил, естери целюлози, бентоніти, детергенти та ін. Вибір конкретного стабілізатора і його кількість обумовлені властивостями стабілізаційної речовини та ступенем її гідрофобності.

Механізм стабілізаційної дії ПАР і ВМС полягає в тому, що вони адсорбуються на поверхні твердих частинок лікарської речовини і внаслідок дифільності ПАР (тобто наявності полярної і неполярної частин у моле-

кулі) та наявності диполів (позитивного і негативного заряду) у молекулі ВМС. Молекули стабілізатора орієнтуються на межі розділення фаз таким чином, що своєю полярною (або зарядженою) частиною вони звернені до полярної фази, а неполярною — до неполярної, утворюючи на межі розділення фаз мономолекулярний шар. Навколо цього шару групуються молекули води, утворюючи гідратну оболонку, при цьому знижуються сили поверхневого натягу на межі розділення фаз, що веде до підвищення агрегативної стійкості суспензії.

Отже, для підвищення стійкості суспензій у технології їх приготування використовують два способи: максимальне подрібнення ЛР та введення спеціально підібраних допоміжних речовин — стабілізаторів.

10.7. ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА СУСПЕНЗІЙ

Одержання суспензій на фармацевтичних підприємствах може здійснюватися двома методами: конденсаційним та дисперсійним.

Конденсаційний спосіб одержання суспензій ґрунтується на заміні розчинника, при цьому до дисперсійного середовища, в якому АФІ нерозчинний, додають розчин лікарської речовини в розчиннику, який змішується з дисперсійним середовищем. Конденсаційний метод одержання суспензій в умовах заводського виробництва зазвичай використовується рідко; цим способом користуються переважно в умовах аптечного виробництва.

Дисперсійний метод побудований на подрібненні і диспергуванні частинок ЛР у дисперсійному середовищі і може здійснюватися різними способами:

- інтенсивним механічним перемішуванням;
- розмелюванням твердої фази в рідкому середовищі;
- ультразвуковим диспергуванням.

10.7.1. Технологія виготовлення суспензій конденсаційним методом

Конденсаційним методом в умовах промислового виробництва одержують мікрокристалічні суспензії. При використанні цього методу для виготовлення суспензій має значення той факт, що розчинність ЛР може змінюватися залежно від температури, характеру перемішування, рН середовища, складу розчинника та інших чинників.

Для виготовлення суспензії конденсаційним методом зазвичай спочатку готують розчин АФІ в розчиннику, в якому він добре розчиняється. Після цього розчин цієї речовини додають при безперервному перемішуванні у дисперсну фазу, роль якої найчастіше відіграє вода. За необхідності додатково створюють умови, що призводять до зменшення розчинності лікарської речовини (додаванням допоміжних речовин, зміною рН середо-

вища тощо) При безперервному перемішуванні в дисперсійному середовищі відбуваються процеси кристалізації, розчинення і перекристалізації, у результаті чого утворюються кристали ЛР з розмірами, що залежать від умов проведення процесу.

Типовим прикладом суспензії, що виготовляється конденсаційним методом, може служити суспензія цинк-інсуліну кристалічного для ін'єкцій. При виготовленні цієї суспензії до розчину інсуліну додають розчин цинк хлориду, з яким інсулін утворює малорозчинний комплекс. При відповідній температурі і рН середовищі утворюється комплекс, який має стабільну кристалічну структуру.

10.7.2. Технологія виготовлення суспензій дисперсійним методом

Загальна технологія суспензій, виготовлених дисперсійним методом, включає такі стадії: *подрібнення речовин, приготування суспензії, фасування й пакування*. Як правило, до складу багатокомпонентних суспензій крім АФІ, нерозчинного в дисперсійному середовищі, входять також речовини, у ній розчинні. Тому до загальних стадій технологічного процесу, характерних для технології суспензій, слід відносити стадії приготування водних і неводних розчинів — розчинення і фільтрації.

При отриманні суспензій дисперсійним методом найбільшу увагу приділяють подрібненню ЛР, бо саме цей чинник найбільшою мірою впливає на стійкість одержаних суспензій. Для одержання «сухих» суспензій, що являють собою суміш лікарської та допоміжних речовин, які утворюють суспензію після додавання води (в аптечних або домашніх умовах), кожен інгредієнт здрибнюють окремо і просівають крізь густе сито. Після змішування інгредієнтів, щоб уникнути розшарування, суміш знову просівають, після чого фасують і пакують.

При виготовленні суспензії дисперсійним методом ЛР (тверда фаза) попередньо подрібнюють до дрібнодисперсного стану на спеціальних машинах, готують концентровану суспензію перемішуванням у змішувачах, потім багаторазово диспергують інтенсивним механічним перемішуванням за допомогою швидкохідних мішалок і роторно-пульсаційних апаратів; розмелюванням твердої фази в рідкому середовищі на колоїдних млинах різних конструкцій; ультразвуковим диспергуванням з використанням магнітострикційних і електрострикційних випромінювачів.

Диспергування за допомогою турбінних мішалок. Для механічного диспергування можуть застосовуватися пропелерні і турбінні мішалки закритого і відкритого типів. Пропелерні мішалки створюють круговий і осьовий рух рідини зі швидкістю 160—1800 об/хв і застосовуються для малов'язких систем. У процесі перемішування часто використовують вакуум для видалення повітря, яке знижує стійкість суспензії. Більш тонко-

дисперговані і стійкі емульсії можна отримати за допомогою турбінних мішалок, які створюють турбулентний рух рідини в реакторах-гомогенізаторах.

Мішалки відкритого типу — це турбіни з прямими, нахиленими під різними кутами або криволінійними лопатями.

Мішалки закритого типу — це турбіни, встановлені всередині нерухомого кільця з лопатями, вигнутими під кутом $45\text{—}90^\circ$. Рідина надходить до мішалки в основі турбіни, де розташовані круглі отвори, і під дією відцентрової сили викидається з неї через прорізи між лопатями кільця, інтенсивно перемішуючись у всьому об'ємі реактора. Частота обертання турбін у таких мішалках становить $1000\text{—}7000$ об/хв.

Диспергування за допомогою роторно-пульсаційних апаратів. У промисловій технології суспензійних препаратів значне поширення знайшли роторно-пульсаційні апарати (РПА). Останнім часом з'явилося багато зарубіжних і вітчизняних конструкцій РПА різних типів — заглибного, вмонтованого і прохідного (проточного) типів, які можуть знаходитись в реакторі або поза ним.

Найбільшого поширення набули РПА проточного типу, робочі органи яких змонтовані в невеликому корпусі, що має патрубки для входу і виходу оброблюваного середовища. При цьому в більшості конструкцій оброблювана маса надходить по осьовому патрубку у внутрішню зону пристрою і рухається в ньому від центра до периферії. Відомі конструкції РПА, в яких оброблюване середовище рухається у зворотному напрямку, переміщаючись від периферії до центра. При такому русі ступінь турбулізації потоку зростає, одночасно з цим підвищуються гідравлічний опір апарата, витрати електроенергії і розігрів оброблюваного середовища. Окремі модифікації РПА можуть мати робочі камери з різним напрямком руху потоку.

За кількістю робочих камер РПА можуть бути одно- і багатокамерними. *Однокамерні апарати* мають два диски з концентричними рядами зубів або циліндрами з прорізами. Один або обидва диски обертаються. У *багатокамерних апаратах* більше двох дисків із зубами або перфорованими циліндрами, у результаті чого утворюється дві або більше зон активної обробки середовища.

Значно підвищується ефективність диспергування в РПА зі збільшенням концентрації суспензії, так як при цьому подрібнення відбувається не лише за рахунок РПА, а й шляхом інтенсивного механічного тертя частинок дисперсної фази одна з одною.

Диспергування за допомогою млинів. Для отримання суспензій часто використовують колоїдні млини, які працюють за принципом стирання твердих частинок, удару, стирання і удару, кавітації. Найчастіше в промисловості використовують бильні, віброкавітаційні та інші млини. Диспер-

гування ЛР за допомогою млинів здійснюють переважно в рідкому середовищі. Робочі поверхні млинів гладенькі або рифлені, за формою — у вигляді усіченого конуса-ротора, що обертається в конічному гнізді-статорі, або у вигляді плоских дисків, з яких один нерухомий або обидва обертаються в різні сторони. На дисках закріплені «пальці» або є канавки.

При роботі **фрикційного млина** ротор обертається із частотою до 20 000 об/хв. Диспергована суміш засмоктується в щілину між ротором і статором, розмір якої регулюється мікрогвинтом і складає 0,025—0,05 мм. Суміш багаторазово проходить через щілину до отримання суспензії з дуже невеликим розміром частинок.

У **колоїдний млин**, що працює за принципом удару, суміш подається між обертовим диском і корпусом з насадженими на них «пальцями». При обертанні диска частинки дисперсної фази піддаються потужній гідравлічній дії, що виникає в результаті численних ударів пальців по рідині, утворюючи тонку суспензію.

Ультразвукові методи диспергування. Досить ефективні у виробництві суспензій пристрої для ультразвукового диспергування. Механізм дії ультразвуку на дисперсну фазу полягає в тому, що при дії ультразвуку на гетерогенну систему на межі розділення фаз виникають зони стиснення і розрідження, які, у свою чергу, створюють тиск. Надмірний тиск, що створюється ультразвуковою хвилею, накладається на постійний гідростатичний тиск і сумарно може становити кілька атмосфер. У фазу розрідження в усьому об'ємі рідини, особливо біля межі розділення фаз, у місцях, де є бульбашки газу і найдрібніші тверді частинки, утворюються порожнини (кавітаційні бульбашки). При повторному стисненні кавітаційні бульбашки закриваються, розвиваючи тиск до сотень атмосфер. Утворюється ударна хвиля високої інтенсивності, яка призводить до механічного руйнування твердих частинок. При ультразвуковому диспергуванні може відбуватися не лише диспергування частинок, а й їхня коагуляція, що пов'язано з руйнуванням сольватної оболонки на частинках дисперсної фази. З введенням стабілізаторів ефективність дії ультразвуку різко зростає, підвищується ступінь дисперсності.

Для отримання ультразвукових хвиль використовують різні апарати і установки, що генерують ультразвукові коливання. Джерелами ультразвукового випромінювання можуть бути *механічні* та *електромеханічні* (електродинамічні, магніто- та електрострикційні) випромінювачі.

До механічних джерел ультразвуку належить *рідинний свисток*. Принцип його роботи полягає в тому, що: струмінь рідини подається під тиском через сопло на край закріпленої у двох місцях пластинки; під ударом струменя рідини пластинка коливається, випромінюючи два пучки ультразвуку, спрямованих перпендикулярно до її поверхні. Частота коливань, що збуджуються випромінювачем, становить близько 30 кГц. Рідин-

ної свисток застосовують здебільшого для отримання емульсій, при цьому як рідина використовується безпосередньо дисперсійне середовище.

До електродинамічних випромінювачів відноситься високочастотний ротаційний апарат, побудований за типом турбінної мішалки. Збуджений ним ультразвук має низьку інтенсивність. **Магніотриктийні випромінювачі** — це вібраційні пристрої, що складаються з магнітопроводу (металевого стрижня) з обмоткою, вмонтованого в посудину з диспергованим середовищем. Магнітопровід виготовляють з феромагнітних металів, різних сплавів та інших матеріалів, здатних змінювати лінійні розміри при намагнічуванні. При пропусканні по обмотці змінного струму відповідної частоти виникає магнітне поле і відбувається деформація магнітопроводу по його поздовжній осі. Утворюються ультразвукові коливання, розмах яких збільшується, коли випромінювач працює в умовах резонансу збудливих частот і власних коливань стрижня.

Електростриктийні (п'єзоелектричні) випромінювачі являють собою пристрої, дія яких ґрунтується на п'єзоелектричному ефекті. Вони використовуються при отриманні ультразвуку високої частоти від 100 до 500 кГц. П'єзоелементами служать пластинки, виготовлені з кварцу або інших кристалів, що коливаються по товщині. Одна з граней пластинки повинна бути паралельна оптичній осі кристала, інша — одній з його електричних осей. Для створення резонансу частот пластинка з обох боків забезпечується металевими обкладками. При стисканні або розтяганні таких пластинок уздовж електричної осі на їхній поверхні виникають протилежні електричні заряди. Це явище називається *п'єзоефектом*. При накладанні електричного поля пластинка відчуває деформацію розтягування (при позитивному заряді), тобто в змінному електричному полі п'єзокварцева пластинка здійснює резонансні коливання (зворотний п'єзоелектричний ефект). Для підвищення інтенсивності випромінювача змінюють форму пластинки і застосовують увігнуті, сферичні і циліндричні випромінювачі.

При одержанні суспензії дисперсійним методом враховують ступінь *гідрофільності або гідрофобності АФІ*, що вводиться до складу суспензії. Виготовлення суспензій гідрофільних речовин не вимагає введення стабілізатора, тому що на поверхні частинок, що мають спорідненість з дисперсійним середовищем, утворюється сольватний шар, який забезпечує стійкість системи.

Для отримання стійких суспензій гідрофобних речовин необхідне введення допоміжних речовин (стабілізаторів). Як стабілізатори використовують ВМС і ПАР — твін-80, полівінол, аеросил, естери целюлози, бен-тоніти, детергенти. Добір конкретного стабілізатора і його кількість обумовлені властивостями стабілізаційної речовини та ступенем її гідрофобності.

10.8. ОЦІНКА ЯКОСТІ СУСПЕНЗІЙ

Оцінка якості суспензій проводиться так само, як і інших рідких лікарських форм: *опис; ідентифікація; рН середовища (крім неводних і олійних суспензій); супутні домішки; об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів); однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси; мікробіологічна чистота або стерильність; кількісний вміст та седиментаційна стійкість*. Для масляних суспензій додатково контролюють *в'язкість*. На підставі вимог окремих НД додаткову оцінку якості суспензійних препаратів проводять за такими показниками: *однорідність частинок дисперсної фази; час відстоювання; ресуспендованість; сухий залишок*.

Однорідність частинок дисперсної фази визначають за допомогою мікроскопу. У суспензіях не має бути неоднорідних, великих частинок дисперсної фази. Розмір частинок у суспензіях не повинен перевищувати показників, зазначених у НД, на суспензії окремих лікарських речовин. Зазвичай розмір частинок не перевищує 50 мкм.

Час відстоювання характеризує кінетичну стійкість суспензії. Про стійкість суспензії судять за величиною відстоюного шару (чим вона менша, тим стійкість суспензії більша).

Ресуспендованість характеризує здатність суспензії відновлювати свої властивості як гетерогенної системи при збовтуванні. При порушенні агрегативної стійкості суспензій вони мають відновлювати рівномірне розподілення частинок по всьому об'ємові після 24 год зберігання при збовтуванні протягом 15—20 с, а після трьох діб зберігання — протягом 40—60 с.

Сухий залишок перевіряють з метою перевірки точності дозування суспензій. Для цього відмірюють необхідну кількість суспензії, висушують і встановлюють масу сухого залишку.

Узагальнюючи наведене, слід зазначити, що нині основне завдання в удосконаленні технології суспензій — це підвищення рівня ступеня дисперсності суспензій і, як наслідок, збільшення фармакологічного ефекту, а також підвищення стійкості одержуваних суспензій.

Перспективним напрямком розвитку лікарських препаратів у вигляді суспензії є створення значної кількості «сухих суспензій», які являють собою суміш ЛР з допоміжними речовинами (стабілізаторами, консервантами), частіше у вигляді гранул. За необхідності до сухих суспензій додають воду очищену в потрібній кількості (в умовах стаціонару, аптеки або вдома) і отримують фармакопейний препарат. Сухі суспензії стабільні, можуть зберігатися практично необмежений час, зручні для транспортування.

М'які лікарські засоби. Медичні пластири

11.1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Відповідно до ДФУ, м'які лікарські засоби (МЛЗ) для зовнішнього застосування (*Praeparationes molles ad usum dermicum*) призначені для місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин. МЛЗ застосовують для нанесення на шкіру, рани і певні слизові оболонки для місцевої терапевтичної дії або для проникнення ЛР через шкіру або слизові оболонки, або для пом'якшувальної чи захисної дії. Характеризуються специфічними реологічними властивостями при встановленій температурі зберігання, мають неньютонівський тип течії, певну структурну в'язкість, псевдопластичність, пластичні та тиксотропні властивості. За зовнішнім виглядом повинні бути однорідними.

У фармакопєях багатьох країн світу м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування класифікуються як: *мазі; креми; гелі; пасти; припарки; медичні пластири*.

МЛЗ зазвичай містять лікарські(у) і допоміжні(у) речовини, які мають бути рівномірно розподілені в лікарській формі. Допоміжна(і) речовина(и) утворює(ють) просту або складну основу, яку можуть виробляти окремо або одержувати в процесі виготовлення ЛЗ. Основа залежно від її складу може впливати на вивільнення, біодоступність і терапевтичну дію АФІ.

У заводському виробництві МЛЗ складають близько 10 %. Вони широко використовуються в терапії деяких дерматологічних захворювань, в офтальмології, отоларингології, хірургії, акушерстві, гінекології, проктології та інших галузях клінічної медицини.

МЛЗ застосовуються не лише з метою лікування, але й для профілактики або діагностики захворювань, а також як індивідуальні засоби захисту рук і відкритих частин тіла від дії хімічних подразників на виробництвах і в побуті. Велику групу становлять косметичні мазі для пом'якшення і живлення шкіри, вони можуть бути гігієнічні, лікувально-профілактичні та декоративні. Гормони і вітаміни, що містяться в них, наближають ці мазі до лікувальних.

Особливу групу складають мазі, гелі і пасти, що застосовуються при реєстрації біострумів, наприклад, при електрокардіографії, енцефалографії, електроміографії і ультразвукових дослідженнях. Їх роль полягає в поліпшенні контакту між шкірою, слизовою оболонкою і електродами, а також у фіксації останніх.

МЛЗ можна класифікувати за такими ознаками: 1) характером дії; 2) місцем нанесення; 3) консистенцією; 4) типом дисперсних систем.

1. За **характером дії** мазі ділять на мазі поверхневої і глибокої дії.

Мазі поверхневої дії не всмоктуються шкірою і впливають лише на епідерміс або на поверхню слизових оболонок. Вони слугують для збереження нормальних фізіологічних функцій епідермісу, слизових оболонок або призначені для лікування захворювань або пошкоджень поверхні шкіри. За функціями розрізняють:

- **покривні** (індиферентні) мазі — для попередження висихання, забруднення і для пом'якшення епідермісу;
- **захисні** мазі (пасти) — профілактичні засоби для захисту шкіри від впливу пилу, розчинів кислот, лугів, агресивних рідин, води;
- **косметологічні** та **косметичні** мазі — для пом'якшення, очищення та охолодження шкіри, а також для надання антисептичної дії та усунення косметичних вад.

Мазі глибокої дії всмоктуються шкірою. У складі їх основи необхідна наявність гідрофільних, жирових компонентів або ПАР. За функціями розрізняють:

- **проникаючі** мазі — лікарські речовини з таких мазей усмоктуються шкірою до більш-менш глибоких шарів через протоки потових або сальних залоз, але не проникають у кровотік (мазі для лікування корости);
- **мазі резорбтивної дії** — лікарські речовини досягають системного кола кровообігу і виявляють дію на весь організм.

2. За **місцем нанесення** розрізняють такі мазі:

- **дерматологічні** (власне мазі) (*Unguenta propria*) — наносять на шкіру;
- **очні** (*Unguenta ophthalmica*) — на слизову кон'юнктиву;
- **для носа** (*Unguenta nasalia seu renalia*) — на слизову носа;
- **ректальні** (*Unguenta rectalia*) — вводять у пряму кишку;
- **вагінальні** (*Unguenta vaginalia*);
- **уретральні** (*Unguenta urethralia*);
- **стоматологічні**.

3. За **консистенцією** розрізняють:

- **лініменти** — мазі у вигляді в'язкої рідини;
- **гелі** — мазі в'язкої консистенції, здатні зберігати форму і володіти пружністю і пластичністю. За типом дисперсних систем розрізняють гідрофільні і гідрофобні гелі;
- **креми** (м'які мазі) — мазі м'якої консистенції, що являють собою емульсії типу олія у воді або вода в олії;
- **власне мазі** — м'яка лікарська форма, призначена для нанесення на шкіру, рани або слизові оболонки. Являють собою всесторонньо вільні дисперсні системи з пластичним або пружно-в'язким дисперсійним середовищем;
- **пасти** — мазі густої консистенції, вміст порошкоподібних речовин в яких перевищує 25 % (в окремих випадках 20 %);
- **«сухі» мазі** призначені для розведення.

Залежно від консистенції мазі втираються, намазуються або накладаються на шкіру.

4. За **типом дисперсних систем** мазі діляться на гомогенні і гетерогенні.

Гомогенні мазі характеризуються відсутністю міжфазної поверхні розділення між дисперсною фазою і дисперсійним середовищем. Лікарська речовина розподілена в основі за типом розчину, тобто знаходиться в молекулярному або міцелярному ступені дисперсності. За способом отримання розрізняють такі гомогенні мазі: мазі-сплави; мазі-розчини; мазі екстракційні.

Гетерогенні мазі характеризуються наявністю міжфазної поверхні розділу між лікарською речовиною та основою. Залежно від характеру розподілу ЛР в основі розрізняють мазі:

- суспензійного типу — містять тверді лікарські порошкоподібні речовини, здрібнені до мікроскопічних розмірів, нерозчинні в основі і однорідно розподілені в ній за типом суспензії;
- емульсійного типу — містять рідкий компонент, нерозчинний в основі і однорідно розподілений у ній за типом емульсії (о/в або в/о);
- комбінованого типу — являють собою поєднання попередніх випадків.

Фармакотерапевтичний ефект м'яких лікарських засобів залежить від таких чинників:

- ✦ фізико-хімічної природи лікарських і допоміжних речовин;
- ✦ концентрації та агрегатного стану ЛР;
- ✦ технології приготування;
- ✦ структурно-механічних (реологічних) властивостей мазі (в'язкість, пластичність, пружність тощо);
- ✦ способу нанесення і сфери застосування;
- ✦ факторів зовнішнього і внутрішнього середовищ (вологість, температура тощо);
- ✦ стану шкіри та слизової оболонки.

11.2. ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ ДЛЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

За **функціональним призначенням** допоміжні речовини, що входять до складу м'яких лікарських засобів, можна розділити:

- на *м'які основи-носії* (вазелін, ланолін тощо);
- *речовини, що підвищують температуру плавлення і в'язкість основ* (парафін, спермацет, гідрогенізовані рослинні олії, воски, поліетиленгліколі з високою молекулярною масою та інші речовини);
- *гідрофобні розчинники* (мінеральні масла та рослинні олії, ізопропілпальмітат, поліалкілсилоксани, бензилбензоат тощо);

□ • *воду та гідрофільні розчинники* (спирти етиловий та ізопропіловий, поліетиленгліколі 200—600, пропіленгліколь, пропіленкарбонат, гліцерин, димексид і т. ін.);

• *емульгатори типу о/в* (натрій лаурилсульфат, емульгатор № 1, твіни, поліоксіетиленгліколеві естери вищих жирних спиртів, цетилпіридиній хлорид, солі вищих жирних кислот, оксіетильована олія рицинова, поліоксіетиленгліколеві естери стеаринової кислоти тощо);

• *емульгатори типу в/о* (вищі жирні спирти, холестерин, спирти вовняного воску, спен, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат і т. ін.);

• *гелеутворювачі* (карбомер, кислота альгінова та її солі, похідні целюлози, поліетилен, полоксамер або проксанол, поліетиленгліколі 1500—8000, бентоніт, каолін, кремній діоксид, гуміарабік, трагакант, желатин тощо);

• *антимікробні консерванти* (бензалконій хлорид, мірамістин, цетримід, цетилпіридиній хлорид, хлорогексидин, кислоти бензойна і сорбінова та їх солі, спирт бензиловий, крезол, хлорокрезол, імідосечовина, феноксіетанол, пропіленгліколь, спирт етиловий та інші речовини);

• *антиоксиданти* (α-токоферол, кислота аскорбінова та її похідні, бутилгідроксіанізол і бутилгідрокситолуол, кислота етилендіамінтетраоцтова та її солі, кислота лимонна, пропілгалат, натрій метабісульфіт і т. ін.);

• *солюбілізатори* (β-циклодекстрин, гідрофільні ПАР та інші речовини);

• *віддушки та дезодорувальні речовини* (ментол, олії ефірні, спирт фенілетиловий і т. ін.);

• *регулятори рН* (кислота лимонна, фосфорнокислі солі натрію та інші речовини).

Деякі допоміжні речовини можуть одночасно виконувати кілька перерахованих функцій, а також входити до складу як пом'якшувальні і зволожувальні добавки, пенетратор (активатор проникнення речовин), змочувачі тощо.

Допоміжні речовини утворюють основу для МЛЗ, яка є носієм лікарської речовини і забезпечує об'єм і потрібні фізичні властивості лікарської форми. Вибір мазевої основи залежить від фізико-хімічних властивостей ЛЗ і характеру дії мазі. Основа, яка б забезпечувала максимальний терапевтичний ефект мазі, повинна відповідати таким вимогам:

- ✦ мати необхідні структурно-механічні властивості;
- ✦ добре сприймати і вивільняти лікарські речовини;
- ✦ мати хімічну індиферентність і стійкість;
- ✦ не чинити подразнювальну і сенсibiliзуючу дії, бути нешкідливою;
- ✦ не піддаватися мікробній контамінації;
- ✦ відповідати призначенню м'якого лікарського засобу.

Зараз як основи для мазей застосовують велику кількість різних компонентів, рідше окремі речовини. Вони, як правило, є складними фізико-хімічними системами. Великий асортимент і різноманітність властивостей основ для мазей призводить до необхідності їхньої класифікації.

11.3. КЛАСИФІКАЦІЯ І ХАРАКТЕРИСТИКА МАЗЕВИХ ОСНОВ

Основи можна класифікувати за такими ознаками:

- 1) за *джерелами отримання* (природні, напівсинтетичні, синтетичні);
- 2) *хімічним складом* (вуглеводні, етери й естери, поліорганосилікони та інші групи речовин);
- 3) *спорідненістю з водою* (гідрофільні, гідрофобні (ліпофільні) і гідрофільно-гідрофобні (дифільні));
- 4) *здатністю абсорбувати воду і механізмом абсорбції*;
- 5) *типом дисперсних систем*: на *однофазні* (розчини, сплави), *двофазні* (емульсії типу о/в та в/о, суспензії, колоїдні дисперсії вищих жирних спиртів або кислот, стабілізовані гідрофільними ПАР) і *багатофазні системи* (множинні емульсії о/в/о і в/о/в, а також комбіновані системи);
- 6) *реологічними властивостями* при встановленій температурі зберігання та умовах застосування;
- 7) *концентрацією і дисперсним станом* допоміжних та/або лікарських речовин.

Класифікацію основ для м'яких лікарських засобів наведено на рис. 11.1.

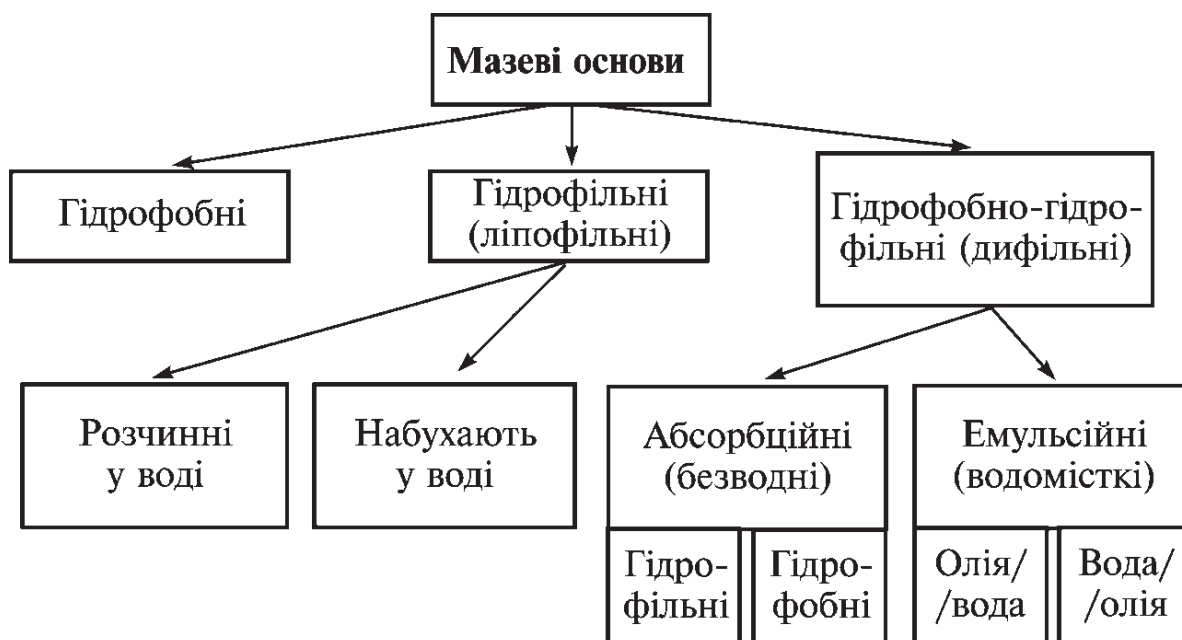


Рис. 11.1. Класифікація мазевих основ відносно води

Використовуючи наведені основи, одержують різні МЛЗ з різноманітними властивостями.

Гідрофобні мазі приготовлені, як правило, на вуглеводневих основах (вазелін, вазелінове масло, парафін) і можуть містити інші ліпофільні допоміжні речовини (рослинні олії, жири тваринного походження, воски, синтетичні гліцерида та рідкі поліалкілсилоксани).

За складом ліпофільні основи поділяють на три групи: *вуглеводневі, жирові, силіконові*. До їхнього складу можуть бути введені лише незначні кількості води або водних розчинів. Гідрофобні мазі при застосуванні виявляють оклюзійний («парниковий», що запобігає контакту з повітрям) ефект, надають пом'якшувальну дію, важко змиваються водою і не змішуються з ексудатом.

Гідрофільні мазі переважно гіперосмолярні, внаслідок чого при застосуванні можуть абсорбувати значну кількість ексудату. Основи для них можуть бути розділені на дві групи:

- **водорозчинні**, які, як правило, містять гідрофільні неводні розчинники (поліетиленгліколь 400, пропіленгліколь тощо) і досить великі концентрації водорозчинних полімерів і геле-утворювачів (поліетиленгліколь 1500, проксанол 268, похідні целюлози і т. ін.);

- **водозмивні**, які містять різні за природою речовини (метилцелюлоза, натрій-КМЦ, фітостерин, глинисті мінерали), здатні змішуватися з водою й утворювати гелі або системи різної в'язкості.

Абсорбційні мазі — гідрофобні, але при втиранні в шкіру можуть абсорбувати (емульгувати) ексудат. Основи для таких мазей поділяють на дві групи: *безводні і водомісткі*, які при наявності ПАР можуть емульгувати різні рідини і утворюють емульсії типу о/в, в/о або о/в/о.

Креми — м'які лікарські засоби для місцевого застосування, що являють собою дво- або багатофазні дисперсні системи, дисперсійне середовище яких при встановленій температурі зберігання переважно має ньютонівський тип течії і низькі значення реологічних параметрів.

Гідрофобні креми виготовлені на основі емульсії в/о або о/в/о, стабілізованої відповідними емульгаторами.

Гідрофільні креми виготовлені на основі емульсії о/в або в/о/в, стабілізованої відповідними емульгаторами. До них також належать колоїдні дисперсні системи, що складаються з диспергованих у воді або змішаних водно-гліколевих розчинниках вищих жирних спиртів або кислот, стабілізовані гідрофільними ПАР.

Гелі — м'які лікарські засоби для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатофазні дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, реологічні властивості яких зумовлені присутністю гелеутворювача в порівняно невеликих концентраціях. У цій ЛФ гелеутворювачі додатково можуть виконувати роль стабілізаторів дисперсних систем — суспензій або емульсій. Такі гелі можуть називатися суспензійними гелями, або емульгелями.

Гідрофобні гелі (олеогелі) виготовлені на основах, що складаються з гідрофобного розчинника (вазелінове масло, рослинна олія тощо) і ліпофільного гелеутворювача (ПЕ, кремній діоксид, алюмінієве або цинкове мило і т. ін.).

Гідрофільні гелі (гідрогелі) виготовлені на основах, що складаються з води, гідрофільного змішаного або неводного розчинника (гліцерин, пропіленгліколь, спирт етиловий, спирт ізопропіловий) і гідрофільного гелеутворювача (карбомер, похідні целюлози, трагакант і т. ін.).

Пасти — м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які являють собою суспензії, що містять значну кількість (зазвичай понад 20 % мас.) твердої дисперсної фази, рівномірно розподіленої в основі. Як основи для паст можуть бути використані основи для мазей, кремів і гелів.

Лініменти — це м'які лікарські засоби для місцевого застосування, що плавляться при температурі тіла. До них можна віднести мазі, креми, гелі та пасту, що характеризуються цією ознакою.

11.3.1. Гідрофобні основи

Жирові основи. Тваринні жири — це суміші тригліцеридів насичених (стеаринової, пальмітинової, міристинової) і ненасичених (олеїнової, лінолевої) вищих жирних кислот. Вони сумісні з багатьма АФІ і забезпечують глибоке всмоктування лікарських речовин. Жири містять понад 50 % ненасичених кислот, тому їх не використовують у мазях з окисниками і солями важких металів. При зберіганні жири можуть окиснюватися з утворенням пероксидів, які спричиняють розпад ЛР і виявляють подразнювальну дію на шкіру. Тому фармакопеї багатьох країн обмежують застосування жирів у складі основ. У виробництві вітчизняних мазей інколи використовується свинячий жир. У косметичній практиці як основу використовують жири: яловичий, баранячий, норковий, курячий, качиний, кашалотовий і китовий.

Олій жирні рослини — це суміші тригліцеридів насичених і ненасичених вищих жирних кислот. Порівняно з тваринними жирами олії містять більшу кількість ненасичених кислот, добре всмоктуються і забезпечують глибоку всмоктуваність ЛР. Рослинні олії (кокосова, пальмова, пальмоядрова, масло какао) зі збільшенням вмісту насичених кислот можуть мати тверду консистенцію. Тверді рослинні масла як основи не мають достатньої пластичності, їх використовують як ущільнювачі мазевих основ. Рідкі рослинні олії не придатні як основи в чистому вигляді. Застосовують їх як компоненти основ у лініментах, у суміші з твердими речовинами (твердими тваринними жирами, воском, парафіном) для отримання емульсійних основ.

Олії при тривалому зберіганні можуть гіркнути (гідролізуватися внаслідок вмісту води), утворювати перокси. Вони більш стійкі до розвитку мікрофлори, ніж тваринні жири, унаслідок вмісту фітонцидів.

Гідрогенізовані жири — це напівсинтетичні продукти, одержувані при каталітичному гідруванні рідких рослинних олій. При цьому відбувається насичення ненасичених жирних кислот, консистенція жирів згущується. Залежно від ступеня гідрування можна отримувати продукти будь-якої

консистенції, з різними температурами плавлення. Гідрогенізовані жири відрізняються підвищеною стабільністю при зберіганні.

Вуглеводневі основи. Являють собою продукти перегонки нафти. Переважно складаються із суміші насичених вуглеводнів C_nH_{2n+2} , характеризуються мікробіологічною та хімічною індиферентністю, доброю спорідненістю з жирами і оліями, сумісні з великою кількістю ЛР. Не всмоктуються, погано вивільняють АФІ. При тривалому застосуванні спричиняють мацерацію епідермісу шкіри, порушують газообмін шкіри, можливі алергічні реакції. Застосовують як основи в мазах поверхневої дії. До них відносяться вазелін, вазелінове масло, парафін, петролатум, церезин тощо.

Воски. Віск (*Cera*), з хімічної точки зору, являє собою суміш естерів високомолекулярних спиртів (цетилового і міристилового) з кислотою пальмітиною. Температура плавлення 63—65 °С. Застосовується для ущільнення мазевих основ, підвищує в'язкість жирів і вуглеводнів. За рахунок вмісту невеликої кількості вільних спиртів здатний емульгувати невелику кількість води. Хімічно стійкий. Відомі дві торгові різновиди воску — бджолиний жовтий (*Cera flava*) і білий (вибілений) (*Cera alba*). Використовують переважно жовтий віск, оскільки білий гіркне. Основа, що складається зі сплаву 30 % воску жовтого і 70 % олії маслинової, є фармакопейною гідрофобною основою. До цієї групи відносять спермацет (*Cetaceum*, *Spermacetum*), який отримують з спермацетового жиру черепа кашалота.

Основи, які містять силікони. Силіконові рідини є представниками синтетичних кремнійорганічних сполук — поліорганосилоксанів. **Силіконові основи** отримують сплавлянням поліорганосилоксанів з вазеліном, парафіном, церезином, рослинними оліями і тваринними жирами. Для загущення силоксанових рідин використовують також аеросил або інші наповнювачі.

До медичного застосування дозволені полідіетилсилоксанові рідини: есилон-4 — ступінь конденсації $n = 5$; есилон-5 — ступінь конденсації $n = 15$. Есилони являють собою прозорі маслянисті рідини без запаху і смаку. Хімічно інертні, термостійкі, не гіркнуть. Змішуються з етером, хлороформом, маслом вазеліновим; не змішуються з водою, гліцерином. За фізико-хімічними властивостями близькі до вуглеводнів, за швидкістю і глибиною всмоктування лікарських речовин — до жирових основ. Силіконові рідини не можна використовувати в очних мазах, бо вони подразнюють слизову оболонку ока.

Поліетиленові та поліпропіленові гелі. **Поліетиленові гелі** — це сплави гранул поліетилену низької густини (низького тиску) 5—50 % або високої густини (високого тиску) 5—13 % з маслом вазеліновим. За кордоном відомі під назвою «Plasti-base», «Plastonite». Поліетиленові гелі нейтральні, хімічно стабільні, не мають подразнювальної дії, сумісні з багатьма ЛР. Входять до складу мазей для захисту шкіри рук від розчинів кислот і лугів, до складу охолоджувальних емульсій.

Поліпропіленові гелі отримують сплавленням 4—25 %-вого поліпропілену або етиленпропіленового кополімеру з маслом вазеліновим. На основі гелів отримують абсорбційні основи з емульгаторами.

Основи, які містять кремній діоксид (аеросил). Аеросил належить до неорганічних синтетичних полімерів. Існує кілька марок аеросилу, що розрізняються за величиною питомої поверхні, ступенем гідрофобності/гідрофільності. Стандартний аеросил марок 200, 300, 380 має гідрофільну поверхню. Функціональними групами аеросилу є силосанові і силанові групи.

У гліцерині, жирних маслах і маслі вазеліновому аеросил утворює прозорі студнеподібні системи. При введенні аеросилу в мазі в кількості від 8 до 16 % утворюються тиксотропні гелі, що призводять до збільшення пластичної в'язкості і уповільнення вивільнення ЛР.

11.3.2. Гідрофільні основи

Гідрофільні основи — окремі речовини або композиції речовин, здатні змішуватися з водою або розчинятися в ній. Мазеві основи цієї групи характеризуються відсутністю в їх складі жирних і жироподібних компонентів.

До гідрофільних основ належать водні та водно-гліцеринові гелі на основі пектину (4—8 %), трагаканту (2 %), натрій альгінату (4—6 %), агар-агару (2—3 %), крохмалю (4—7 %), колагену, похідних целюлози, мікробних полісахаридів декстрану, аубазидану (1—2 %), модифіковані крохмалі з поліпшеними в'язкостними і адгезійними характеристиками (розчинні, окиснені), декстрини.

Переваги гідрофільних основ: добре вивільняють ЛР; в основи можна вводити велику кількість водних розчинів; не залишають жирних слідів на білизні; добре змиваються з білизни і шкіри; сумісні з багатьма АФІ.

Недоліки гідрофільних основ: багато основ малостійкі до мікроорганізмів, виготовляються на нетривалий термін. Для збільшення терміну зберігання мазей додають консерванти (кислоти: борну — 0,2 %; саліцилову — 0,2; сорбінову — 0,2; спирт бензиловий — 0,9 %; ніпагін і ніпазол у співвідношенні 1:3 — 0,2 %); хімічно неіндиферентні.

Мазеві основи природних полісахаридів. Метилцелюлоза (*Methylcellulosum*) — етер целюлози і спирту метилового, може бути порошкоподібною, гранульованою або волокнистою речовиною. Метилцелюлоза (МЦ) використовується у вигляді 3—6 %-вих гелів з додаванням 20 % гліцерину (для зменшення висихання основи). Гелі стійкі в широкому інтервалі рН. Основи індиферентні, нетоксичні, добре змішуються з виділеннями слизової оболонки, у них добре розподіляються лікарські речовини. При висиханні утворює плівки на шкірі. Несумісна з солями важких металів, фенолами, препаратами йоду, амоніаком, таніном.

Натрій-карбоксиметилцелюлоза (натрій-КМЦ) — натрієва сіль естеру целюлози та гліколевої кислоти. Натрій-КМЦ розчиняється в холодній і гарячій воді з утворенням розчинів з великою в'язкістю. У водних розчинах поліелектроліт. Ця сіль стійка при нагріванні та стерилізації і взаємодіє з солями азотистих основ, кислореагуючими сполуками, солями металів з утворенням важкорозчинних осадів.

Мазеві основи природних білків. Желатинові гліцерогелі (1—3 % желатину, 1—30 % гліцерину, 70—80 % води) застосовуються для виготовлення захисних мазей, застигають на шкірі у вигляді прозорої пружної плівки. Шкірні клеї наносять на руки в розігрітому вигляді перед початком роботи. Добре видаляються змиванням водою. Властивості гліцерогелів залежать від кількості желатину. Гелі нестійкі до мікробного забруднення, синерезису і висихання.

Желатинові гелі в концентрації до 3 % являють собою ніжні, легкоплавкі драглі, що розріджуються при втиранні в шкіру, повільно всмоктуються. Широко застосовуються при виготовленні різних кремів і очних мазей.

Колаген (*Collagenum*) — білок сполучної тканини, що отримують з шкіри великої рогатої худоби. Повністю абсорбується і утилізується при введенні в організм, стимулює процеси регенерації пошкоджених тканин, має велику сорбційну здатність, слабку антигенність. У нього відсутні токсичні та канцерогенні властивості. У воді набухає з утворенням гелів. Колаген здатний до солюбілізації ЛР, що мають у своєму складі амінокарбоксильні групи. Використовують 2 і 3 %-ві (для очних мазей) гелі для лікування ранового процесу.

Поліетиленоксидні основи. Поліетиленоксиди (ПЕО) (*Polyaethylenoxydum*) отримують полімеризацією етиленоксиду або поліконденсацією етиленгліколю. Випускаються з молекулярною масою від 400 до 6000, мають консистенцію від рідкої до твердої. ПЕО без запаху і смаку, добре змішуються з водою, гліцерином, органічними розчинниками, нерозчинні в етері, оліях. ПЕО сумісні з більшістю ЛР, несумісні з фенолами, важкими металами, таніном. При поєднанні з АФІ, що містять окси- та карбоксильні групи, можливий перебіг взаємодії з водневим зв'язком з утворенням високоструктурованих систем з втратою терапевтичної активності.

Основами для мазей слугують як сплави твердих і рідких ПЕО (марок 400, 1500, 4000), так і композиції ПЕО різної молекулярної маси з гліцерином та іншими допоміжними речовинами. ПЕО-основи нейтральні, гігроскопічні, фізіологічно індиферентні, при тривалому застосуванні не мацерують шкіру, легко вивільняють ЛР, не є середовищем для розвитку мікрофлори. Добре розчиняють гідрофільні речовини. Не піддаються дії електролітів, спирту. Мають слабкі бактерицидні властивості (у присутності ПЕО підвищується антимікробна активність антибіотиків, сульфаніламідів, антисептиків), осмотично активні (мають виражену дегідра-

тувальну дію). Не порушують газообмін шкіри, малотоксичні, не мають подразнювальної дії на тканини, легко змиваються водою, стійкі до дії світла, вологи. Входять до фармакопеї більшості країн світу і є найширше використовуваними основами для промислових мазей.

Гелі полівінілпіролідону (ПВП). *ПВП (Polyvinylpyrrolidone)* — безбарвний, прозорий, аморфний, гігроскопічний порошок, розчинний у воді, гліцерині, ПЕО, хлороформі. Змішується з ланоліном, етерами, амідами, олією рициновою, похідними целюлози, силіконами. Утворює розчинні комплекси з вітамінами, антибіотиками, дубильними речовинами, барвниками. Розчини ПВП в концентрації 3—20 % використовуються для виготовлення основ. ПВП широко використовуються також у косметичі.

Гелі полівінілового спирту (ПВС). *ПВС* — порошок або крупинки білого або злегка жовтуватого кольору, нерозчинний в спирті етиловому. У воді і гліцерині ПВС розчинний при нагріванні. Водні розчини ПВС високов'язкі.

Полімери і кополімери акрилової і метакрилової кислот. *Поліакрилова (ПАК)* та *поліметакрилова кислоти (ПМАК)* — тверді речовини аморфної структури, які у водних розчинах утворюють в'язкі розчини із значенням $\text{pH} = 3,0$, мають поліелектролітні властивості, здатні обмінюватися іонами. Стійкі при широкому значенні pH . Утворюють комплексні сполуки з амінами, несумісні з солями важких металів, солями азотистих основ. Мають інтерфероногенну активність. Торгові марки ПАК і ПМАК відомі під назвами карбопол, карбомер, еудражіт, ареспол. Можуть бути використані як основа і в очних мазях.

Карбопол (*Carbopolum*, 934, 940, 941 та ін.) — рідкозшитий кополімер кислоти акрилової і поліфункціональних зшивальних агентів (наприклад, аліловий естер пентаеритриту) (фірма «В. F. Goodrich Chemical Co.»). НД на карбопол під назвою «карбомер» включена до фармакопей Британії, Франції і в Міжнародну фармакопею. Зазначені полімери являють собою дрібнодисперсні білі порошки, добре дисперговані у воді, утворюють в'язкі дисперсії з низьким $\text{pH} = 7,3—7,8$. Нетоксичні, не подразнюють шкіру, у кишечнику утворюють гідрогель, тому їх використовують у ЛФ пролонгованої дії. Хороші загусники води, спиртів, гліколей. На рані зберігають гелеву структуру, що зумовлено їх високою згущувальною здатністю. Їх використовують для отримання пролонгованих очних крапель, суспензій, мазей, супозиторних основ, як емульгувальний агент і стабілізатор у суспензіях.

Застосування цих полімерів у медицині зумовлено тим, що мазі на основі рідкозшитих акрилових полімерів (РАП) при нанесенні на шкіру утворюють тонюсінькі гладенькі плівки, забезпечуючи пролонгований ефект, більш повно і рівномірно вивільняють ЛР, поглинають шкірні екскреторні та секреторні продукти, добре розподіляються по слизовій оболонці та шкірній поверхні, виявляють охолоджувальну дію, не мають

токсичності і подразливої дії, добре видаляються водою, не забруднюють одяг. Гелеві та емульсійні основи з використанням РАП інкорпорують лікарські речовини гідрофільної і ліпофільної природи.

Технологія гелів РАП: порошок насипають тонким шаром на поверхню розрахованої кількості води очищеної і залишають для набухання протягом певного часу (залежно від марки карбомеру). Потім нейтралізують і перемішують за допомогою механічної мішалки з частотою 100 об/хв до отримання гомогенного гелю.

Розчини олігоестерів. Олігоестери (ОЕ) являють собою естери багатоатомних спиртів (гліцерину, сорбіту, діетиленгліколю та інших речовин) з багатоосновними кислотами (винною, лимонною, бурштиною і т. ін.) Залежно від співвідношення вихідних компонентів і ступеня їх конденсації отримують продукти різної в'язкості. Основи з ОЕ запропоновані для гормональних мазей.

Блок-кополімери етилен- і пропілен оксиду. Проксаноли (*Proxanolum*) — полімери, які складаються з поліоксипропіленової (ОП, гідрофобної) частини в середній частині макромолекули, а на кінцях — з поліоксietiленових (ОЕ, гідрофільних) ланцюгів.

У Великобританії вони відомі як плуроніки, у США — полуксомери і полуксалени, у нашій країні — проксаноли, гідрополи. Молекулярна маса полімерів від 1000 до 16 000, отримують їх різної консистенції: від гідрофобних рідин, що не змішуються з водою, до твердих, добре розчинних речовин. Розчиняються в спиртах, не розчиняються в гліцерині, мінеральних маслах. Властивості залежать від співвідношення ОЕ:ОП та їхньої довжини. Сумісні з усіма лікарськими речовинами, крім фенолів, амінокислотних сполук; малогігроскопічні, не спричиняють корозію.

Малотоксичні, не подразнюють шкіру, не мають сенсibiliзуючої дії. За абсорбційними властивостями не поступаються ПЕО, проявляють підсушувальну дію на тканини і слизові оболонки. У звичайних концентраціях не мають смаку. В Україні використовуються проксанол-268 — воскоподібна речовина, проксанол-168 — мазеподібна речовина, гідропол-200 — в'язка рідина.

Гелі глинистих мінералів. До складу глинистих мінералів уходять *каоолініт* (основний мінерал білої глини), *монтморилоніт* (основний мінерал бентоніту), *гідрослюди*, *галуїзит* та ін. Складаються з кремній оксиду, алюміній оксиду та води; алюміній може бути частково заміщений залізом або магнієм. У незначних кількостях можуть бути присутні кальцій, калій, натрій, титан.

Глинисті мінерали — високодисперсні системи, мікрокристалічні частинки розміром 0,1—1 мкм мають лускату або пластинчасту форму. Використовуються у вигляді 10—12 %-вих суспензій для отримання мазевих основ і сухих мазей-концентратів. У концентрації 10 % утворюють драглеподібні маси. Біологічно нешкідливі. Гелі легко розподіляються по

шкірі, швидко висихають, хімічно інертні, мають емульгувальні властивості, поглинають шкірні виділення.

Фітостеринові основи. *Фітостерин* (*Phytosterinum*) являє собою білий або злегка жовтуватий порошок, жирний на дотик. Нерозчинний у воді, але адсорбує велику кількість води (до 1200 %). Для мазей використовують основу з 12—15 % фітостерину і 88—85 % води. Основа легко намазується, при тривалому зберіганні висихає, але відновлює властивості при змішуванні з водою. Добре вивільняє ЛР, не подразнює шкіру. Можна готувати сухі мазі-концентрати, що застосовуються в косметології.

11.3.3. Дифільні мазеві основи

Це штучно створювані композиції, що мають як гідрофільні, так і гідрофобні властивості. Можуть сприймати і емульгувати різні рідини (за рахунок наявності ПАР), солюбілізують нерозчинні ЛР і сприяють їх розподіленню в основі. Основи зменшують поверхневий натяг між шкірою і маззю, що сприяє всмоктуванню АФІ, не перешкоджають газо- та теплообміну шкіри, мають хороші консистентні властивості. Терапевтичний ефект мазей на цих засадах вищий, ніж на гідрофобних. Вони поділяються на *абсорбційні* і *емульсійні*.

Абсорбційні гідрофобні основи — це безводні композиції гідрофобних компонентів у поєднанні з безводним ланоліном або іншими ПАР, здатні інкорпорувати воду з утворенням емульсії (в/о). Їх застосовують для приготування мазей з ЛР, які піддаються гідролізу в присутності води. Присутність ПАР в абсорбційних основах позитивно впливає на виявлення терапевтичної активності мазей.

Абсорбційні гідрофільні основи — безводні композиції гідрофільних речовин з ПАР (ПЕО + цетиловий спирт, бентоніти + ЦМ тощо).

Емульсійні основи — багатокомпонентні основи, що містять воду. Вони підвищують усмоктування ЛР, забезпечують м'якість, еластичність шкіри, зменшують запальні процеси. Лікарські речовини можна ввести в обидві фази основи (і гідрофільну, і гідрофобну). Ці основи менш в'язкі, ніж абсорбційні.

Емульсійні основи типу о/в — найбільш ефективні, але застосовуються рідше. Вони поглинають ранові виділення, не залишають жирного сліду, мають добру консистенцію, але при зберіганні втрачають воду і змінюють консистенцію (як емульгатори в таких основах використовують натрієві, калієві, триетаноламінові солі жирних кислот, твін-80).

Емульсійні основи типу в/о сприяють виявленню активності лікарських речовин в дещо меншому ступені, ніж емульсійні основи типу о/в, але більш ефективні, ніж гідрофобні та абсорбційні основи. Можуть спричиняти набухання шкіри і підвищувати всмоктування лікарських речовин. Зберігаються краще, малов'язкі, мають хороші адгезійні властивості, легко видаляються зі шкіри, надають мазі хорошого товарного вигляду, економічно доступні.

Поверхнево-активні речовини, що застосовуються для виготовлення дифільних основ мазей

Аніоноактивні ПАР. Мила — хімічні сполуки або суміш сполук, що утворюються при взаємодії аніонів жирних кислот з катіонами органічних або неорганічних основ. Натрієві, калієві мила і мила органічних основ утворюють емульсії прямого типу о/в. Мила лужноземельних і полівалентних металів утворюють емульсії зворотного типу в/о. Для утворення емульсійних основ типу в/о використовують магній олеат.

Алкілсульфати — сірчаноокислі естери вищих спиртів. Алкіл-сульфати можуть бути солями одновалентних і полівалентних металів (натрій лаурилсульфат; натрій міристилсульфат; натрій цетилсульфат; натрій стеарилсульфат і т. ін.). Натрій алкілсульфати стабілізують емульсії прямого типу о/в. З подовженням аліфатичного ланцюга розчинність сполук і їх емульгувальна активність зменшуються.

Емульгатор № 1 (Emulgens No. 1) складається з суміші натрієвих солей сірчаноокислих естерів високомолекулярних спиртів з кількістю вуглецевих атомів від 16 до 18 (15 %) та чистих спиртів (85 %). До складу емульгатора входять цетиловий, октадециловий та інші спирти. Являє собою тверду масу, що нагадує стеарин, зі слабким жовтим відтінком і температурою плавлення 50—60 °С. Добре змішується з оліями, не розчиняється у воді, легкорозчинний у хлороформі. Одна частина емульгатора № 1 здатна емульгувати до 9 частин води. Утворює емульсію типу о/в. Емульгатор можна застосовувати з іншими ПАР, такими як натрій-КМЦ, емульгатором Т-2 та іншими речовинами.

Катіоноактивні ПАР. Для цих сполук характерна слабка поверхнева активність з утворенням емульсій прямого типу (о/в). Багато представників з катіоноактивних ПАР мають бактерицидні властивості і застосовуються як консерванти і дезінфікувальні речовини. Для виготовлення мазевих основ практично не використовуються.

Амфолітні (амфотерні) ПАР. Ці сполуки характеризуються наявністю в молекулі груп кислої та основної функції, що змінюється залежно від величини рН. У кислому середовищі ці сполуки виявляють катіоноактивні властивості, в лужному — аніоноактивні. Хороші емульгатори, стійкі в кислих і лужних середовищах.

Неіоногенні ПАР. Неіоногенні ПАР виявляють свої властивості в невеликих концентраціях, малочутливі до змін температури, рН середовища і присутності сильних електролітів. Дифільні молекули неіоногенних ПАР складаються з довгого вуглеводневого ланцюга з кількома полярними, але неіоногенними (гідроксильними, етерними) групами.

Вищі жирні спирти практично не розчиняються у воді, сплавляються з жирами, вуглеводнями. До цієї групи належать спирти цетиловий і стеариловий або їх суміш, названа спиртом цето-стеариловим.

Емульсійні воски (Cera emulsificans) — сплав 70 % високомолекулярних насичених спиртів кашалотового жиру з 30 % емульгатора — калієвої солі діетерів фосфорної кислоти і високомолекулярних насичених спиртів.

Тверда однорідна маса, від білого до світло-кремового кольору, добре сплавляється з жирами, оліями, вуглеводнями, $\text{pH} = 5,8\text{—}7,0$. Використовується в емульсійній основі, що являє собою сплав вазеліну з 5 % емульсійного воску і 28,5 % води. Основа стійка, сумісна з багатьма лікарськими речовинами, добре переноситься. Широко входить до косметичних кремів.

Брії (*Brij-35*) — етери поліетиленоксиду, вищих жирних спиртів і спиртів шерстного воску, утворюють емульсії прямого типу о/в.

Високомолекулярні циклічні спирти. Основним продуктом, що містить циклічні спирти, є ланолін, що отримується з промивних вод овечої шерсті.

Ланолін (*Adeps Lanae, Lanolinum anhydricum*) являє собою суміш рідких і воскоподібних естерів вищих жирних кислот з аліфатичними і циклічними спиртами (70—80 %) з вільними високомолекулярними спиртами, кислотами. Основними компонентами ланоліну є стероли — холестерин та ізохолестерин (у вільному і в зв'язаному до 20 % вигляді), ергостерин, холестеранол, спирти цетиловий, карнаубіловий та естери цих спиртів з кислотами: пальмітиною, міристиною, карнаубовою, церотиною.

Ланолін безводний — в'язка маса бурого-жовтого кольору, зі слабким своєрідним запахом і температурою плавлення $36\text{—}42^\circ\text{C}$. Легко сплавляється з гідрофобними речовинами. Поглинає до 150 % води, до 40 % етилового спирту 70 %-вого, 40 % гліцерину. Дає емульсію типу в/о. Хімічно індиферентний, важко окиснюється і обмилюється, нейтральний. Ланолін добре вбирається в шкіру, стійкий до вологи, світла, має високу в'язкість, прилипчастість до шкіри. Додається в мазеві основи до жирів і вуглеводнів як гідрофілізуючий компонент, здатний збільшувати всмоктуваність лікарських речовин. При приготуванні мазі на безводній основі водорозчинні допоміжні речовини розчиняють у мінімальній кількості води, емульгують рівною масою ланоліну.

Спирти шерстного воску отримують омиленням ланоліну розчинами лугів з метою збільшення кількості спиртів ланоліну. Являють собою тверду масу жовто-коричневого кольору зі слабким своєрідним запахом. Мають високу емульгуювальну здатність (можуть сприймати до 180 частин водних розчинів, утворюють емульсійні мазі типу о/в), не спричиняють алергії, подразнювальної дії. Сумісні з багатьма лікарськими речовинами.

У емульсійні основи також додають **ланолін ацетилований, поліоксетилований, гідрований** (гідролін), які мають високу емульгуювальну здатність.

Стероїдні спирти — хороші емульгуювальні властивості мають суміші холестерину та його естерів з вищими жирними кислотами.

Фітостерин — продукт лужного гідролізу деревини хвойних порід, являє собою суміш 40 % β -ситостерину, 30 % лігноцеринового спирту, 20 % лігноцеринової кислоти, 5 % неорганічних речовин і 5 % води. β -Ситостерин являє собою білий або злегка жовтуватий порошок, жирний на дотик. Добре розчиняється в органічних розчинниках, здатний абсорбувати до 1200 % води з утворенням гідрофільних основ.

на дотик. Добре розчиняється в органічних розчинниках, здатний абсорбувати до 1200 % води з утворенням гідрофільних основ.

Неповні естери вищих жирних кислот з одно- і багатоатомними спиртами. Як багатоатомні спирти використовують етиленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин, сорбіт, маніт та інші речовини. Стабілізують емульсії 2-го роду. Велику емульгувальну здатність мають моногліцериди вищих жирних кислот: олеат, стеарат. Для основ мазей застосовують пропіленглікольмоностеарат (МГД), етилен- і діетиленглікольмоностеарат (олеат), поліетиленглікольмоностеарат (олеат), ацетильовані моногліцериди.

Емульгатор T-1 (*Emulgens T-1*) являє собою тверду суміш моно- і діестерів дигліцерину і стеаринової кислоти. Температура плавлення 50—58 °С. Використовується для одержання основ мазей і в харчовій промисловості.

Емульгатор T-2 (*Emulgens T-2*) — суміш моно- і діестерів тригліцеринів пальмітинової і стеаринової кислот. Являє собою тверду воскоподібну масу з температурою плавлення 46—50 °С. Використовується для приготування емульсійної основи типу в/о.

Пентол (*Pentolum*) — суміш моно- і діестерів чотирьохатомного спирту пентаеритриту і кислоти олеїнової. Являє собою маслянисту рідину золотисто-жовтого кольору. Змішується необмежено з водою, вуглеводнями, жирами, оліями, утворюючи основу типу в/о, стійкий при зберіганні, заморожуванні, нагріванні.

Жироцукри (жирні естери сахарози) — естери сахарози з вищими жирними кислотами (стеаринової, пальмітинової, олеїнової). Кристалічні речовини, мають різну емульгувальну здатність, стабілізують основи типу о/в.

Спени (*Span*) — естери спирту сорбітану з вищими жирними кислотами. Залежно від використаної вищої жирної кислоти і ступеня етерифікації розрізняють кілька видів спенів. Спени використовують як емульгатори для отримання емульсійних основ мазей. Найбільш поширений сорбітанолеат (Спен-80), дає емульсію типу в/о. Емульсії стійкі від –15 до +50 °С. Емульгатор розчинний в оліях, спирті етиловому, сумісний з багатьма лікарськими речовинами. У США відомі як арлацели, в Англії — як крекси.

Твіни (*Tween*) — естери поліоксіетильованого сорбітану та вищих жирних кислот. Розрізняються залишками вищих жирних кислот і ступенем полімеризації етиленоксиду. Твіни добре розчиняються у воді і органічних розчинниках, добре змішуються з вуглеводнями та жирами, витримують стерилізацію. Використовуються як солубілізатори та стабілізатори в суспензіях, емульгатори для отримання емульсій типу о/в. У лікарських препаратах твіни знижують антимікробну дію ЛР. Недолік їх в емульсіях для внутрішнього застосування — присмак мила.

11.4. ТЕХНОЛОГІЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

Виробництво МЛЗ сконцентровано на фармацевтичних фабриках або великих хіміко-фармацевтичних заводах (великотоннажне виробництво). Відмінними особливостями виробництва мазей в заводських умовах є те, що їх готують у спеціальних цехах із застосуванням складного обладнання за технологіями, які забезпечують їх стабільність не менше двох років, відповідно до розробленої та затвердженої документації. Виготовлення нестерильних МЛЗ здійснюється у виробничих приміщеннях, які відповідають класу чистоти D, а стерильні мазі — у приміщеннях класу чистоти C або A/B.

У фармацевтичному виробництві частіше доводиться готувати комбіновані мазі, що містять компоненти, розчинні і нерозчинні в основі або воді. Усе це визначає технологію отримання мазей і апаратуру. У технології МЛЗ дуже важливими є такі чинники: ступінь дисперсності лікарських речовин, спосіб уведення ЛР в основу, час, швидкість і порядок змішування компонентів, температурний режим та інші параметри. Вони впливають на консистенцію, реологічні властивості, однорідність, стабільність при зберіганні та фармакотерапевтичну ефективність мазей.

Лікарські речовини містяться в оточенні в'язкої основи, вивільнення з якої ускладнено. Зі збільшенням дисперсності ЛР зростає їх питома поверхня, що збільшує поверхню контакту зі шкірою та слизовими оболонками організму і збільшує біологічну доступність. Тому при виготовленні мазі потрібно досягти максимальної дисперсності АФІ і рівномірного розподілення їх в основі. Мазі готують на основі, зазначеній у НД.

Лікарські речовини вводять в основу відповідно до їх фізико-хімічних властивостей:

- *жиророзчинні* АФІ попередньо розчиняють в розплаві гідрофобної основи або гідрофобних компонентів складних основ;
- *водорозчинні* АФІ розчиняють у воді, яка є складовою частиною мазі, а потім змішують з основою;
- *нерозчинні* ні у воді, ні в основі ЛР попередньо здрібнюють у найдрібніший порошок, змішуючи з половинною кількістю (від маси ЛР) попередньо розплавленої основи, отримуючи концентрат;
- *леткі* речовини вводять до складу мазей в останню чергу при температурі не вище 40 °С.

11.4.1. Технологія гомогенних мазей

Гомогенні мазі характеризуються відсутністю міжфазної поверхні розділення між лікарськими речовинами та основою. Лікарська речовина розподілена в основі за типом розчину, тобто знаходиться в молекулярному або міцелярному ступені дисперсності.

Мазі-розчини готують, коли ЛР розчинні в основі. У таких випадках треба прагнути розчинити речовини в основі, бо при розчиненні досягається їх максимальне диспергування і краща можливість всмоктування. АФІ розчиняють у теплій основі і перемішують до охолодження маси. При виготовленні мазей-розчинів треба враховувати, що їх не можна готувати в концентрації, близькій до насиченої (для уникнення кристалізації лікарських речовин).

Екстракційні мазі нині зустрічаються рідко. Їх одержують шляхом екстрагування діючих речовин з рослинної або тваринної лікарської сировини розплавленою мажевою основою або рослинною олією. Такі мазі широко застосовуються в гомеопатії і в зарубіжній практиці (мазь сухоцвіту болотного, мазь звіробою, мазь ехінацеї пурпурової тощо).

11.4.2. Технологія гетерогенних мазей

Гетерогенні мазі характеризуються наявністю міжфазної поверхні розділення між лікарською речовиною та основою.

Мазі суспензійного типу містять тверді лікарські порошкоподібні речовини, здрібнені до мікроскопічних розмірів, нерозчинні в основі і розподілені в ній за типом суспензії. Мазі суспензійного типу готують у тому разі, коли в пропису виписані:

- лікарські речовини, нерозчинні ні у воді, ні в основі;
- лікарські речовини (на гідрофобній або дифільній основі), розчинні у воді, але для розчинення яких потрібна значна кількість (більше 3 % від маси мазі) води (кислота борна, натрій тетраборат тощо);
- лікарські речовини, розчинні у воді, але мають токсичну дію на організм (резорцин), у дерматологічні мазі вводять за типом суспензії.

Ступінь фармакотерапевтичної активності суспензійних мазей залежить від величини частинок лікарських речовин і типу основи. При введенні АФІ потрібно досягти їх максимальної дисперсності та питомої поверхні.

Мазі емульсійного типу (креми) — мазі м'якої консистенції у вигляді емульсії типу о/в або в/о. Для отримання стабільних емульсійних мазей необхідне додавання емульгатора.

Комбіновані мазі — це багатofазні мазі, що являють собою поєднання попередніх типових випадків. Під час приготування мазей комбінованого типу керуються правилами, передбаченими для окремих типів мазей.

Технологічний процес виробництва мазей на фармацевтичних підприємствах, як правило, включає такі стадії: *підготовка сировини; приготування основи; одержання концентрату; приготування мазі; гомогенізація; фасування, маркування, пакування*. Залежно від складності рецептури мазей та фізико-хімічних властивостей компонентів, що входять до їх складу, у технологічну схему виробництва можуть бути включені додаткові операції. Усі стадії та операції строго контролюються

відповідно до технологічного регламенту від початку і до кінця виробничого циклу.

Підготовка виробництва здійснюється відповідно до класів чистоти та інших вимог НД.

Підготовка сировини складається з операцій підготовки основи і АФІ.

Підготовка основи включає в себе операції розчинення або сплавлення її компонентів з подальшим видаленням механічних домішок фільтруванням. Компоненти основи (вазелін, ланолін, віск, тверді емульгатори № 1 і 2, емульсійні воски, поліетиленоксид 1500 та інші речовини) розплавляють в електрокотлах або в котлах з паровими оболонками (рис. 11.2). За формою вони можуть бути циліндричними або сферичними, а для зливання розплавленої маси їх роблять перекидними або зі зливними кранами, з тенами або паровою оболонкою. Здебільшого такі котли мають багатоплатеві мішалки (частота обертання мішалки — від 10 до 200 об/хв), фторопластові скребки, підйомну кришку, що зсувається з люком або з механізмом піднімання кришки. Завантаження і вивантаження може відбуватися зверху або знизу котла.

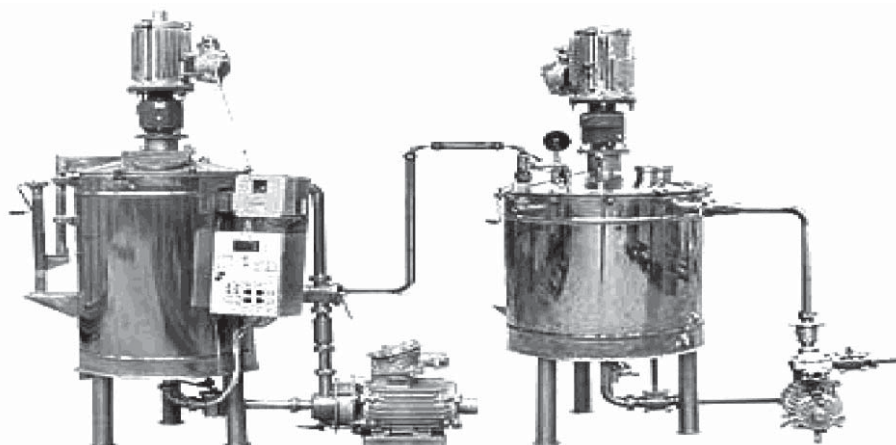


Рис. 11.2. Котел для плавлення основи (змішувач)

У котел завантажують компоненти для приготування мазевої основи (у строгому порядку за зменшенням температури плавлення). Далі маса нагрівається і ретельно перемішується. Готова суміш через фільтр, який затримує всі механічні та інші включення, надходить в основний реактор для подальшого приготування мазі. Мазеві котли включені в групу допоміжного обладнання для виробництва.

Розплавлену основу через трубопровід, що обігрівається, переводять у реактор для приготування мазі. Для перекачування розплавленої основи використовують різні типи насосів. Найбільш доцільно застосовувати шестеренчасті насоси, бо вони добре працюють у в'язких середовищах.

Підготовка лікарських речовин включає подрібнення, просіювання (якщо ЛР входять до мазі за типом суспензії), розчинення у воді або компоненті мазевої основи (якщо це мазь-емульсія або мазь-розчин).

Уведення лікарських речовин в основу може включати розчинення речовин в основі (мазь-розчин) або додавання твердих речовин до основи (мазь-суспензія). У випадках комбінованих мазей можуть здійснюватися і той, і інший процеси. При виробництві суспензійних мазей простого перемішування буває недостатньо для отримання необхідної однорідності та ступеня дисперсності ЛР в усьому об'ємі маzewої основи. Тому для таких мазей характерна стадія *приготування концентрату*, коли ЛР в окремому реакторі змішують і гомогенізують з частиною або з окремим компонентом маzewої основи.

При диспергуванні твердої речовини в присутності рідкого компонента не лише зменшується розмір частинок дисперсної фази, а й спостерігається одержання більш рівномірного і однорідного розподілення твердого тіла в рідкому середовищі. Після отримання концентрату його вводять до іншої частини основи. Для отримання концентрату використовують різні млини та гомогенізатори, найчастіше перфоровані дискові, колоїдні, корундові, кільцеві млини і вбудовані гомогенізатори (наприклад, роторно-пульсаційний апарат (РПА) заглибного типу).

Для введення ЛР в основу використовуються маzewі котли або реактори. Вони забезпечуються потужними мішалками, пристосованими для роботи у в'язких середовищах (якірні, турбінні, планетарні і т. ін.).

На рис. 11.3 зображений типовий реактор, призначений для змішування густих компонентів з високою в'язкістю. Він має корпус, кришку з умонтованою в неї завантажувальною лійкою, оглядове вікно, клапани, штуцери і патрубки для введення різних компонентів. У середині корпусу розміщена якірна мішалка зі скребками, відповідними профілю корпусу. Мішалки колоїдна та турбінна забезпечують якісне перемішування компонентів мазі. Завантаження реактора здійснюється через люки, розташовані в кришці, корпус має оболонку для підведення гарячої або холодної води.

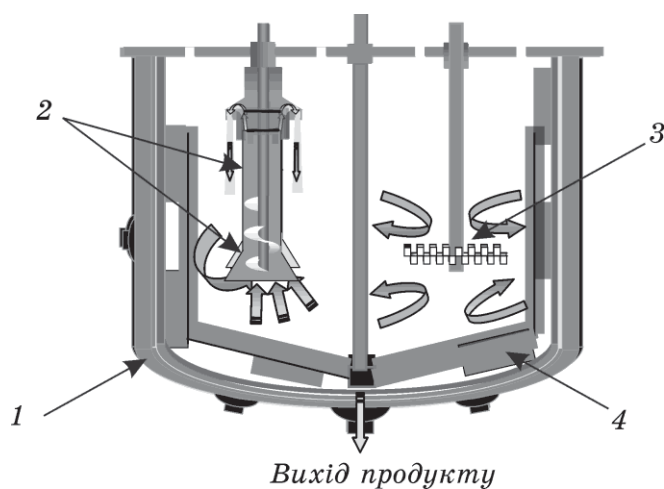


Рис. 11.3. Реактор-змішувач:

- 1 — парова оболонка (для охолодження та/або нагрівання); 2 — гомогенізатор з колоїдним млином і гвинтом живлення; 3 — турбінна мішалка; 4 — якірна мішалка зі скребками

Змішування компонентів у реакторі можна проводити при різних температурах, у середовищі інертного газу, з постійним вимірюванням температури суміші, вмісту в ній води, визначення маси та інших параметрів. Управління всіма операціями виконується з пульта, на якому встановлені записуючі пристрої. Такого типу реактори призначені для отримання мазей сплавів, розчинів і емульсійного типу.

Однак за допомогою лише мішалок не можна домогтися необхідної дисперсності суспензійних мазей. Тому мазі при їх виробництві піддають *гомогенізації*, для чого використовують мазетерки різних типів (дискову, валкову, жорнову та інші типи).

Суттєво інтенсифікувати процеси, що відбуваються при виготовленні таких дисперсних систем, як емульсійні, суспензійні і комбіновані мазі, можна шляхом використання роторно-пульсаційного апарату.

При виготовленні мазей, що містять аморфні речовини (сірка, цинк оксид, крохмаль і подібні), за допомогою РПА можливе виключення стадії попереднього подрібнення ЛР. Виробництво мазей, що містять АФІ з міцною кристалічною ґраткою (кислота борна, стрептоцид), передбачає попереднє тонке подрібнення препаратів перед застосуванням РПА. У будь-якому разі його використання дозволяє економити час, електроенергію і знижувати кількість допоміжних речовин порівняно з традиційними методами приготування мазей.

Технологічний процес приготування мазей може бути *періодичним* і *безперервним*. Періодичний процес може бути багатоступеневим і залежить від кількості апаратів, в яких послідовно проводять окремі стадії.

11.5. СТАНДАРТИЗАЦІЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Внутрішньоцеховий контроль мазей здійснюється на кожній стадії та операції, особливо перед фасуванням препарату з тим, щоб переконатися в якісному виготовленні продукту. Остаточний висновок за всіма показниками якості готової продукції дає відділ контролю якості (ВКЯ) підприємства.

МЛЗ зазвичай контролюють за такими показниками якості: *опис; ідентифікація; мікробіологічна чистота; кількісний вміст*. Якщо необхідно, додатково контролюють *розмір частинок, рН, кислотне та перекисне числа, супутні домішки, стерильність, герметичність контейнера*.

Фармакопеї багатьох країн вимагають випробування мазей на мікробіологічну чистоту. У це поняття входить кількісне визначення життєздатних бактерій і грибів, а також виявлення певних видів мікроорганізмів, наявність яких неприпустима в нестерильних лікарських засобах.

М'які лікарські засоби, призначені для застосування на шкіру з важкими ушкодженнями, дитячі та очні засоби мають бути стерильними (!) або відповідати вимогам статті ДФУ «Ефективність антимікробних консервантів» і вимогам статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів».

Відхилення в масі мазей, розфасованих у банки чи туби, перевіряють шляхом зважування 10 доз.

Для суспензійних мазей визначається дисперсність частинок за допомогою мікроскопа з окуляр-мікромером. Норми ступеня дисперсності твердих частинок є індивідуальними для кожної мазі і повинні бути зазначені в НД.

Ступінь дисперсності в емульсійних мазах також може бути встановлений за допомогою електронного мікроскопа з окуляр-мікрометром за умови забарвлення дисперсної фази. При цьому визначають діаметри 1000 крапель, а потім розраховують у відсотках вміст крапель різного розміру. Метод легко виконується, проте норми якості для емульсійних мазей поки що в жодній фармакопеї не вказані.

Кількісний вміст ЛР виражають у грамах, міліграмах або одиницях активності (ОА) в 1 г лікарського засобу. Для консервантів регламентують і контролюють верхню і нижню межі вмісту. Для інших допоміжних речовин, здатних негативно впливати на фізіологічні функції, контролюють і регламентують верхню межу вмісту. Якщо допоміжна речовина впливає на біодоступність АФІ, регламентують верхню і нижню межі вмісту і проводять кількісне визначення.

Методика визначення герметичності контейнера. Відбирають 10 туб лікарського засобу і ретельно витирають їх зовнішню поверхню фільтрувальним папером. Туби поміщають у горизонтальному положенні на аркуш фільтрувального паперу і витримують у термостаті при температурі 60 ± 3 °C протягом 8 год. На фільтрувальному папері не повинно бути слідів протікань ні з однієї туби. Якщо такі сліди спостерігаються лише з однієї туби, випробування проводять додатково ще з 20 тубами. Якщо сліди протікань спостерігаються більше ніж з однієї туби, результати випробувань вважають незадовільними. Результати випробувань вважають задовільними, якщо не спостерігаються сліди протікань з перших 10 туб або спостерігаються вони лише для однієї з 30 туб.

Інші випробування МЛЗ проводяться відповідно до вимог чинної НД на окремі найменування мазей. Так, згідно з НД іноді в мазах потрібно визначити рН. Для цього наважку мазі заливають 50 мл води очищеної ($50\text{—}60$ °C) і струшують на вібраторі протягом 30 хв. Отриману водну витяжку фільтрують і потенціометрично визначають рН.

Інколи в мазах необхідно визначити їх структурно-механічні властивості (консистенцію), ступінь вивільнення ЛР з мазей та стабільність їх за різних умов зберігання.

11.6. ФАСУВАННЯ І ПАКУВАННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ЗБЕРІГАННЯ

Пакують МЛЗ у пакування з різних матеріалів. Мазі, що містять водну фазу або леткі компоненти, пакують у посудини, що запобігають їх випа-

ровуванню. Для пакування мазей часто використовуються алюмінієві і полімерні туби, а також банки скляні або з полімерних матеріалів місткістю 10, 20, 30, 50 і 100 мл, які закриваються загвинчуваними кришками. Для фасування мазей ангро використовують бочки (50 і 100 кг), жерстяні банки (по 5, 10 і 20 кг). Докладніше про пакування МЛЗ наведено в главі 2.

Мазі фасують за допомогою шнекових і поршневих дозувальних машин.

Найбільш зручним та сучасним пакуванням для мазей є туби, виготовлені з металу або полімерних матеріалів. Туба — найгігієнічніше і найзручніше пакування, на неї можна наносити поділку, що припускає дозування мазі, до неї можуть додаватися насадки (аплікатори) з пластмаси, що дозволяють вводити мазь у порожнини і т. д. Для металевих туб використовують алюміній марок А6 і А7. Їхня внутрішня поверхня покривається лаком (ФО-559), а зовнішня — емалевою фарбою, на яку потім наноситься маркування. Як полімерні матеріали для виготовлення туб використовують поліетилен низької та високої густини, поліпропілен, полівінілхлорид. З метою герметизації отвір туби закривають суцільною тонкою алюмінієвою плівкою, зверху нагвинчують конічний бушон. У середині бушона є гострий шип, яким проколюють отвір туби при користуванні.

Для наповнення туб використовують тубонаповнювальні машини лінійного і карусельного типу.

Послідовність роботи тубонаповнювальної машини. На роторному столі змонтовані попарно тубоутримувачі. Порожні туби з лотка за допомогою подавального пристрою встановлюються на розтулений тубоутримувач. Тут же проводиться продування туб і їх вакуумування з метою видалення пилу, залишків пакувального матеріалу та ін. Після переміщення роторного стола на певний заданий кут відбувається операція підтягування ковпачків для туб і їх рихтування (вдавлювання туб в тубоутримувачі до упору). Потім за допомогою фотоелектричного пристрою проводиться орієнтація туби за етикеткою. Цей же пристрій відіграє і контрольно-блокувальну функцію, відключаючи подачу мазі в разі відсутності туби в тубоутримувачі. У наступній позиції роторного стола відбувається наповнення туби маззю, яка з бункера подається по шлангах через наповнювальні сопла. Сопло входить у тубу перед початком наповнення і піднімається в міру її наповнення. Після закінчення відбувається зворотне відсмоктування мазі, завдяки чому вона не випливає з сопла в проміжках між стадіями наповнення. Далі відбувається герметизація туби. Краї її сплющуються, і туба фальцюється один раз на 180°. Потім проводиться остаточне фальцювання, стиснення фальца, нанесення на нього рифлення, цифр, що позначають дату випуску, серію тощо. Після цього туби подаються на транспортер або до спускового жолоба.

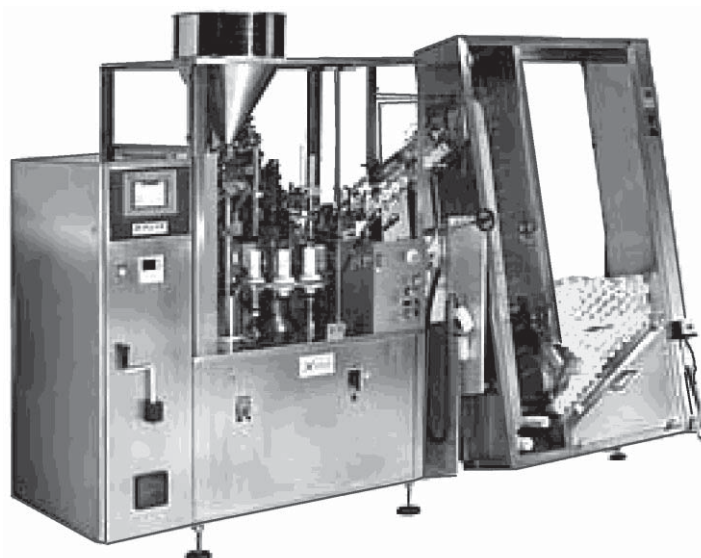


Рис. 11.4. Загальний вид тубонаповнювальної машини

Тубонаповнювальні машини можуть мати пристрої, що дозволяють наповнювати туби мазями в середовищі інертного газу (антибіотики, легко-окиснювані речовини). Машини часто комплектуються в лінії з машинами, що подають порожні туби, машинами, які пакують у паперові пачки, складають їх у картонні ящики. Ці машини одночасно наносять маркування, супровідні написи тощо.

Зберігання. МЛЗ, незалежно від виду пакування, мають зберігатися в захищеному від світла місці при температурі не нижче нуля і не вище 30 °С. Мазі, що містять дубильні речовини, йод, ртуть, не повинні стикатися з металевими предметами.

Серед перспективних напрямів розвитку необхідно відзначити подальше створення трансдермальних систем, що містять МЛЗ, які можуть бути більш ефективними і стати конкурентами багатьох інших способів введення ліків. Нині також розробляються нові склади і технології мазей для лікування та профілактики вірусних інфекцій, пухлин, захворювань серцево-судинної системи, ЦНС тощо.

11.7. ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ ПЛАСТИРІВ

Пластирі (*Emplastra*) — лікарська форма для зовнішнього застосування, здатна прилипати до шкіри. Вони діють на шкіру, підшкірні тканини і в деяких випадках впливають на організм у цілому.

Державна фармакопея України розрізняє пластирі медичні та пластирі трансдермальні і дає їм такі визначення:

□ **медичні пластирі** — еластичні ЛЗ, які містять одну або більше діючих речовин. Вони призначені для застосування на шкірі і розроблені для утримання ЛР або інших речовин у тісному контакті зі шкірою так, щоб вони могли вільно адсорбуватися чи діяти як захисні або кератолітичні засоби. Пластирі мають щільно прилипати до шкіри при м'якому натисненні і зніматися без помітних ушкоджень шкіри або відшарування препарату від підкладки;

□ *трансдермальні пластирі* — еластичні ЛЗ різного розміру, які містять одну або більше діючих речовин. Вони призначені для перенесення ЛР через шкірний бар'єр у системний кровотік при аплікації на неушкоджену шкіру. Вони забезпечують довге і безперервне надходження ліків без коливань концентрації і пов'язаних з цим несприятливих реакцій.

Пластирі можуть мати вигляд твердої маси при кімнатній температурі. При температурі тіла вони розм'якшуються, а при температурі 65—100 °С плавляться і утворюють густі рідини. За цих умов їх можна сплавляти з різними лікарськими та допоміжними речовинами і змішувати з порошкоподібними матеріалами. Крім того, пластирі можуть випускатися у вигляді рідин, які фасують у скляні флакони, алюмінієві туби, аерозольні балони. Нині номенклатура пластирів і їх призначення відрізняються великим різноманіттям.

Залежно від медичного призначення шкірні пластирі поділяють на епідерматичні, ендерматичні і діадерматичні.

Епідерматичні пластирі застосовують для оберігання шкіри від шкідливих впливів, для закриття дефектів шкіри, для зближення країв ран і фіксування пов'язок на поверхні шкіри.

Ендерматичні пластирі містять ЛР, що поверхнево впливають на хвору шкіру.

Діадерматичні пластирі містять АФІ, що проникають крізь шкіру і впливають на глибоко залеглі тканини або чинять загальну дію на організм.

Епідерматичні пластирі повинні мати добру липкість, щільно приставати до шкіри і не подразнювати її. Вони можуть не містити ЛР, виступаючи як перев'язувальний матеріал. Унаслідок «парникового» ефекту епідерматичні пластирі сприяють розм'якшенню шкіри, посилюють процеси кровообігу і розсмоктування. Ендерматичні і діадерматичні пластирі є більш м'якими за консистенцією, тому що мають забезпечувати максимальне вивільнення ЛР і їх проникнення на різну глибину тканини або надання резорбтивної дії.

Пластирі можуть випускатися у вигляді *пластичної маси на підкладці*, яка ще називається опорним покриттям (з полотна, коленкору, папіра, полімерних матеріалів тощо); *твердих пластирних мас* (циліндрів, брусків, плиток, паличок); *рідких розчинів* (шкірних клеїв).

До складу пластирної маси входять лікарські речовини та основа. Як лікарські речовини використовують антибіотики, сірку, кислоту саліцилову, екстракти, настойки та ін.

Шкірні пластирі складаються з липкої основи, яка може бути забарвлена і містить одну або більше ДР, нанесених однорідним шаром на відповідну підкладку, виготовлену з натуральних або синтетичних матеріалів. Липкий шар має бути покритий відповідним захисним шаром, який видаляють перед аплікацією пластиру на шкіру. При видаленні захисного шару препарат не повинен відшаровуватися від підкладки.

Пластирі трансдермальні зазвичай складаються з опорного шару — носія ЛЗ, який містить діючу речовину (речовини). Пластирі з боку поверхні вивільнення АФІ покриті захисною плівкою, яку видаляють перед аплікацією на шкіру. Пластирі містять такі допоміжні речовини, як стабілізатори, розчинники і речовини, що модифікують швидкість вивільнення або збільшують трансдермальну абсорбцію. Це можуть бути одно- або багатошарові тверді або м'які матриці, і в цьому випадку склад і структура матриці визначають криву дифузії діючих речовин на шкіру. Матриця може містити липкі, чутливі до тиску речовини, що забезпечують прилипання до шкіри. Лікарський засіб може існувати як м'який резервуар, одна сторона якого являє собою мембрану, що контролює вивільнення і дифузію ЛР із системи пластиру. Чутливі до тиску липкі речовини в цьому випадку можуть бути нанесені на деякі або всі частини мембрани або біля краю мембрани на підкладку. До чистої, сухої непошкодженої шкіри трансдермальний пластир щільно приліплюється легким натисканням руки або пальців. Зазвичай захисна плівка складається з шару синтетичного або металевих матеріалу.

Пластирні основи можуть містити натуральні (каніфоль) і синтетичні смоли, віск, парафін, церезин, вазелін, ланолін, свинцеві солі вищих жирних кислот (свинцеве мило), жири, каучук, нітроцелюлозу, кополімери вінілпіролідону з вінілацетатом, поліметакрилат і акрилати, леткі розчинники (етер, бензин, етанол). До її складу входять пластифікатори (лінетол, олії рослинні, дибутилфталат, спирт цетиловий тощо), антиоксиданти, наповнювачі тощо.

Залежно від складу пластирі класифікують на *свинцеві* (свинцево-смоляні і свинцево-воскові); *смоляно-воскові*; *каучукові*; *рідкі* (шкірні клеї).

11.8. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПЛАСТИРІВ

У процесі виготовлення пластирів речовини, які входять до складу, зазвичай розплавляють, потім змішують і фільтрують. Пластирна маса може бути сплавами, розчинами, суспензіями, емульсіями або комбінованими системами. Нерозчинні речовини спочатку подрібнюють у порошок. Додають їх, як і леткі речовини, до розплавленої, фільтрованої і напівохолодженої маси при безперервному перемішуванні. Однорідну суміш виливають у відповідні форми, намазують на підкладку (товщина шару не має перевищувати 1 мм) або розливають у флакони чи аерозольні балони. Відмінність технології пластирів залежить від того, до якої групи вони належать.

Пластирі свинцеві. У хімічному відношенні це суміш свинцевих солей вищих жирних кислот із залишком жирів, що не розклалися. За основу промислового способу виробництва свинцевих пластирів узяті реакція омилення жирів свинець оксидом у присутності води при температурі кипіння маси. Пластирі свинцеві містять у своєму складі свинцеві мила,

які сплавляються зі смолами, воском, різними ЛР. Для їх приготування використовують емальовані котли або котли з нержавіючої сталі, які забезпечені оболонкою і мішалкою.

До цієї групи входять **простий свинцевий пластир** (*Emplastrum Plumbi Simplex*), який застосовують самостійно або використовують як основу для приготування **свинцево-смоляних** (пластир свинцевий складний) і **свинцево-воскових** (пластир епіліновий 4 %-вий, «Уреапласт» тощо) пластирів.

Пластирі смоляно-воскові. Основами смоляно-воскових пластирів є сплави смол і воску. До складу можуть уходити також жири та вуглеводи. Представником цього виду пластирів є мозольний пластир.

Мозольний пластир (*Emplastrum ad clavos pedum*) має в своєму складі: кислоти саліцилової — 20 частин; каніфолі — 27 частин; парафіну — 26 частин; петролатуму — 27 частин. Являє собою однорідну м'яку липку, але не в'язку масу жовтого або темно-жовтого кольору. Температура плавлення — не вище 60 °С. Розплавлений пластир має характерний запах каніфолі. Застосовується як засіб для видалення мозолів (кератолічний засіб).

Каучукові пластирі. Каучукові або гумові пластирі вперше були запропоновані в 1888 році і являють собою суміш каучуку зі смолами, лікарськими і допоміжними речовинами. Вони набули широкого розповсюдження завдяки багатьом перевагам порівняно з іншими пластирами. Каучукові пластирі тривалий час зберігають свою клейкість; до них можна додавати в значній кількості ЛР, не змінюючи їх консистенцію; вони нешкідливі для людського організму, не вступають у взаємодію з АФІ і зручні в застосуванні. До каучукових пластирів належать лейкопластир, лейкопластир бактерицидний, мозольний «Саліпод», перцевий, кровоспинний «Феракрил», гірчичники.

Лейкопластир (*Leucoplastrum*) має такий склад: каучуку натурального — 25,7 частини; каніфолі — 20,35 частини; цинк оксиду — 32 частини; ланоліну безводного — 9,9 частини; парафіну рідкого — 11,3 частини; неозону Д — 0,75 частини.

Усі вихідні речовини мають бути вільні від води. Залишкова волога в матеріалах не повинна перевищувати 0,5 %, тому що пластир спочатку буде липким і марким, а потім буде відставати від тканини, кришитися. Каніфоль надає пластирній масі більшу липкість і містить смоляні кислоти, які виявляють подразнювальну дію на шкіру. Для нейтралізації цих кислот у масу вводять цинк оксид, у результаті чого утворюються резинати. Цинк оксид чинить підсушувальну дію, тим самим запобігає зайвій маркості пластиру. Ланолін і вазелінове масло виконують роль пластифікаторів. Для усунення процесу «старіння» у масу вводять антистарителі — речовини, що уповільнюють окиснення каучуку. Це неозон Д (феніл-β-нафтиламін), параоксидефініламін, еджрайт (альдоль-α-нафтиламін). Як розчинник застосовують бензин.

Технологія приготування. Лейкопластирі отримують шляхом простого тривалого змішування (упродовж 6 год) окремо приготовлених:

- гумового клею (розчину каніфолі та каучуку в бензині);
- пасти антистарителів (гомогенізованої суміші ланоліну з антистарителем);
- цинкової основи (гомогенізованої суміші ланоліну, воску та цинк оксиду).

Приготовлена пластирна маса наноситься на рухому стрічку підкладки за допомогою клеєпромазувальної (шпредінг) машини (рис. 11.5). Підкладку намотують на валик 3. Кінець стрічки протягують через верхню сушильну камеру з порожнистими плитами 1, які нагріваються паром, повертають назад через нижню камеру охолодження і закріплюють на приймальному валику 2. На заправлену стрічку опускають ніж 5, установлюючи зазор 0,35—0,40 мм. На тканину перед ножом наносять пластирну масу з бункера. При русі стрічки ніж рівномірно розподіляє лейкомасу по всій ширині тканини. Швидкість руху стрічки 7,5—8,5 м/хв.

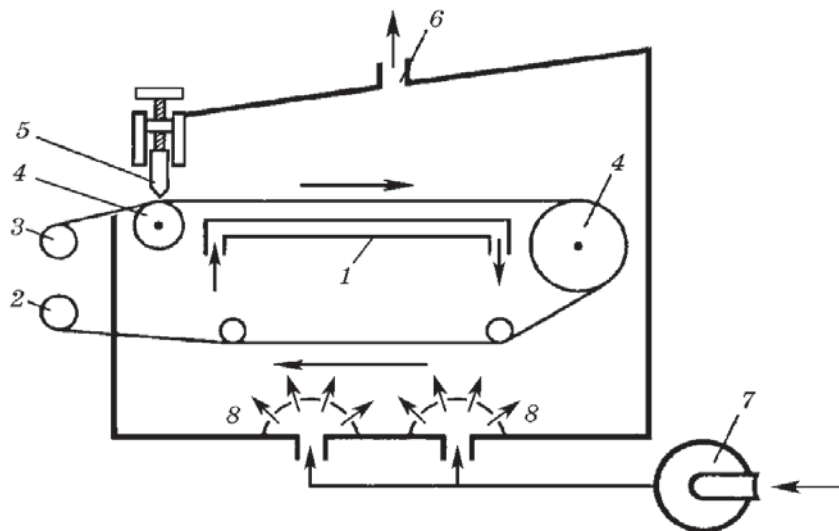


Рис. 11.5. Принцип роботи клеєпромазувальної машини

При проходженні стрічки над нагрітою плитою (температура 100—105 °С) з нанесеного шару лейкомаси випаровується бензин, пари його відсмоктуються через трубу 6. Для більш повного випаровування бензину назустріч руху стрічки подають під тиском гаряче повітря. Далі стрічка через ведучий вал 4 проходить над струменем холодного повітря (4—16 °С), що подається через отвір 8 вентилятором 7, після чого намотується на приймальний валик. По закінченні приймання стрічки на валик 2 машину виключають, а валики міняють місцями, повторюючи знову процес нанесення лейкомаси на тканину. Необхідний шар пластирної маси досягається в результаті 5—6 намазувань. Стрічки з валика перемотують за допомогою розмотувальної машини на картонні шпулі в рулони довжиною 1 і 5,2 м. Далі рулони розрізають на катушки різних розмірів. Лейко-пластир може випускатися в дрібній розфасовці у вигляді смуг розміром 4×10 см і 6×10 см на штапельному полотні, покритому захисним шаром целофану, по 10 штук у пакеті.

Відсмоктані пари бензину пропускають через адсорбер, де вони поглинаються, а потім десорбуються. Регенований бензин знову вводять у виробництво.

У готовому пластирі контролюють: рівномірність намазаного шару (на 1 м^2 пластиру має бути не менше 120 г лейкомаси); відривна клейкість (не менше 100 г/см^2); кислотне число (32—37); кількість цинк оксиду (29—34 %).

Лейкопластир може служити основою для нанесення лікарських речовин. Таким є, зокрема, **лейкопластир бактерицидний** (*Emplastrum adhaesivum bactericidum*), який складається з марлевої прокладки, просоченої розчином антисептика (фурациліну — 0,02 %; синтоміцину — 0,08 %; брильянтового зеленого — 0,01 % у 40 %-вому спирті етиловому), і має фіксуючу лейкопластирну стрічку. Зверху пластир покривається захисним шаром з різних матеріалів. Пластир випускається різних розмірів.

Перцевий пластир (*Emplastrum capsici*). Являє собою однорідну липку масу жовто-бурого кольору, своєрідного запаху, нанесену на тканину розміром 12×18 , 10×18 , $8 \times 18 \text{ см}$, а в пакет укладається по дві пари пластирів, перекладених захисним шаром целофану. Застосовується як знеболювальний засіб при подагрі, артриті, радикуліті, люмбаго і як відволікальний засіб при простудних захворюваннях.

Для нанесення на підкладку пластирної маси та її сушіння застосовують установку УСПЛ-1. В основу руху стрічки в сушильній камері покладена завиткоподібна траєкторія. Сушарка компактна, невеликих розмірів і в технологічному циклі має три зони. У перших двох зонах використовується нагріте повітря ($35\text{—}40^\circ\text{C}$ і $65\text{—}75^\circ\text{C}$ відповідно, швидкість руху полотна — $0,8\text{—}1 \text{ м/с}$). У третій зоні пластир охолоджується. Загальна тривалість висушування пластирної маси — 50 хв.

Ще більш перспективна камерно-петльова сушильна установка (рис. 11.6), яка дозволяє використовувати будь-які підкладкові матеріали (папір, неткані матеріали). Стрічка з пластирною масою 3 рухається і за допомогою опорних роликів 4 проходить сушильні блоки 1, де обігрівается нагрітим повітрям через газорозподільні касети 2. Пароповітряна суміш надходить в адсорбер для регенерації бензину.

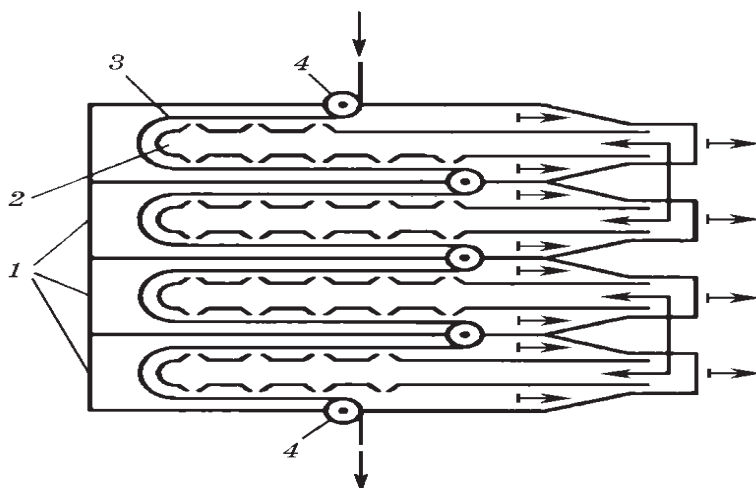


Рис. 11.6. Принцип роботи камерно-петльової сушильної установки

В останній час каучуковий клей замінили на акрилатний. Нова технологія дозволяє успішно конкурувати нашої продукції з імпортними пластирами. *Основні переваги* нових пластирів: гіпоалергенний клейовий шар не викликає подразнення; надійна фіксація на поверхні тіла та ізоляція рани; безболісне видалення; повітропроникність; водостійкість; тілесний колір менш помітний на шкірі. Вони випускаються на чотирьох різних видах основ-підкладок: *нетканому полотні, водостійкій плівці, еластичній віскозі та «фібрелі»* різних розмірів і форми.

Дослідники Гарвардської медичної школи створили полімер під назвою PGSA — еластичний матеріал, здатний розсмоктуватися протягом кількох днів або тижнів. З полімеру вчені отримали тканину, поверхня якої покрита мікроскопічними ворсинками — близько мільйона на 1 мм^2 (таких як і в ящірки гекон, здатної переміщатися по стінах завдяки найдрібнішим ворсинкам на її лапках). Під дією сил Ван-дер-Ваальса лапки гекона можуть приклеюватися практично до будь-якої поверхні, ворсинки значно збільшують площу поверхні, роблячи матеріал клейким. Щоб пластир міг приклеюватися на вологі поверхні, його покривають тонким шаром полісахариду декстрану. Новий матеріал не токсичний і не викликає запалення. У майбутньому він може бути використаний при операціях на серці, сечовому міхурі, легенях, шлунку, а також застосовуватися для заклеювання ран.

11.9. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ГІРЧИЧНИКІВ

Гірчичники (*Sinapismata*) являють собою різновид каучукових пластирів і випускаються у вигляді прямокутних аркушів паперу розміром $8 \times 12,5\text{ см}$, покритих порошком знежиреного насіння гірчиці товщиною $0,3\text{—}0,55\text{ мм}$.

До складу гірчичників входять: порошок гірчичний — 98 частин; каучук натуральний до отримання маси — 100 частин; бензин авіаційний марки Б-70 — 100 частин; папір. Застосовуються як відволікальний проти-запальний засіб. Зовнішній вигляд гірчичників показаний на рис.11.7.



Рис.11.7. Зовнішній вигляд гірчичників

Сировиною для отримання порошку гірчиці служить знежирене насіння сарептської (*Semina sinapis juncea*) і чорної (*Semina sinapis nigrae*) гірчиці, яке містить глікозид синігрин, що розщеплюється під дією ферменту мірозину на глюкозу, калій гідросульфат та етерну гірничну олію (алілізотіоціанат). Етерна олія спричиняє сильне подразнення і гіперемію шкіри. Насіння після обривування (видалення) оболонки піддають подрібнюванню до середньої дрібності і з нього в гідравлічних пресах вичавлюють жирну олію. Залишки жирної олії з макухи екстрагують в апаратах типу «Сокслет». Присутність жирної олії негативно позначається на якості гірчичників — уповільнюється терапевтичний ефект і знижується їх стійкість при зберіганні (порошок гірчиці гіркне і відшаровується від паперу).

Технологія виготовлення гірчичників складається з таких стадій: приготування каучукового клею, гірничної маси; процесів намазування, сушіння та різання рулонів на окремі гірчичники; стандартизації готової продукції.

Для **приготування каучукового клею** в клеємішалку поміщають розпарений протягом 24—36 год і розрізаний на шматочки каучук, додають бензин і включають лопатеву мішалку на 30—40 хв. Потім масу фільтрують. Отриманий клей (1,35—2 %-вий розчин каучуку в бензині) являє собою густу малорухливу масу, що легко перетворюється в желеподібну масу в міру випаровування бензину.

Приготування гірничної маси. Гірнична маса являє собою суміш гумового клею та гірничного порошку в співвідношенні 1:1—1,1:1. Вміст ефірної олії в макусі має бути не менше 1,11 %. Гумовий клей поміщають в масомішалку, додають просіяний від великих частинок і сторонніх домішок гірничний порошок і перемішують до отримання однорідної маси. Готову гірничну масу насосом подають на вузол для намазування.

Процеси намазування, сушіння та різання виконуються на установці безперервної дії. Папір, згорнутий у рулон, проходить через зазор між плитою столу і ванною. Проходячи під ванною, папір зверху покривається шаром гірничної маси товщиною 0,3—0,5 мм, потім надходить у сушильну камеру (час сушіння 45 хв, температура повітря 80 °C). Утворена в камері пароповітряна суміш із бензином поступово відсмоктується і подається на рекуперацію бензину. Висушену стрічку розрізають на листорізальній машині на окремі гірчичники, некондиційні відбраковують.

Є ще один спосіб виготовлення гірчичників, при якому паперову стрічку спочатку змащують розчином каучукового клею, а потім на неї просівають порошок гірчиці, що покриває тонким рівним шаром свіжонамазану клейку поверхню. Згодом папір пропускають між вальцями, які ущільнюють шар гірчиці, і сушать.

Наступна операція — **різання рулону на окремі гірчичники** заданих розмірів і бракування некондиційних гірчичників.

Гірчичники фасують у пакети по 10 штук. Кожен десятий гірчичник має на задній стороні напис про спосіб застосування. Пакети укладаються в пачки по 600 штук і зберігають у сухому місці, тому що в присутності вологи відбувається гідроліз синігріну і гірчичники втрачають активність. Термін зберігання гірчичників — 8 міс.

Стандартизація готової продукції проводиться за кількісним вмістом алілізотіюанату, якого в гірчичниках (100 см²) має бути не менше 0,0119 г. Гірчичник, опущений у воду на 5—10 с при температурі 37 °С і прикладений щільно до шкіри руки, повинен викликати сильне печіння і почервоніння шкіри не пізніше ніж через 5 хв.

Нині випускають також гірчичник-пакет, який являє собою термозварений пакет з пористого паперу, що не розмокає, з двох або одного боку і комбінованого матеріалу на паперовій основі з іншого боку. Гірчичник-пакет випускається розміром 11×10 см і розділений на чотири рівних пакетики. Кожен пакетик рівномірно наповнений гірчичною сумішшю. Загальний вигляд гірчичного пакета показаний на рис. 11.8.



Рис. 11.8. Загальний вигляд гірчичного пакета

Гірчичник-пакет — місцевоподразнювальний засіб, дія якого зумовлена рефлекторними реакціями, що виникають у зв'язку з подразненням нервових закінчень шкіри. Також гірчичники застосовують для стимуляції місцевого кровообігу. Зручна форма випуску оберігає шкіру від прямого контакту з гірчичним порошком, тому немає необхідності обмивати тіло після застосування гірчичників-пакетів. Гірчичник-пакет дозволяє одному хворому використовувати його багаторазово.

Український ринок гірчичників представлений в основному продукцією Донецької фармацевтичної компанії «Сарепта». Свою продукцію ця компанія представляє кількома видами гірчичників: *гірчичник-пакет традиційний, активований, перцевий* тощо.

11.10. РІДКІ ПЛАСТИРИ

Рідкі пластири (*Emplastra liquida*), або **шкірні клеї** — це в'язкі рідини, що залишають на шкірі після випаровування легколеткого розчинника еластичну липку міцну плівку. Вони частіше застосовуються як епідерматичні та ендерматичні пластири. У них пластирна плівка утворюється (за

рахунок плівкоутворення) при висиханні розчинів каніфолі, нітроклітковини (у формі колодію), перхлорвінілової і формальдегідної смол в органічних розчинниках (етер, етанол, ацетон, рідше хлороформ, диметилформамід). Для додання плівці більшої еластичності до складу клеїв вводять олії рослинні, лінетол, дибутилфталат, триацетин, спирт цетиловий. Рідкі пластирі випускають у флаконах і в аерозольному пакуванні. Останні широко використовуються як стерильний перев'язувальний матеріал при стаціонарному та амбулаторному лікуванні в гінекології, дерматології та хірургії.

Клеї умовно поділяються на *колодієві*, до яких відносяться колодій, колодій еластичний, мозольна рідина, рідина Новікова, колапласт і мікропласт, і *смоляні* — клеол, фурапласт, клей БФ-6, церигель.

Мозольна рідина (*Liquor ad clavos*) містить у своєму складі кислоту саліцилову — 1 частину; етанол 96 %-вий — 1 частину; колодій — 8 частин; брильянтовий зелений — 0,01 частини.

Рідина Новікова (*Liquor Novicovi*) має такий склад: таніну — 2 частини; брильянтового зеленого і етанолу 96 %-вого — по 0,2 частини; олії рицинової — 0,5 частини; колодію — 20 частин. Застосовується для обробки саден і тріщин.

Клеол (*Cleolum*) складається з каніфолі — 45 частин; спирту етилового 95 %-вого — 37 частин; етеру медичного — 17 частин; олії соняшникової — 1 частини. Клеол являє собою прозору клейку густувату рідину жовтувато- або червонувато-бурого кольору із запахом етеру, слабкокислої реакції. Застосовується для фіксації хірургічних пов'язок на поверхні шкіри.

Фурапласт (з *перхлоровінілом*) (*Furaplastum cum Perchlorvinilo*) містить фурацилін — 0,25 частини, смолу перхлоровінілову — 100 частин (плівкоутворювач), диметилфталат — 25 частин (пластифікатор), ацетон — 400 частин, хлороформ — 475 частин. Являє собою рідину світло-жовтого кольору сиропоподібної консистенції з запахом хлороформу. Випускається в склянках з темного скла по 50 мл. Застосовується для обробки дрібних травм шкіри з утворенням еластичної плівки, стійкої до дії води.

Клей БФ-6 — 20 %-вий етанольний розчин синтетичної формальдегідної смоли з групи резолів. Як пластифікатор містить полівінілбутираль (бутвар). Випускається у флаконах по 10 і 20 мл. Застосовується для обробки саден і тріщин, фіксації пов'язок.

11.11. ПЛІВКИ І ГУБКИ

У сучасній медицині використовується група препаратів, які можна умовно віднести до пластирів, — це гемостатичні і ранозагоювальні препарати, виготовлені з тканин тварин у вигляді плівок і губок.

Плівка фібринна ізогенна (*Membranula fibrinosa isogena*) — це фібрин, отриманий з фібриногену плазми крові людини і просочений роз-

чином гліцерину. Надає гемостатичну дію, сприяє регенерації тканин і загоєнню ран. Плівка, залишена в організмі, розсмоктується. Випускається у вигляді плівки в стерильних скляних пробірках.

Губка фібринна ізогенна (*Spongia fibrinosa isogena*) — пористий фібрин, отриманий із плазми крові людини. За зовнішнім виглядом являє собою суху пористу пластину білого або кремового кольору розміром 2×2×1 або 6×2×1 см. Застосовується місцево для гемостазу при травмах і операційних кровотечах. Розсмоктується в ранах. Випускається в стерильних скляних флаконах.

Губка гемостатична колагенова (*Spongia haemostatica collagenica*) готується з 2 %-вого розчину колагену з додаванням фурациліну і кислоти борної. Суха пориста маса жовтого кольору у формі пластин, м'якої еластичної консистенції, добре вбирає рідину. Виявляє гемостатичну і антисептичну дію, стимулює регенерацію тканин. Випускається у вигляді пластин розміром 5×5 або 10×10 см, упакованих у пакети з поліетилену.

Плівка «Облекол» (*Membranula "Oblecolum"*) являє собою пластину з колагену з додаванням олії обліпіхи (1:100). Застосовують зовнішньо для лікування ран. Випускають пластини розміром 5×5 або 10×10 см у поліетиленових пакетах.

Губка желатинова (*Spongia gelatinosa*) виготовлена зі спеціально обробленого желатину харчового. Являє собою суху пористу масу білого кольору. Виявляє гемостатичну дію. Випускається в розфасовці по 0,6 г.

Губка антисептична з канаміцином (*Spongia antiseptica cum Kanamycino*) — суха пориста маса жовтуватого кольору. Містить желатин з додаванням канаміцин сульфату, фурациліну, кальцій хлориду. Виявляє гемостатичну і протимікробну дію. Випускається у вигляді шматків масою 0,5—0,7 г у прозорому папері і полівінілхлоридних пакетах; по 10 губок у пакуванні.

11.12. НАПРЯМИ ВДОСКОНАЛЕННЯ ПЛАСТИРІВ

Загально відомо, що один з перспективних шляхів введення ЛЗ — черезшкірний, або перкутанний, тобто застосування ліків через неушкоджену шкіру. Однак донедавна перкутанний шлях введення використовувався практично тільки для локальної (місцевої) дії на патологічний процес, але завдяки застосуванню прискорювачів усмоктування цей спосіб введення ліків в організм набув великої значимості. Нині випускають низку лікарських препаратів деяких гормонів, вітамінів, ферментів, антибіотиків для перкутанного призначення. На сьогодні найбільш перспективними є ранозагоювальні пластирі місцевої дії, що містять біорозчинні БАР, виділені з сировини тваринного походження на основі природних полімерів — колагену, еластину, хітину тощо. Заслужують також уваги пластирі, в яких поєднується дія АФІ з впливом магнітного поля, які ефективні при лікуванні міозиту, невралгії та ін.

Перспективним напрямом подальшого розвитку та вдосконалення пластирів також є розробка *трансдермальних терапевтичних систем (ТТС)*, які здійснюють черезшкірний пролонгований транспорт ЛР для системної дії на організм. Питання їх створення та виробництва викладені в главі 16.

Лікарські засоби для ректального і вагінального застосування

Лікарські засоби для ректального застосування (ректальні ЛЗ) призначені для введення в пряму кишку з метою отримання системної або місцевої дії. Вони можуть також використовуватися з діагностичною метою. Лікарські засоби для ректального застосування класифікують:

- на ректальні супозиторії;
- ректальні капсули;
- ректальні розчини, емульсії та суспензії;
- порошки і таблетки для приготування ректальних розчинів або суспензій;
- м'які лікарські засоби для ректального застосування;
- ректальні піни;
- ректальні тампони.

Лікарські засоби для вагінального застосування (вагінальні ЛЗ) можуть бути рідкими, м'якими або твердими, які призначені для застосування в піхву з метою забезпечення місцевої дії. Вони містять одну або більше діючих речовин у відповідній основі. Лікарські засоби для вагінального застосування класифіковані в ДФУ як:

- песарії;
- вагінальні таблетки;
- вагінальні капсули;
- вагінальні розчини, емульсії та суспензії;
- таблетки для приготування вагінальних розчинів і суспензій;
- м'які лікарські засоби для вагінального застосування;
- вагінальні піни;
- вагінальні медичні тампони.

Найбільш популярною ЛФ, яка застосовується в проктології і гінекології, вважають супозиторії (від лат. *Suppositoria* — підставляти, підкладати). Ця лікарська форма відома людству не одне тисячоліття. З пам'яток, що дійшли до нас, відомо, що мешканці Месопотамії та Єгипту лікувались супозиторіями, які складались з рослинних олій і тваринних жирів, меду, ладану, соків рослин, смол тощо. Ці речовини використовувалися як основи приблизно до XVIII століття, потім до кінця другого десятиліття XX століття як супозиторна основа використовувалося лише масло какао. Нині впроваджено велику кількість супозиторних основ, які замінили попередню і мають незаперечні переваги перед маслом какао.

12.1. ХАРАКТЕРИСТИКА І ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ

Супозиторії — дозовані ЛФ, тверді при кімнатній температурі, але такі, що розплавляються або розчиняються при температурі тіла. ДФУ дає їм таке визначення: супозиторії — тверді однодозові лікарські засоби, форма, об'єм і консистенція яких повинні відповідати застосуванню. Вони можуть містити одну або більше АФІ, диспергованих або розчинених у

відповідній основі, яка може розчинятися або диспергувати у воді чи плавитися при температурі тіла.

До складу супозиторіїв, якщо необхідно, можуть входити допоміжні речовини, такі як розріджувачі, адсорбенти, поверхнево-активні і змащувальні речовини, антимікробні консерванти, а також барвники, дозволені до медичного застосування.

Термін «супозиторії» об'єднує групу ЛФ, призначених для введення в порожнини тіла. Розрізняють супозиторії ректальні (свічки), вагінальні і палички.

Ректальні супозиторії (*Suppositoria rectalia*) призначені для введення в пряму кишку (рис. 12.1, а). Вони можуть мати форму конуса, циліндра з загостреним кінцем, торпеди або сигари з максимальним діаметром 1,5 см. Маса одного супозиторія має бути в межах від 1 до 4 г. Довжина свічок 2,5—4 см при ширині не більше 1,5 см. Маса супозиторія для дітей повинна бути від 0,5 до 1,5 г.

Вагінальні супозиторії (*Suppositoria vaginalia*) використовують для введення в піхву (рис. 12.1, б). Супозиторії, що застосовуються в гінекології, прийнято називати *песаріями*. Це тверді однодозові лікарські засоби. Вони можуть бути сферичними (кульки — *globuli*), яйцеподібними (овулі — *ovuli*) або мати форму язика — плоского тіла з заокругленим кінцем (песарії — *pessaria*), а за об'ємом і консистенцією мають відповідати вагінальному застосуванню. Такі ЛЗ містять одну або кілька діючих речовин, диспергованих або розчинених у відповідній основі. Маса одного вагінального супозиторія коливається в межах від 1,5 до 6 г.

Палички (*Styli*) призначені для введення в сечовипускальний канал, канал шийки матки, норицеві та ранові ходи, слуховий отвір (рис. 12.1, в). Вони мають форму циліндрів із загостреним кінцем товщиною 2—5 мм і довжиною до 10 см, які повинні розчинятися або плавитися при температурі тіла. Уретральні палички і палички для введення в рани мають бути стерильними.

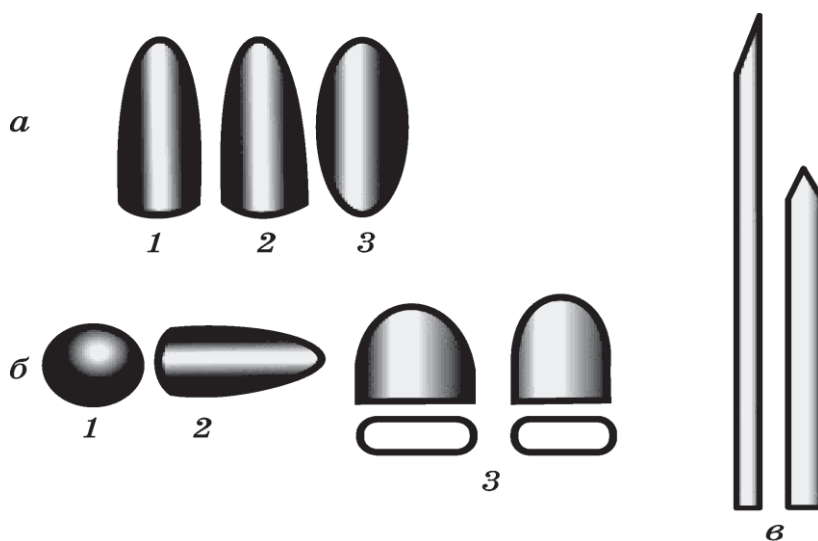


Рис. 12.1. Різновиди форм супозиторіїв:

а — ректальні: 1 — циліндр с загостреним кінцем; 2 — у формі конуса;
3 — у формі торпеди; б — вагінальні: 1 — кульки; 2 — овулі;
3 — песарії; в — палички

Загальна властивість супозиторіїв — їхня здатність при кімнатній температурі перебувати в стані твердих тіл, а при температурі тіла перетворюватися на рідину. Ця властивість має важливе значення при медичному застосуванні цих ЛФ. Твердість супозиторіїв дає можливість подолати рефлекторний опір м'язів і тканин, а рідка консистенція в порожнинах тіла — рівномірно розподілити по слизовій оболонці лікарські речовини, які можуть чинити на організм як *місцеву* (локальну), так і *резорбтивну* (системну) дію.

В останні роки в Україні збільшився промисловий випуск цих лікарських форм, що зумовлено значними перевагами їх порівняно з іншими.

Супозиторії можна застосовувати у випадках швидкої невідкладної допомоги, тому що їх фармакологічний ефект виявляється значно швидше, ніж у пероральних ЛФ. Це пов'язано зі швидкою всмоктуваністю ліків у товстому кишечнику і потраплянням їх у кров через гемороїдальні вени, мінаючи печінку. За тривалістю дії супозиторії наближаються до ін'єкційних препаратів, але їх введення не порушує цілісності шкірного покриву. Крім того, ректальне застосування ліків дуже часто дає можливість знизити одноразову дозу за рахунок пролонгованого вивільнення їх із супозиторіїв. Багато ліків при пероральному введенні інактивуються ферментами травних соків, можуть травмувати ШКТ і печінку — цих недоліків позбавлені ректальні ЛФ.

У вигляді супозиторіїв призначають лікарські речовини з різноманітними фармакологічними та фізико-хімічними властивостями, але найчастіше — спазмолітики, серцеві глікозиди, сечогінні, антипіретики, анальгетики, алкалоїди, барбітурати, антибіотики, гормони, вітаміни. Особливо швидко зростає кількість дитячих супозиторіїв.

12.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВ І ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

З фізико-хімічної точки зору супозиторії розглядають як дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища, представленого основою, і дисперсної фази, у ролі якої виступають ЛР. Залежно від їх властивостей супозиторії можуть створювати різні дисперсні системи. Гомогенні системи утворюються в тих випадках, коли АФІ розчиняються в основі або сплавляються з нею. Гетерогенні системи утворюються у випадках, коли лікарські речовини вводяться в основу за типом емульсії або суспензії.

У структурі супозиторіїв розрізняють основні (лікарські речовини) і допоміжні (носії або основа) компоненти.

До супозиторних основ висувається низка вимог:

- ✦ вони мають зберігати достатню твердість при кімнатній температурі;
- ✦ температура плавлення або розчинення має бути близькою до температури людського тіла;
- ✦ не повинні подразнювати слизову оболонку прямої кишки або спричиняти інші небажані дії, тобто мають бути фізіологічно індиферентними;

- ✦ не повинні перешкоджати вивільненню і терапевтичній дії ЛР;
- ✦ не повинні взаємодіяти з АФІ, що вводяться в супозиторну масу.

Із зазначеними загальними вимогами тісно пов'язані і технологічні вимоги до основ. До них належать: хімічна та фізична стабільність основи в процесі виготовлення і зберігання супозиторіїв; здатність легко формуватися і зберігати необхідну твердість при введенні; спроможність емульгувати необхідну кількість розчинів; мати певну пластичність, в'язкість, час повної деформації, тобто певні структурно-механічні властивості.

Ці вимоги задовольняють застосовувані у фармацевтичній галузі різних країн *ліпофільні, гідрофільні основи* та їхні суміші.

Ліпофільні основи. Фармакопеї багатьох країн світу рекомендують використовувати як супозиторні основи масло какао, сплави його з парафіном і гідрогенізованими жирами, рослинні і тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів з воском, твердим парафіном.

Масло какао, як фармакопейна основа, складається із суміші тригліцеридів: тристеарину, трипальметину, триолеїну, трилаурину, триарахіну. Склад масла какао пояснює поліморфні модифікації цієї основи з різними фізичними властивостями.

Плавлення цієї основи вище 36 °С і подальше охолодження в різних умовах, а також зберігання при температурі вище 10 °С призводить до переходу масла какао в модифікацію з низькою точкою плавлення (23—24 °С) і низькою температурою застигання (17—18 °С), що викликає труднощі при формуванні супозиторіїв. Також масло какао погано емульгує водні розчини, схильне до згіркнення через великий вміст кислоти олеїнової (близько 30 %) і може містити життєздатні мікроорганізми. Для поліпшення структурно-механічних властивостей і здатності до вивільнення ЛР до цієї основи додають різні допоміжні речовини: лецитин, білий віск, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, аеросил, пальмову олію. Приблизно такі ж властивості, як і масло какао, мають олії лавра черешкового і коріандру.

Гідрогенізовані жири дозволяють створювати супозиторні основи, позбавлені вад масла какао. Зараз широко використовуються сплави гідрогенізованих жирів з жироподібними речовинами, емульгаторами або вуглеводневими продуктами. У промисловому виробництві супозиторіїв використовується основа, до складу якої входить 30 % масла какао, 49—60 % гідрованої соняшникової олії і 10—21% парафіну; ланолева основа, що складається з 60—80 % ланолі (суміш естерів фталієвої кислоти і високомолекулярних спиртів), 10—20 % кулінарного жиру і 10—20 % парафіну.

Певний інтерес для промислового випуску супозиторіїв становить твердий кондитерський жир на пальмоядровій основі і на основі пластифікованого саломасу. Ці жири мають дрібнозернисту кристалічну структуру, плавляться у вузькому температурному інтервалі без помітних

фазових перетворень, що вигідно відрізняє їх від масла какао та низки інших супозиторних основ.

Для підвищення температури плавлення сплавів використовуються віск, парафін, озокерит і спермацет. Ланолін, лецитин, холестерин уводять для кращого емульгування рідин. Жирні та жироподібні основи залежно від складу мають різну в'язкість і пластичність, і від цього залежить вибір методу виготовлення супозиторних форм.

З відомих зарубіжних ліпофільних основ особливо цікаві основи, представлені торговими марками «Вітепсол», «Естаріnum», «Лазупол». Ці основи добре емульгують водні розчини ЛР, швидко тверднуть, мають температуру плавлення, близьку до температури тіла.

Вітепсол, або імхаузен (Німеччина), являє собою суміш тригліцеридів лауринової і стеаринової кислот, що містить добавки емульгатора моногліцеринового естеру лауринової кислоти. Температура плавлення 33,5—35,5 °С. Час повної деформації — у межах 15 хв. Випускається Вітепсол різних груп: Н, V, S, Е, що розрізняються інтервалом фізико-хімічних властивостей, в основному пов'язаних з температурою плавлення (розчинення) і застигання основи.

Естаріnum випускається у вигляді кількох модифікацій, що розрізняються фізико-хімічними характеристиками. У хімічному відношенні ця основа — суміші моно-, ди- і тригліцеридів насичених жирних кислот.

Лазупол складається з естерів кислоти фталієвої з вищими спиртами (наприклад, цетиловим і/або стеариловим). Випускається кілька модифікацій, що розрізняються температурою плавлення (34—37 °С), застигання і здатністю до емульгування водних розчинів.

Французькими виробниками на міжнародному ринку представлені основи під торговою маркою «Супоцирі», подібні до основ марок вітепсола, лазупола і естаріnumа.

Для гідрофобних основ характерні фармакологічна індиферентність, добре всмоктування, здатність змішуватися з багатьма лікарськими речовинами і легко їх вивільняти. Однак вони недостатньо стійкі, гіркнуть (гідрогенізовані жири більш стійкі), а продукти згіркнення жирів можуть взаємодіяти з ЛР, подразнювати слизові оболонки.

Гідрофільні основи. Сучасні гідрофільні основи представлені переважно **поліетиленгліколями** — конденсованими полімерами етиленоксиду і води. Вітчизняною промисловістю випускаються поліетиленгліколі, що розрізняються молекулярною масою: ПЕГ-400, ПЕГ-1500, ПЕГ-2000, ПЕГ-4000, ПЕГ-6000. За кордоном поліетиленгліколеві основи відомі під назвою «Карбовакс» (США), «Скурол» (Франція), «Постонал», «Супофарм» (Німеччина). Ця група основ здатна розчинятися в секретах слизових оболонок, повністю вивільняти ЛР, не подразнюючи слизову оболонку, має великий термін придатності, високу фізіологічну індиферентність, порівняно дешева.

ПЕГ-основи добре розчиняють багато АФІ, а також самі розчиняються у воді, забезпечуючи добрий контакт уведених до складу субстанцій зі

слизовими оболонками, що значно підвищує їх всмоктуваність. Вони легко вивільняють ЛР на відміну від гідрофобних основ, знижують стійкість мікрофлори до антисептиків. Такі основи можуть зберігатися тривалий час, не гіркнучи. Однак ці основи мають і негативні властивості: їх не можна поєднувати з багатьма речовинами, які мають гідроксильні та карбоксильні групи. Крім того, вони зневоднюють слизові оболонки, спричиняючи дискомфорт.

Желатиново-гліцеринові і **мильно-гліцеринові** основи значно рідше використовуються у виробництві супозиторіїв у зв'язку з коротким терміном придатності, хоч і включені в фармакопеї ряду країн.

Для забезпечення оптимальних структурно-механічних характеристик супозиторних основ до них додають алюміній і магній стеарати та інші солі жирних кислот, а також твіни, емульгатори Т-2, № 1, бентоніт, глюкозу, крохмаль, аеросил тощо.

12.3. СПОСОБИ ПРИГОТУВАННЯ СУПОЗИТОРІЇВ У ПРОМИСЛОВИХ УМОВАХ

Технологія ректальних і вагінальних супозиторіїв аналогічна. Супозиторії і песарії в промисловому виробництві виготовляють способами виливання розплавленої маси у форми та пресуванням на спеціальному обладнанні.

Метод виливання. Найчастіше вживаний спосіб — це виливання розплавленої супозиторної маси у форми. Промислове виробництво супозиторіїв цим способом проводиться за технологічною схемою, зображеною на рис. 12.2.

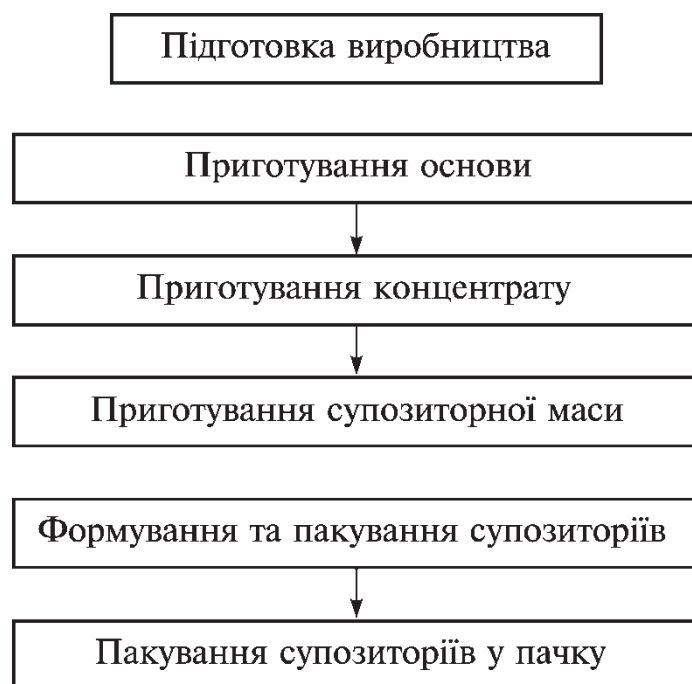


Рис. 12.2. Технологічна схема одержання супозиторіїв

Приготування супозиторіїв починається з підготовки виробництва. Рекомендований клас чистоти приміщень для цього виробництва — не нижче D. Підготовка устаткування — реакторів, збірників, насосів, трубопроводів та інших пристроїв — здійснюється шляхом ретельної обробки їх паром, гарячою водою з мийними засобами, ополіскування і сушіння. Проводять санітарну обробку приміщень, підготовку повітря та робочого персоналу.

Приготування основи: у реакторі з нержавіючої сталі з паровою оболонкою і мішалкою відважені компоненти основи сплавляють при перемішуванні при температурі 60—70 °C протягом 40—60 хв до повного розплавлення речовин.

У готовій основі визначають температуру плавлення і час повної деформації. Якщо температура плавлення основи більша або менша заданої, її виправляють додаванням високо- і низькоплавких компонентів (парафіну або гідрожиру) при ретельному перемішуванні в підігріту до 60—70 °C основу. Потім основу фільтрують через фільтр, використовуючи сітку або бельтинг, і передають у реактор, де відбувається приготування супозиторної маси.

При **приготуванні супозиторної маси** лікарські речовини вводять в основу у вигляді водних розчинів (водорозчинні), жирових розчинів (жиророзчинні) або суспензій — диспергованих порошків в частині основи (нерозчинні у воді і жирах), тобто враховують фізико-хімічні властивості компонентів. Отримані розчини чи суспензії називають *концентрами*.

Водорозчинні компоненти розчиняють у воді, нагрітій до 45 °C (новокаїн, резорцин, цинку сульфат), етанолі (йод кристалічний). Часто до складу супозиторіїв входять густі екстракти, які розчиняють при перемішуванні в рівній кількості води при температурі 45—48 °C.

Жиророзчинні компоненти розчиняють у частині розплавленої жирової основи. Отримані концентрати фільтрують через капронові сітки, а потім змішують з рештою основи.

Речовини, нерозчинні у воді й основі (цинк оксид, вісмут нітрат, сухий рослинний екстракт та інші речовини), вводять у вигляді суспензії. Попередньо подрібнені лікарські речовини змішують у реакторі з рівною або полуторною кількістю фільтрованої основи, нагрітої до температури 40—50 °C. Отриманий концентрат охолоджують і, якщо потрібно, розмелюють на колоїдних млинах до отримання необхідного подрібнення та однорідності.

Для одержання суспензій-концентратів можна використовувати ротаційно-зубчастий насос, будову якого наведено на рис. 12.3. Принцип роботи насоса полягає в тому, що суміш основи і порошку ЛР з реактора подається в усмоктувальну порожнину насоса 4 за рахунок обертання шестерень 3 і 5 назустріч одна одній. Концентрат заповнює просвіти між зубами, і за рахунок цього частинки подрібнюються, після чого через нагнітаючу порожнину 1 надходить у реактор. Розмелювання в насосі продовжують 40—60 хв до отримання необхідного здрібнення лікарських речовин.

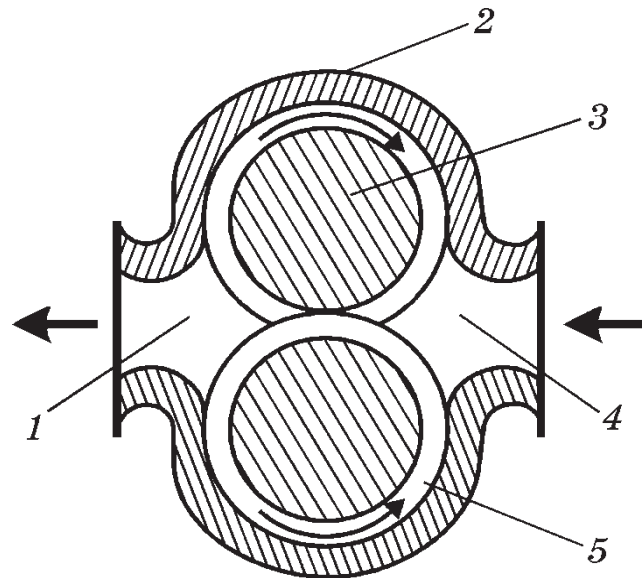


Рис. 12.3. Будова ротаційно-зубчастого насоса РЗ-3а

Гомогенізований концентрат за допомогою насоса (крізь капроновий фільтр) подають у реактор з підігрівом і, як правило, системою мішалок (якірною або рамною, лопатевою і турбінною). Туди ж надходить крізь фільтр і решта жирової основи. Від залишків концентрату порожнину насоса очищають подачею жирової основи. Приготування супозиторної маси проводиться при безперервному перемішуванні і підігріванні до температури 45—50 °С. Використання трьох мішалок різної конструкції дозволяє достатньо швидко й якісно гомогенізувати супозиторну масу. Будову реактора-гомогенізатора італійської фірми — OLSA” зображено на рис. 12.4.

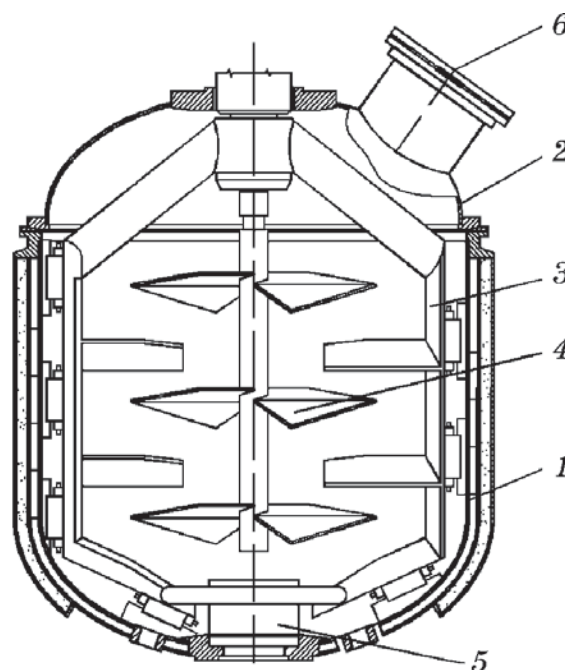


Рис. 12.4. Схема вакуумного змішувача-гомогенізатора фірми —ОБА”:
1 — корпус; 2 — кришка; 3 — мішалка рамна; 4 — мішалка лопатева;
5 — мішалка турбінна; 6 — люк

Крім того, для отримання якісних супозиторних мас у вигляді суспензій можна використовувати й інше обладнання для гомогенізації — багаторядні роликові гомогенізатори, роторно-пульсаційні апарати, колоїдні і роторно-бильні млини та інше обладнання. Час диспергування концентрату триває від 2 до 4 год для отримання необхідного ступеня дисперсності лікарської речовини, що вводиться в основу за типом суспензії.

Після задовільного аналізу (однорідність змішування компонентів, температура застигання і плавлення) масу вакуумують (для видалення бульбашок повітря) і подають на виливання супозиторіїв.

Для **формування** (виливання) **та пакування свічок** супозиторіїв, пеларіїв і паличок використовуються автоматизовані лінії — Servac 200S” і — Sarong 200S” німецької фірми «Хефлінгер і Карг», лінії фірми — Dott. Bonapace & C Srl” (Італія), фірми — Luxun International Group” (Китай) серії GY (UXZ3A) продуктивністю від 8000 до 30 000 шт/год та багато інших.

Автоматична лінія — Servac 200S” має кілька вузлів, які здійснюють формування первинного пакування (блістери), безпосереднє дозування розплавленої маси у формовані комірки, їх герметизацію з подальшим укладанням продукції в пачки. Продуктивність цієї автоматичної лінії складає 16 000—20 000 шт/год.

Принцип роботи лінії: з двох рулонів стягуються по одній вертикально поставленій ПВХ-стрічці або алюмінієвої фольги. Обидві стрічки спочатку проходять окремо, а в різальному блоці розрізаються у вертикальному напрямі, щоб виконати бездоганне формування. Крім того, завдяки розрізам полегшується подальше відривання пакованих супозиторіїв зі смуги. Далі обидві стрічки формуються у чашоподібні половини, які надалі з’єднуються в комплектну форму і термозварюються. При цьому зверху кожної форми залишається відкритим отвір, через який наповнювальна голка вливає рідку супозиторну масу. Таким чином, сформоване з фольги або ПВХ-плівки пакування одночасно служить ливарною формою (рис. 12.5). Наповнювальний двостінний бункер містить майже 30 л маси. Необхідна температура маси підтримується сталою за допомогою водяного обігрівання при безперервно діючій мішалці. Дозування проводиться дозатором за допомогою точно працюючого насоса. На наступній позиції пакування герметично закривається і забезпечується додатковими поперечними ребрами жорсткості між окремо звареними супозиторіями (холодне тиснення). Далі від стрічки нарізають смужки з певною кількістю супозиторіїв. Відрізана смужка надходить на охолоджувальну ділянку, після проходження якої утворюється готове пакування.

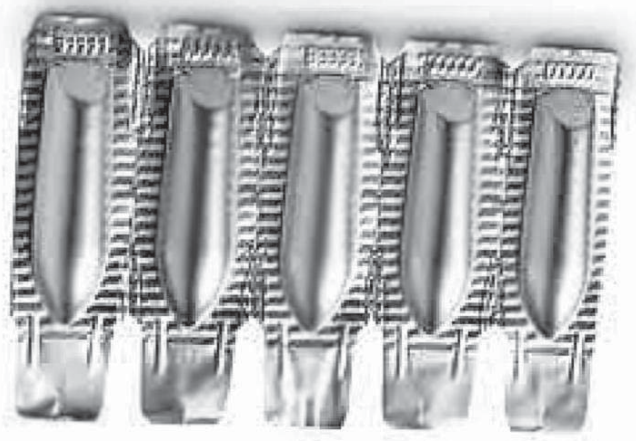


Рис. 12.5. Пакування і одночасно-ливарна форма для супозиторіїв

Зовнішня поверхня фольги (товщина 40 мкм) покрита поліпропіленовою плівкою (12,5 мкм). Внутрішня сторона полірована під зварювання при нагріванні або нашарована поліетиленом високого тиску масою 20 г/м².

Для виливання супозиторіїв використовується також автоматична лінія — Farmo Dui FD 22/U” (Італія), яка має приблизно таку ж схему. Продуктивність цієї лінії становить 22 000—25 000 шт/год.

При виготовленні супозиторіїв методом виливання маса їх залежить від величини гнізда форми (місткості), питомої маси використаних лікарських речовин і основи. У разі, коли ЛР входять до складу супозиторіїв у кількості до 5 % або речовини, що добре розчиняються в основі, то можна не брати до уваги той незначний об’єм, який вони займають у формах. Але в тих випадках, коли речовини входять до супозиторної основи у великих кількостях, не можна нехтувати тим об’ємом основи, який вони при виливанні у форми витісняють. У цих випадках необхідно знайти точне співвідношення між об’ємом, що займають ЛР, і основою, інакше точність дозування буде порушена. Це співвідношення виражається «коефіцієнтом заміщення» і «оберненим коефіцієнтом заміщення».

Коефіцієнтом заміщення $E_{\text{ж}}$ називають кількість ЛР, яка заміщає одну масову частину жирової основи з питомою масою 0,95, тобто ця кількість ЛР займає такий же об’єм, як і одна масова частина жирової основи.

Оберненим коефіцієнтом заміщення $1/E_{\text{ж}}$ називають кількість жирової основи, яка заміщає одну масову частину ЛР, тобто кількість жирової основи, еквівалентну за об’ємом 1,0 г лікарської речовини.

Коефіцієнти заміщення жирових і желатин-гліцеринових основ для багатьох лікарських речовин наводяться в спеціальних довідниках.

Після формування супозиторії відбраковуються за зовнішнім виглядом, проводиться їх аналіз. Якісні супозиторії, песарії і палички надходять на пакування за допомогою пакувальних автоматів, де вони укладаються по 10 штук у картонні пачки, куди вкладають інструкцію для застосування, проставляють на пачці номер серії і термін придатності.

Важливе значення в удосконаленні технології супозиторіїв має спосіб їх нетермічного приготування шляхом пресування композицій охолоджених і подрібнених основ з лікарськими речовинами.

Метод пресування. Перевага методу полягає в можливості запобігти деструкції термолабільних ЛР і завдяки відсутності седиментації діючої речовини уникнути її можливої несумісності з розплавленою супозиторною основою.

Приготування супозиторіїв цим методом ґрунтується на перетворенні охолоджених жирових супозиторних мас у порошок, який вільно висипається з завантажувальної лійки. Подібно до таблеток, з нього формують супозиторії методом пресування, використовуючи матриці і пуансони відповідної форми. Для досягнення точності дозування і сипкості із завантажувального бункера супозиторну основу охолоджують у холодильній камері до температури 3—5 °С, подрібнюють і просіюють крізь сито. Суху лікарську речовину або ліофілізований порошок АФІ ретельно змішують з просіяною основою до однорідного стану. Для поліпшення технологічних властивостей у масу вводять розріджувачі (лактозу, сахарозу, аеросил) у кількості до 10—20 %, ковзні речовини — крохмаль і аеросил (до 3—5 %) тощо.

Цим методом на пресувальних машинах при охолодженні пуансона, матриці і кожуха можна отримувати від 40 до 100 тисяч супозиторіїв за годину. У процесі виготовлення пресованих супозиторіїв потрібно докласти незначних зусиль для виштовхування, оскільки частинки жирової основи відіграють роль ефективного мастила в пристінковому шарі внаслідок їх інтенсивного пластичного витікання.

Метод пресування може бути особливо придатним у виробництві супозиторіїв з серцевими глікозидами, деякими термолабільними гормональними препаратами, біогенними стимуляторами, протизапальними нестероїдними речовинами (кислота мефенамінова, парацетамол), тому що в процесі їх приготування забезпечується висока точність дозування, щадні технологічні умови отримання та стабільність ЛР.

У зв'язку з низькою ефективністю супозиторіїв з послаблювальною дією, а також подразненням гліцериним слизової оболонки прямої кишки проводяться дослідження зі створення нових прописів *шипучих супозиторіїв*, одержуваних методом пресування. Як газоутворювальні компоненти використовують кальцій глюконат, кальцій лактат, залізо лактат, натрій гідрокарбонат, кислоту аскорбінову, ревеню екстракт та інші речовини, що в присутності вологи виділяють вуглекислий газ, який рефлекторно різко посилює рухову активність кишечника. Такі супозиторії готують і контролюють їх якість подібно до таблеток.

До перспективних напрямків розвитку ректальних і вагінальних ЛЗ відносять появу *ліофілізованих і пористих супозиторіїв*, які завдяки пористій структурі і великій внутрішній поверхні швидко розпадаються в незначній кількості секрету слизової прямої кишки і вивільняють ЛР, що

містяться в них. **Порожністі супозиторії**, що заповнюються емульсіями, суспензіями або розчинами АФІ, також сприяють більш швидкому вивільненню ЛР. Контрольована доставка ЛР може здійснюватися шляхом використання **супозиторіїв з плівковим покриттям**, що регулюють дифузію активного компонента.

У ряді країн запатентовані **дво- і багат шарові супозиторії**. Коли зовнішній шар містить ЛР місцевої дії (анестезин, екстракт беладони) і основу з невисокою температурою плавлення. У стрижень (внутрішній шар) вводять речовини, які резорбтивно діють на організм і використовують основу, що має більш високу температуру плавлення.

12.4. ВИРОБНИЦТВО ІНШИХ РЕКТАЛЬНИХ І ВАГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Окрім супозиторіїв і песаріїв для діагностики, профілактики і лікування ректальних і вагінальних захворювань застосовують інші лікарські форми, перелічені на початку глави. Розглянемо їх більш детально.

Капсули, що застосовуються в проктології та гінекології,—одна з перспективних ЛФ. Вони являють собою оболонки з желатинової плівки, що наповнені однією дозою ЛР у вигляді неводного розчину, емульсії, суспензії. М'яка оболонка капсул, як правило, готується з желатину, який забезпечує еластичність і пружність капсул, а також відносно швидке їх розчинення в піхві або прямій кишці. Ректальні капсули мають форму «втягнутої краплі», вагінальні — можуть мати сферичну, овальну або яйцеподібну форму й уміщати до 7,5 мл вмісту. Такі капсули, на відміну від жирових супозиторіїв, стійкі в умовах підвищених температур (45—50 °С), хоча значно швидше вивільняють лікарські речовини, не спричиняючи подразливої дії на слизову оболонку кишечника.

До переваг цієї форми також належить можливість пролонгованої місцевої дії, нанесення плівкових оболонок з різними властивостями, більш широкий інтервал температури зберігання і використання порівняно з супозиторіями, повна механізація та автоматизація процесу капсулювання. Методи виготовлення і контролю якості желатинових капсул описані в главі 5.

Желатинові капсули відповідають усім вимогам щодо ідеальних супозиторіїв, їх успішно застосовують у медицині для лікування проктологічних і гінекологічних захворювань.

Розчини, емульсії і суспензії для ректального чи вагінального застосування — рідкі ЛФ, призначені для введення у пряму кишку або піхву з метою забезпечення системної або місцевої дії, зрошування чи з діагностичною метою. Випускаються в однодозових контейнерах місткістю від 2,5 до 2000 мл. Контейнер має бути пристосований для ректального чи вагінального введення ЛЗ або обладнаний підходящою насадкою.

Ці лікарські засоби можуть містити допоміжні речовини для забезпечення необхідної в'язкості, створення відповідного рН, стабілізації системи. Допоміжні речовини не мають негативно впливати на АФІ або у використуваних концентраціях не мають чинити надмірне місцеве подразнення. Емульсії можуть розшаровуватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи стабільну суспензію для забезпечення необхідної дози при введенні. При виробництві розчинів, емульсій і суспензій використовують методи одержання й обладнання, які описані в главах 6 і 10.

Порошки й таблетки для приготування розчинів або суспензій для ректального чи вагінального застосування — це однодозові ЛЗ, що розчиняють або диспергують у воді або в інших підхожих розчинниках безпосередньо перед застосуванням. Вони можуть містити допоміжні речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню чи запобігають агрегації частинок. Після розчинення або диспергування вони мають відповідати вимогам, які ставляться до ректальних і вагінальних розчинів і суспензій.

Таблетки вагінальні — тверда однодозова ЛФ, подібна до таблеток без оболонки або таблеток, покритих плівковою оболонкою, що застосовують вагінально.

Методи одержання і контролю якості таблеток описані в главі 3. За винятком випробування на розпадання, таблетки мають відповідати вимогам, наведеним в статті ДФУ «Таблетки» або в главі 3.

Палички — тверді ЛЗ місцевого застосування у формі циліндра або конуса. Складаються з однієї чи більше діючих речовин або АФІ, розчинених чи диспергованих у підхожій основі, яка розчиняється або плавиться при температурі тіла. Уретральні і вагінальні палички та палички для введення в рани мають бути стерильними.

Ректальні та вагінальні м'які ЛЗ звичайно являють собою однодозовані мазі, креми, гелі для ректального і вагінального застосування в контейнерах (тубах), забезпечених підхожою насадкою (аплікатором). Вони мають відповідати вимогам загальної фармакопейної статті «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування».

Їх використовують в основному з метою впливу на локальний процес у прямій кишці, піхві або анальному отворі (мазі з гормонами, антибіотиками, антисептиками, фунгіцидами та іншими речовинами), для полегшення дефекації (особливо в дітей) і рідше для резорбтивної (загальної) дії.

Ректальні та вагінальні ЛЗ випускають на гідрофобних і гідрофільних основах. Як гідрофільні основи використовують емульсії 1-го роду (о/в), поліетиленгліколі, похідні метилцелюлози тощо. Технологія їх приготування не відрізняється від загальних технологічних принципів виготовлення МЛЗ.

Ректальні та вагінальні тампони — тверді однодозові ЛФ, призначені для уведення у нижню частину прямої кишки або в піхву на певний

час. Повинні відповідати вимогам загальної статті ДФУ «Тампони медичні». Як правило, являють собою пластмасовий стрижень, обгорнутий ватою з адсорбованими на ній ЛР. Ватний тампон може бути покритий тонким шаром альгінату. Перед вживанням тампон на деякий час занурюють у воду, унаслідок чого оболонка з альгінату набухає і не перешкоджає процесу дифузії ЛР.

Тампони застосовують для зняття болю і запалення слизової оболонки прямої кишки та піхви, полегшення відтоку ексудату або тривалої фіксації ЛР у певній ділянці піхви чи прямої кишки.

Піноутворювальні препарати в аерозольному пакуванні зараз отримали широкий розвиток. Піни вигідно відрізняються від інших ЛФ, застосовуваних у гінекології та проктології: мазі і креми не проникають у складки слизових оболонок і в більш глибокі зони кишечника; супозиторії не забезпечують лікування ділянок анального каналу, для них характерний більш короткочасний терапевтичний ефект порівняно з піною.

Піни утворюються при виході з аерозольного пакування, якщо до складу концентрату входять піноутворювач (його роль виконують ПАР) і заемульгований або розчинений пропелент (як правило, зріджений під тиском газ). Після видачі через клапанно-розпилювальну систему аерозольного балона пропелент випаровується і бульбашки газу, збільшуючись в об'ємі, утворюють *піну* — грубу дисперсію парів пропеленту в емульсійній або будь-якій іншій системі. Піни займають великий об'єм при низькій питомій масі. Це дозволяє невеликим кількостям емульсії, переведеній у піну, обробляти значні поверхні або заповнювати великі об'єми. Піна локально і безболісно наноситься на вражену ділянку, забезпечуючи тепло- та газообмін і створюючи бар'єр для інфікування рани ззовні. Наявність ПАР надає їй добру адгезію і здатність очищати вражену поверхню від некротичних тканин; значно розширюючись, піни проникають у ранові кишені і порожнини. При правильному виборі допоміжних речовин піни тривалий час зберігають стабільність і забезпечують пролонгацію дії лікарського препарату. Невелика кількість препарату при переході в піну займає великий об'єм, проте концентрація ЛР у міжплівковій рідині залишається при цьому високою.

У піну можна переводити різні дисперсні системи: розчини, емульсії, суспензії, що відкриває великі можливості для створення комбінованих препаратів. Пінні препарати в аерозольному пакуванні, що застосовуються в проктології та гінекології, містять у своєму складі антисептики, анестетики, кортикостероїди, протизапальні речовини нестероїдної структури. Більш детально про пінні препарати в аерозольному пакуванні викладено в главі 13.

Технології виготовлення ректальних і вагінальних капсул, таблеток, розчинів, емульсій і суспензій, мазей, що застосовуються в гінекології і проктології, детально описані у відповідних підрозділах підручника.

12.5. СТАНДАРТИЗАЦІЯ РЕКТАЛЬНИХ І ВАГІНАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Ректальні і вагінальні ЛЗ контролюють за такими параметрами: *опис, ідентифікація*; для твердих ЛЗ — *однорідність дозованих одиниць* (ДФУ, 2.9.40) або *однорідність маси/вмісту* (ДФУ, 2.9.6), *розпадання або розчинення, температура плавлення або час розм'якшення ліпофільних супозиторіїв і/або стійкість песаріїв до руйнування, супровідні домішки, мікробіологічна чистота* (ДФУ, 5.1.4) або *стерильність* (ДФУ, 2.6.1), *кількісне визначення*. Якщо необхідно, додатково контролюють *кислотне і перекисне числа* (ДФУ, 2.5.1, 2.5.5).

Опис: тверді ректальні і вагінальні ЛЗ повинні мати гладку поверхню, без ушкоджень і видимих повітряних і механічних включень, однорідний вигляд, однакову форму і мати твердість, що забезпечує зручність застосування. Їх зовнішній вигляд має відповідати вимогам відповідних НД. Однорідність супозиторіїв перевіряється візуально на поздовжньому зрізі за відсутністю вкраплень. На зрізі мають бути відсутні вкраплення, допускається наявність повітряного стрижня або лійкоподібної заглибини.

Однорідність маси (ДФУ, 2.9.5) — середня маса і відхилення від неї визначаються для супозиторіїв, песаріїв, капсул, вагінальних таблеток та таблеток для приготування розчинів і суспензій. Відхилення середньої маси від зазначеної маси не має перевищувати $\pm 5\%$.

Розпадання (ДФУ, 2.9.2) — якщо ЛЗ не призначені для модифікованого вивільнення або пролонгованої місцевої дії, вони мають витримувати випробування розпадання: для супозиторіїв і песаріїв на жировій основі, ректальних і вагінальних капсул час розпадання не має перевищувати 30 хв, для супозиторіїв і песаріїв на гідрофільній основі час розпадання не має перевищувати 60 хв, якщо не має інших зазначень в окремій статті.

Якщо вагінальні таблетки не призначені для пролонгованої місцевої дії, вони мають витримувати випробування розпадання (спеціальний метод для вагінальних таблеток — ДФУ, 2.9.2). Час розпадання не має перевищувати 30 хв.

Таблетки для приготування ректальних і вагінальних розчинів або суспензій мають розпадатися протягом 3 хв, якщо випробування проводять за методикою розпадання таблеток і капсул (ДФУ, 2.9.1). Випробування вважають витриманим, якщо розпалися всі шість таблеток.

Якщо проводять випробування за показником «Розчинення», випробування розпадання не вимагається.

Розчинення: для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин з твердих однодозових ЛЗ випробування може бути проведено одним із способів, описаних у статті «Тест розчинення для твердих дозованих форм» (ДФУ, 2.9.3) або «Тест розчинення для твердих ліпофільних дозованих форм» (ДФУ, 2.9.42).

Для супозиторіїв і песаріїв, виготовлених на ліпофільних основах, визначають **температуру плавлення** (ДФУ, 2.2.15), яка не повинна перевищувати 37 °С. Якщо визначити температуру плавлення важко, визначають **час розм'якшення** ліпофільних супозиторіїв (ДФУ, 2.9.22). **Стійкість до руйнування** (ДФУ, 2.9.24) супозиторіїв і песаріїв на ліпофільних основах контролюють, лише якщо про це зазначено в окремій статті.

Зберігають готову продукцію в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 20 °С.

Узагальнюючи викладене, введення АФІ з метою загальної дії на організм у вигляді ректальних і вагінальних мазей відкриває великі можливості в фармакотерапії. За наявності простих пристроїв, дозованих капсул, звичайних мазевих основ тощо, можна ефективно використовувати переваги ректального і вагінального шляхів призначення ліків. А успішне консервативне лікування запальних захворювань у гінекології та проктології неможливе без використання нових ефективних препаратів у раціональних лікарських формах, які нині створюються.

Препарати, що знаходяться від тиском. Спреї. Піни медичні

13.1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ АЕРОЗОЛІВ

Аерозолі (грец. *aer* — повітря + лат. *solutio* — розчин) — дисперсні системи, що складаються з газового середовища, в якому зависли тверді або рідкі частинки. Вони широко розповсюджені в природі (тумани, хмари, дим ґрунтовий і вулканічний, рослинний пил тощо), а також утворюються в процесі виробничої діяльності людини при отриманні, переробці та застосуванні різних матеріалів.

Термін «аерозоль» відноситься до всіх аеродисперсних систем, якщо їх розглядати з точки зору фізичної хімії. З медичної точки зору, це спосіб застосування ліків, дія яких виявляється в розпиленіх дисперсних системах. А у фармації аерозоль — це лікарський засіб, що міститься в герметичному балоні під тиском.

Перші патенти на пристрої для одержання аерозолу були видані в Норвегії та США у 30-х роках XX століття. Однак справжній розвиток виробництва аерозолів відноситься до 1941 року, коли під час Другої світової війни в США були запатентовані контейнери під тиском, так звані «бог-бомб», що містять суміші фтороводнів, хлороводнів та інсектицидів. З цього часу почався бурхливий ріст промислового виробництва аерозолів.

Нині в багатьох галузях застосовується принцип аерозольного пакування для розпилення рідин, порошків, піни, паст, кремів. Значну частку серед них посідають препарати санітарно-гігієнічного призначення, дезодоранти, косметичні засоби та репеленти і ветеринарні препарати.

Промислове виробництво фармацевтичних аерозолів уперше було організовано в Україні на дослідному заводі ДНЦЛЗ (м. Харків), коли в 1969 році було випущено першу промислову партію препарату «Інгаліпт». Потім в Україні виробництво аерозолів було освоєне на різних заводах. Основним розробником препаратів цієї групи була лабораторія медичних аерозолів ДНЦЛЗ (засновник — професор Г. С. Башура), в якій було розроблено майже 20 аерозольних препаратів («Лівіан», «Каметон», «Кам-фомен», «Гіпозоль» тощо) і закладено основи подальшого розвитку цього напрямку.

Широка популярність застосування ЛЗ, що знаходяться під тиском, у медичній практиці визначається такими перевагами:

- застосування аерозолів забезпечує зручність, естетичність, гігієнічність, швидкість і ефективність лікування;

- аерозолям властива висока ефективність дії при порівняно малих витратах лікарських речовин, іноді дія настає так само швидко, як і при внутрішньовенному введенні;
- невеликий розмір частинок обумовлює високий ступінь їх проникнення в складки, кишені, порожнини та інші важкодоступні місця на шкірі, слизових оболонках і в дихальних шляхах;
- забезпечення точного дозування ліків за допомогою дозувальних пристроїв;
- аерозольний балон герметично закритий, що запобігає забрудненню лікарського препарату ззовні, він захищає препарат від висихання, дії світла і вологи;
- протягом усього терміну зберігання лікарські засоби, що знаходяться під тиском, є стерильними.

Аерозолям характерні деякі вади: можливість вибуху балона при ударі або дії високої температури; забруднення повітря приміщення лікарськими препаратами і пропелентом при маніпуляціях; порівняно висока вартість. Однак, незважаючи на недоліки, застосування аерозолів вважається прогресивним явищем у медичній практиці.

Відповідно до ДФУ **аерозольні препарати** — це лікарські засоби, які знаходяться в спеціальних контейнерах під тиском газу і містять одну або більше діючих речовин та являють собою розчини, емульсії або суспензії, призначені для місцевого нанесення на шкіру, слизові оболонки або інгаляції. Ці ЛЗ при виході з контейнера після натискання на клапанно-розпилювальну систему являють собою *аерозоль* (дисперсію твердих або рідких частинок у газі, розмір яких залежить від призначення ЛЗ), *рідини*, *м'які піни* або *плівки*. Тиск, необхідний для виходу ЛЗ з аерозольного контейнера, забезпечують відповідні пропеленти.

Вихідною сировиною для приготування цієї групи ЛЗ є різноманітні активні і допоміжні речовини, що дозволяють видавати їх з контейнера в різних формах відповідно до призначення (на шкіру, всередину, ректально, вагінально тощо).

Лікарські аерозолі поділяються на *фармацевтичні* і *медичні*.

Фармацевтичні аерозолі — це лікарська форма, що складається з балона, клапанно-розпилювальної системи та вмісту різної консистенції, здатна за допомогою пропеленту виводитися з балона. До складу аерозолу входять лікарські, допоміжні речовини та один або кілька пропелентів. Аерозольні препарати бувають *дозовані* і *недозовані*.

За призначенням фармацевтичні аерозолі розподіляють на *інгаляційні*, *отоларингологічні* (назальні і вушні), *дерматологічні*, *стоматологічні*, *проктологічні*, *гінекологічні*, *офтальмологічні*, *спеціального призначення* (діагностичні, перев'язувальні, кровоспинні тощо).

Медичні аерозолі — це аерозолі одного або кількох лікарських препаратів у вигляді твердих або рідких частинок, отримані за допомогою спеціальних стаціонарних установок та призначені здебільшого для інгаляційного введення.

13.2. БУДОВА АЕРОЗОЛЬНОГО ПАКОВАННЯ

Для переведення лікарських речовин в аерозольний стан використовуються пристрої, що працюють під тиском і вмонтовані в контейнери. Схему будови аерозольного пакування наведено на рис. 13.1.

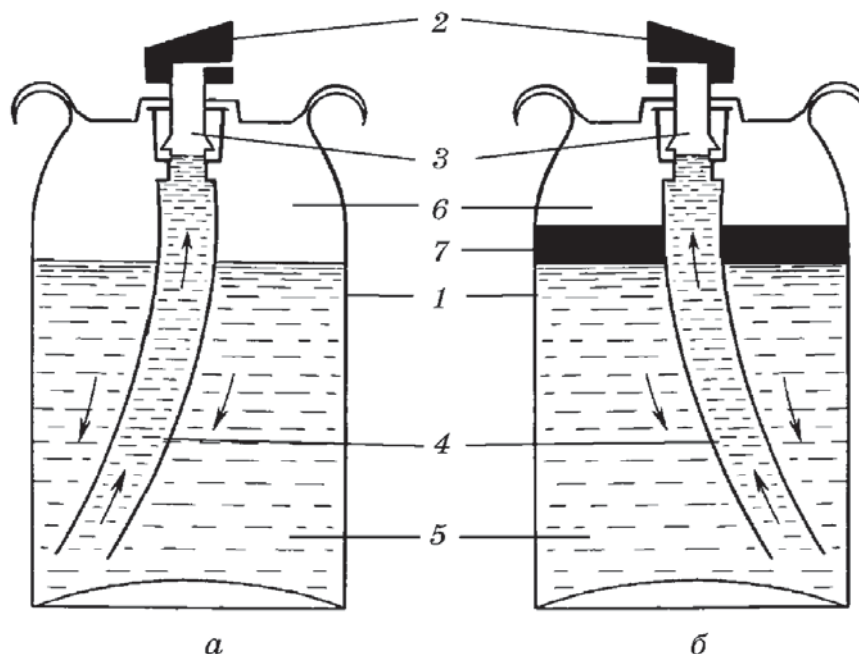


Рис. 13.1. Складові аерозольного пакування:

а — двофазна система; *б* — трифазна система; 1 — балон; 2 — розпилювач; 3 — клапан; 4 — сифонна трубка; 5 — розчин лікарської речовини; 6 — пари пропеленту; 7 — пропелент

Аерозольне пакування герметично закрите і складається з балона (контейнера), клапанно-розпилювальної системи, лікарського засобу (концентрату) і пропеленту. Видача вмісту з балона відбувається по сифонній трубці до отвору штока клапана за допомогою пропеленту.

13.2.1. Аерозольні балони

Залежно від матеріалу, з якого виготовлені контейнери, їх поділяють на кілька груп: *металеві, скляні, пластмасові і комбіновані*. Кожен вид балонів має свої недоліки і переваги. При їхньому використанні враховують в основному індиферентність матеріалу, вартість, доступність матеріалів для їх виготовлення, а також можливість пакування в них тих чи інших продуктів. Місткість контейнерів може бути різною: від 3 мл до 3 л (крім скляних, місткість яких обмежена 300 мл).

Металеві контейнери виготовляють найчастіше з алюмінію, внутрішню поверхню яких покривають захисними лаками. З цією метою застосовують різні полімерні матеріали, антикорозійні лаки або кополімери.

За конструкцією металеві балони розрізняють як моноблочні, дводетальні та тридетальні.

Тридетальні балони з'явилися одними з перших і зараз набули широкого розповсюдження. Вони складаються з жерстяного корпусу з подовжнім поясом або зварним швом, дна і кришки з жерсті, привальцьованих до корпусу подвійним швом із застосуванням для герметизації ущільнювальної маси. Балони зі зварним швом трохи дорожчі, але мають деякі переваги: велику міцність, можливість виготовлення з чорної жерсті. Максимальна місткість — 650 мл.

Дводетальні балони міцніші та герметичніші, ніж тридетальні. Безшовний корпус таких балонів виготовляють або з листової жерсті методом глибокого витягування, або з алюмінієвої плоскої заготовки методом ударного видавлювання. Максимальна місткість таких балонів — 900 мл.

Моноблочні алюмінієві балони найбільш прийнятні для аерозольного пакування. Максимальна місткість таких балонів — 1360 мл, хоча є балони і місткістю 2040 мл. Алюміній має низку позитивних властивостей: не має запаху, смаку, нетоксичний, практично стерильний, протистоїть корозії. Це дозволяє його використовувати як матеріал для пакування харчових продуктів, хімічних речовин та фармацевтичних препаратів. Переваги моноблочного балона перед дво- і тридетальними: безшовність конструкції; висока міцність; високий опір корозії; висока атмосферостійкість; легкість пакувань; можливість виготовлення балонів великої місткості; великі можливості отримання естетичного зовнішнього вигляду. Моноблочні аерозольні балони виготовляють з алюмінієвих заготовок (рондоли) з вмістом алюмінію 99,5 % методом холодного пресування на спеціальному устаткуванні.

Наступний етап — нанесення на внутрішню поверхню балонів шару захисного лаку (Ерохурphenol золотий, Ерохурphenol пігментований і Mikoflex), який підбирають залежно від продукту, що буде поміщений у балони. На зовнішню поверхню балонів наносять білий ґрунт, після чого їх шліфують і полірують. Друк на зовнішній поверхні балонів здійснюється методом кольорової літографії, після чого зовнішню поверхню балона покривають захисним лаком, який може бути глясовий, матовий або змішаний. Формування шийки — заключний етап у виробництві балонів, який здійснюється на спеціальних багатошпиндельних конусоутворювальних автоматах. За рахунок поєднання різних варіантів плеча і шийки можна досягнути до 30 варіантів остаточного зовнішнього вигляду балонів. Оформлення краю шийки балонів можливе у двох варіантах — обичайка або обичайка з фаскою.

Більшість лікарських речовин і багато парфумерно-косметичних продуктів не можуть бути поміщені в металеві балони. Для пакування цих речовин мають використовуватися більш інертні матеріали.

Скляні контейнери виготовляють з нейтрального скла марки НС-1 і НС-2. При виготовленні скляних балонів необхідно враховувати дві основні умови: контейнери мають витримувати надмірний внутрішній тиск, створений пропелентом (не менше 2 МПа), і бути стійкими до удару. Скляні контейнери зверху покривають захисною полімерною оболонкою,

яка в разі руйнування втримує уламки. Крім того, скляні балони повинні бути хімічно та термічно стійкими, не мати внутрішньої напруги скла, мати рівномірну товщину стінок, дна і мінімум плоских поверхонь.

Виготовляють скляні балони на автоматичних високопродуктивних склоформувальних машинах. Процес їх виробництва пов'язаний з подвійним відпалом у горизонтальних печах з температурним максимумом 640—650 °С для усунення або послаблення залишкових внутрішніх напруг скла.

Після формування скляні балони зовнішньо вкривають поліетиленовим або полівінілхлоридним захисним покриттям.



Рис. 13.2. Різновиди аерозольного пакування

Нині застосовується великий асортимент **пластмасових контейнерів** з поліпропілену, нейлону, поліетилену, поліформальдегіду, дельрину, целкону та інших речовин. Але, незважаючи на цілу низку переваг, пластмаси проникні для деяких речовин та пропелентів і погано зберігають свою форму при великому внутрішньому тискові. Пластмасові аерозольні балони виготовляють методом вакуумформування (моноблочні) або лиття під тиском (дводетальні) на формувальних або ливарних машинах.

13.2.2. Клапанно-розпилювальні пристрої

Призначення аерозолі, стан вмісту контейнера, його консистенція, склад і шлях введення вимагають застосування різних, у кожному разі точно визначених типів клапанно-розпилювальних систем, які складаються із запірної частини (клапана) і розпилювача або розпилювальної насадки.

Клапан аерозольного пакування має забезпечувати його герметичність при тискові в балоні до 2 МПа та евакуацію препарату з контейнера.

Існує багато конструкцій клапанних пристроїв. Їх класифікують за *конструкцією запірного механізму, принципом дії, способом кріплення на балоні, способом евакуації вмісту і призначенням*.

За **принципом дії** їх поділяють на групи:

— пружинні, що діють при натисканні на розпилювальну головку вертикально вниз (пружинні, у свою чергу, поділяють на одно- і багаторазові; безперервні і дозувальні);

— безпружинні качальні, що діють при натисканні на розпилювальну головку збоку;

— клапани з гвинтовим вентилям.

За **призначенням** клапани класифікують: стандартні для рідких продуктів; для пін; в'язких продуктів; порошків і суспензій; спеціального призначення; дозувальні.

Стандартну клапанно-розпилювальну систему для рідких продуктів наведено на рис. 13.3.

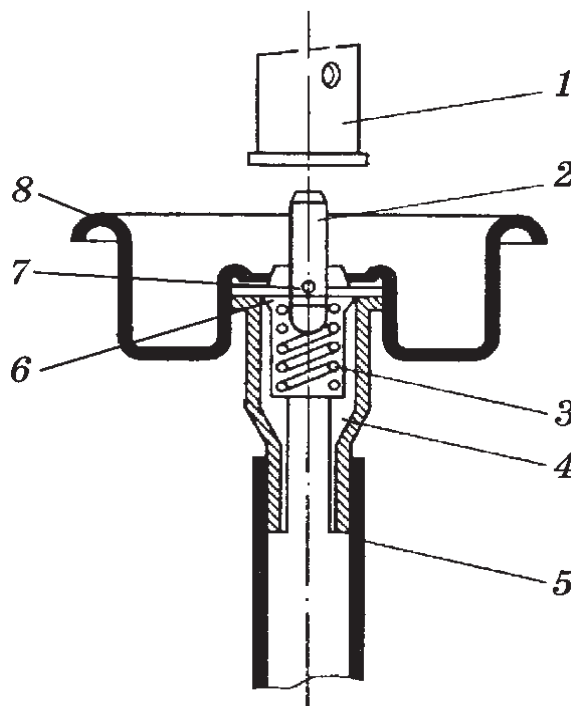


Рис. 13.3. Складові пружинного клапана:

- 1 — розпилювальна головка (насадка); 2 — шток; 3 — пружина;
 4 — корпус клапана; 5 — забірна сифонна трубка; 6 — зовнішня прокладка;
 7 — отвір у штоку, що закривається внутрішньою прокладкою;
 8 — капсула (чашка)

Принцип дії аерозольного клапана. Клапан приводиться в дію натисканням на розпилювальну головку вертикально вниз, разом з яким шток рухається донизу, стискаючи пружину. Отвір у штоку виходить з-під гумової внутрішньої прокладки в порожнину кармана корпуса, заповненого

продуктом. У цей отвір спрямовується продукт і через порожнину штока направляється в розпилювач. При звільненні тиску на розпилювач пружина підіймає шток вгору і дія клапана припиняється.

Капсула (чашка) клапана служить для складання і подальшого кріплення його на балон. Капсули клапанів виготовляються з жерсті, нержавіючої сталі, алюмінію штампуванням у 5—6 операцій. Для уникнення корозії і в декоративних цілях їх покривають захисним лаком або гальванічним покриттям (хромування або нікелювання).

Корпус клапана в аерозольних клапанах, що мають пружину, служить гніздом для пружини й утримує разом деталі клапана, за винятком розпилювальної головки. Сифонна трубка може вставлятися в корпус або надіватися на нього. Зазвичай цю деталь виробляють з капрону, нейлону або поліетилену низького тиску.

Шток (запір) може мати найрізноманітнішу конструкцію, яка залежить від клапана в цілому і розпилювальної головки зокрема. Внутрішня порожнина штока служить для подачі продукту в розпилювальну головку. Виготовляють шток з пластмаси (нейлону, поліетилену) або з металу.

Пружина повертає шток з розпилювачем в початкове положення, тобто закриває клапан. Виготовляють її з пружинного нержавіючого дроту.

Гумові прокладки (внутрішня і зовнішня): внутрішня призначається для герметизації місця з'єднання штока з отвором у корпусі клапана та одночасно служить манжетою, що закриває або відкриває клапан. Коли отвір у штоку знаходиться вище манжети, клапан закритий; якщо отвір шляхом натиснення на розпилювальну головку змістити нижче: продукт надходить в порожнину штока і далі в розпилювальну головку. Гумова прокладка, за допомогою якої закривається клапанний шток, має вирішальне значення в клапані, тому вимоги до точності виготовлення манжет на всіх заводах дуже жорсткі. Другу (зовнішню) гумову прокладку ставлять у місці з'єднання кромки корпусу клапана на шийці балона. Виготовляють ці прокладки з різних полімерних матеріалів (неопрену, бутилу, вітону) залежно від природи хімічних речовин, з якими буде контактувати ця деталь під час експлуатації аерозольного балона.

Складовою частиною клапанно-розпилювальної системи є **розпилювачі (насадки)**, призначені для приведення клапана в дію і розпилення ліків. Вони можуть бути різної конструкції залежно від того, який агрегатний стан повинен мати препарат і який шлях його введення (рис. 13.4). Розпилювачі мають забезпечувати: повне з'єднання клапана зі штоком, щоб уникнути підтікання лікарського засобу при натисканні штока; утворення аерозолі необхідної дисперсності; необхідні шляхи введення лікарського засобу.

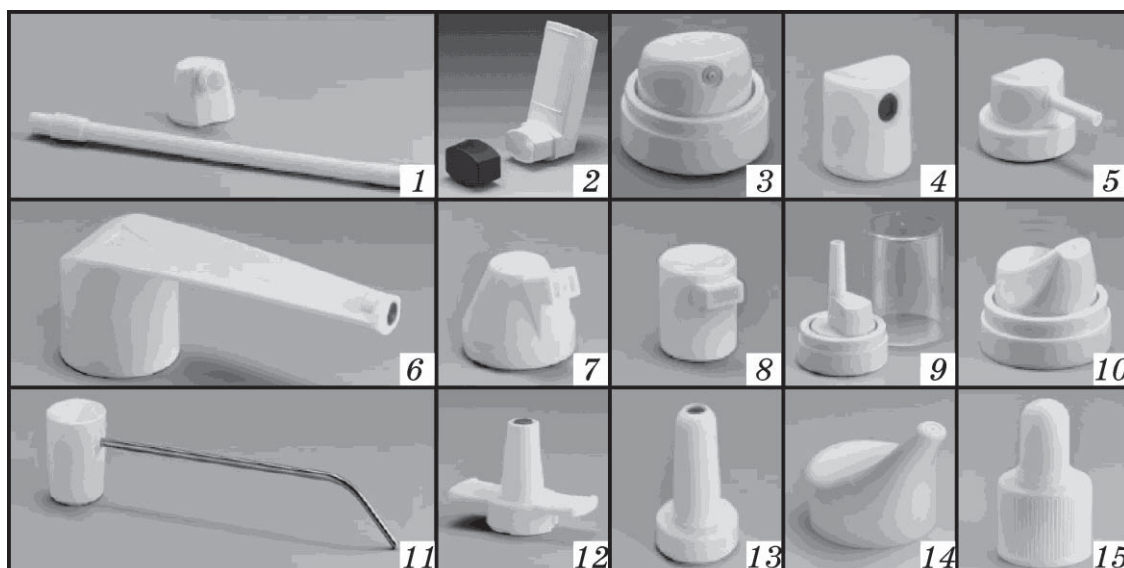


Рис. 13.4. Типи аерозольних розпилювачів:

1 — гінекологічного призначення; 2 — для протиастматичних препаратів; 3—5 — для рідких препаратів; 6 — для орального застосування; 7—9 — для пінних препаратів; 10 — для гелів; 11 — стоматологічного призначення; 12—15 — для назальних препаратів

Для отримання аерозолів з досить великим або малим розміром частинок у розпилювачі вставляють додаткові металеві або пластмасові форсунки для механічного дроблення ліків, що виходять з пакування. Регулюючи калібровані отвори в певних межах, можна отримати високоякісне розпилення ліків.

13.3. ПРОПЕЛЕНТИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В АЕРОЗОЛЬНИХ ПАКОВАННЯХ

Важливе значення для видачі аерозольного продукту мають розсіювальні або евакуаційні газы, за допомогою яких усередині посудин створюється тиск. Такі газы називаються **пропелентами**.

Пропеленти класифікуються за величиною тиску насиченої пари, агрегатним станом при нормальних умовах і хімічною природою.

Залежно від **тиску насиченої пари** їх поділяють на дві групи: *основні*, здатні створювати самостійно тиск не менше 0,2 МПа, та *допоміжні* — створюють тиск менше 0,1 МПа.

За **агрегатним станом** вони поділяються на три групи:

1) *зріджені газы*:

- фторорганічні сполуки (хладони, або фреони);
- вуглеводні пропанового ряду (пропан, бутан, ізобутан);
- хлоровані вуглеводні (вініл- і метилхлорид тощо);

2) *стиснені (важкозріджувані) газы* (азот, азот оксиди, вуглець діоксид);

3) *легколеткі органічні розчинники* (метиленхлорид, етиленхлорид тощо).

Хладони (фреони) — насичені фторовуглеводні або поліфторовуглеводні (часто містять також атоми Cl, рідше — Br). Їхні торгові назви складаються з фірмової назви (в Україні — хладон, у США — фреон, за міжнародним стандартом — літера R) і цифрового позначення. У лікарських засобах, що знаходяться під тиском, найчастіше застосовуються зріджені гази — хладони 11 (CCl_3F) і 12 (CCl_2F_2).

У зв'язку з впливом на стратосферний озон їх застосування зменшується. Зважаючи на це, ведуться розробки нових, екологічно безпечних хладонів (типу 123, 134 та ін.), що мають необхідні експлуатаційні властивості і легко руйнуються в атмосфері з утворенням малоактивних речовин.

За фізико-хімічними властивостями хладони — газоподібні або рідкі речовини, що розчиняються в органічних розчинниках, погано або мало розчиняються у воді; деякі з них утворюють кристалогідрати.

Насичені парафінові вуглеводні порівняно з хладонами стабільні у водних середовищах і легші за воду, тому їх вигідно застосовувати для розпилювання препаратів на водній основі. Завдяки невеликій густині пропану і бутану для заповнення аерозольного балона їх потрібно значно менше, ніж хладону. Проте горючість цих зріджених газів не дозволяє їм змагатися з препаратами на основі органічних розчинників.

Стиснені гази відрізняються від зріджених не лише за агрегатним станом, а й за властивостями. Тиск стиснених газів значно менше залежить від температури. Однак тиск в балоні в міру витрачання продуктів падає, що може призвести до неповного витрачання вмісту. Стиснені гази зазвичай практично нерозчинні або відрізняються досить обмеженою розчинністю. Тому останніми роками проводяться дослідні роботи у сфері підвищення розчинності стиснених газів.

Кількість стисненого газу, необхідного для видачі вмісту пакування, незначна. Тому такі пакування дуже чутливі до витоку газу, викликаного або недостатньою герметичністю, або необережним поводженням. Для усунення цієї вади розроблено аерозольні пакування з розгалуженими або такими, що перевертаються, сифонними трубками, які запобігають видачі препарату в перевернутому положенні. Пропеленти цієї групи негорючі, дешеві, агресивно не впливають на металеві та полімерні матеріали.

13.4. ТИПИ АЕРОЗОЛЬНИХ СИСТЕМ

Вихідними речовинами для приготування ліків, що знаходяться під тиском, служать різноманітні діючі та допоміжні речовини, які дозволяють видавати їх з пакування в різних видах дисперсних систем відповідно до їх призначення.

Двофазні аерозольні системи. В аерозольному пакуванні пропелент може перебувати в газоподібному та рідкому стані. У випадку, якщо кон-

центрат утворює з рідким пропелентом розчин, то таку аерозольну систему називають *двофазною* (див. рис. 13.1, *а*). Газове середовище в балоні складається з пари пропеленту та стисненого газу і летких компонентів аерозольного концентрату.

Тиск газової фази пропеленту поширюється рівною мірою на всі внутрішні стінки пакування. Видача вмісту відбувається в тому випадку, якщо атмосферний тиск буде нижче внутрішнього тиску в балоні. При видачі зріджений пропелент швидко випаровується і спричиняє розпилення продукту у вигляді найдрібніших крапельок, туману або піни.

Для більшості систем застосовуються такі розчинники: спирт етиловий, рослинні жирні олії, етилацетат, ацетон. У випадку, якщо як пропелент у аерозольній системі використовують стиснений газ, у ролі розчинників можуть бути застосовані вода, гліцерин, гліколи, поліетиленоксид та інші речовини. Тому залежно від природи розчинників концентрат-розчини поділяються на водні, спиртові, водно-спиртові і неводні. Прикладом аерозолів-розчинів можуть служити препарати «Інгаліпт», «Каметон», «Камфобен», «Ефатін» і т. ін.

Двофазні аерозольні системи можуть бути видані з пакування у вигляді розчину з подальшим утворенням *плівки*, у вигляді *піни* або *крему*.

У світовій практиці відома велика кількість **плівкоутворювальних аерозолів**. Їх застосовують у гінекології, педіатрії, отоларингології, дерматології, ветеринарії. В аерозольному балоні плівкоутворювального препарату зазвичай міститься розчин полімеру, лікарської речовини, пластифікатора і пропеленту, при розпиленні яких на поверхні шкіри або тканини утворюється плівка, що швидко висихає та щільно прилягає.

Як водорозчинні плівкоутворювальні речовини застосовують кополімери типу вінілпіролідону з вінілацетатом, ацетобутират целюлози, полівінілпіролідону тощо. Для неводних плівкоутворювальних систем застосовують вінілацетат, бензойну і метакрилову смоли, ацетобутират целюлози, поліметакрилат, акрилати, етилцелюлозу, поліакрилат, різні хірургічні клеї на основі естерів кислоти ціанакрилової, желатиново-резорциновий клей та інші речовини, які за наявності вологи полімеризуються. Їх застосовують для склеювання ран і ушкоджень шкіри, слизових стінок шлунку, кишок, нирок, печінки, легенів та інших органів.

Речовини, які використовують як плівкоутворювачі, не повинні подразнювати шкіру або бути токсичними. Плівка, що утворюється, має бути непроникною для мікроорганізмів, еластичною, міцною, мати високий ступінь адгезії і виражені бактеріостатичні властивості, не повинна мати різкого або неприємного запаху.

До переваг плівкоутворювальних складів відносяться: захист пошкодженої поверхні від інфікування та повторного ушкодження (наприклад, тканиною одягу), економія часу при масовій обробці хворих, зручність, простота і легкість застосування.

Трифазні аерозольні системи. Більшість фармацевтичних аерозолів являє собою системи, в яких концентрат-розчин, емульсія або суспензія не змішуються з рідким пропелентом і в контейнері знаходяться три окремі фази: газоподібна, тверда і рідка (див. рис. 13.1, б).

Значна кількість ЛЗ, що випускаються в нашій країні і за кордоном, являють собою емульсійні системи і видаються у вигляді пін. Згідно з ДФУ *медичні піни* (*Musci medicati*) складаються з великого об'єму газу, який диспергований у рідині. Концентрація пропеленту в них коливається від 3,5 до 89 %, для більшості пін вона складає 10—20 %. Як емульгатори для аерозольних емульсій, як і для звичайних, використовують найрізноманітніші поверхнево-активні речовини, які через свої фізико-хімічні властивості в поєднанні з пропелентом утворюють піни.

Піна позбавлена деяких вад, властивих іншим ЛФ. Вона забезпечує економічне дозування, краще контактує зі слизовою оболонкою, надає лікам пролонгованої дії. Під дією температури тіла піна збільшується в об'ємі, заповнює всі вільні місця і канали в прямій кишці або в піхві. Установлено, що піна може переміщатися в проксимальному напрямі та протягом чотирьох годин забезпечувати високу концентрацію АФІ. Тому пінні препарати мають багато сфер застосування в медицині. У гінекології вони отримали широке розповсюдження для лікування запалення матки, для особистої гігієни жінок і як протизаплідні засоби, а також як препарати, що запобігають венеричним хворобам. У проктології пінні препарати показані як ефективні засоби при лікуванні геморою, тріщин заднього проходу, проктитів, колітів та інших хвороб. Піни, призначені для застосування на великих відкритих ранах, опіках або на дуже ушкодженій шкірі, мають бути *стерильними*. Такі піни виготовляють з використанням методів, сировини і матеріалів, які забезпечують стерильність і запобігають забрудненню ЛЗ і розвитку в них мікроорганізмів.

Для отримання піноутворювальних аерозолів потрібні ефективні піноутворювачі, які в малих концентраціях забезпечують отримання великої піни. До складу піни як АФІ можна вводити стероїди, речовини фунгіцидної дії, діуретики, антибіотики, гормони, вітаміни, антитоксини, антигени, судинозвужувальні, кровоспинні, гістамінні, седативні, протиревматичні засоби. Прикладом пінних аерозолів можуть служити препарати «Гіпозоль», «Кортонітол», «Пантенол», «Олазоль» та багато інших.

Аерозолі-суспензії також є представниками трифазних систем. Це гетерогенні дисперсні системи, які характеризуються присутністю твердої фази, нерозчинної в рідкому аерозольному концентраті. Пропелент може бути включений або в дисперсну фазу, або в дисперсійне середовище. У будь-якому випадку діюча речовина диспергована в нелеткому розчиннику.

Труднощі при створенні суспензійних аерозолів виникають через агрегацію порошкоподібних частинок, рекристалізацію та осадження їх на

стінках аерозольного балона. Залежно від цього змінюється якість розпилювання, ефективність лікарського засобу при нанесенні на поверхню, порушується точність дозування при його застосуванні тощо.

Перевагами цієї групи препаратів можна вважати: можливість використання речовин, як розчинних, так і нерозчинних, у цьому середовищі; лікарські речовини мають виражений пролонгований ефект, тривалість їх дії можна регулювати шляхом зміни розміру частинок.

Основна вада суспензій в аерозольних пакуваннях — їхня термодинамічна нестійкість, яка є природним станом суспензій. З часом усі без винятку суспензії розшаровуються, тому основною характеристикою їх є дисперсність та наявність агрегативної і кінетичної (седиментаційної) стійкості.

13.5. СПРЕЇ

До препаратів, що знаходяться під тиском, також належать і спреї. На відміну від аерозолів вони не містять пропелентів, а тиск, необхідний для виходу вмісту у вигляді дисперсного струменя, досягається за допомогою механічного розпилювача — клапана насосного типу (мікронасоса) або за рахунок фізичної сили стискання полімерного балона (так званий «розпилювач»). Порівняльний аналіз характеристик свідчить, що аерозоль і спрей достатньо близькі і відрізняються розмірами розпилюючих частинок, у той час як «розпилювач» має принципові недоліки: відсутність герметичності, неможливість дозування, ймовірність контамінації під час використання та поява струменю (відсутність дисперсного розпилення) при відхиленні від вертикального положення.

На відміну від аерозольного пакування тиск усередині баллона спрею рівний атмосферному тиску, тому значно спрощуються вимоги до матеріалу контейнера і його механічних властивостей. Як матеріал для пакування найчастіше використовуються скло і полімерні матеріали.

Видача вмісту спрею відбувається за допомогою *мікронасоса* (помпи, механічного пульверизатора), що закріплюється на горловину балона. Мікронасоси складаються з більшої кількості деталей, ніж клапани, тому технологічний процес їх виробництва складніший і вимагає більшої кількості операцій. На відміну від аерозольних клапанів, закріплення яких відбувається на шийках балонів вальцюванням (обтисненням), насоси можуть бути виготовлені не лише для закріплення на шийці вальцюванням, а й для нагвинчування або заціпювання. У цьому випадку контейнерами для продукції можуть бути різні пластикові, скляні або алюмінієві флакони.

Пакування спрею (рис. 13.5) складається з контейнера, герметично закритого мікронасосом, сифонної трубки і насадки з розпилювачем.

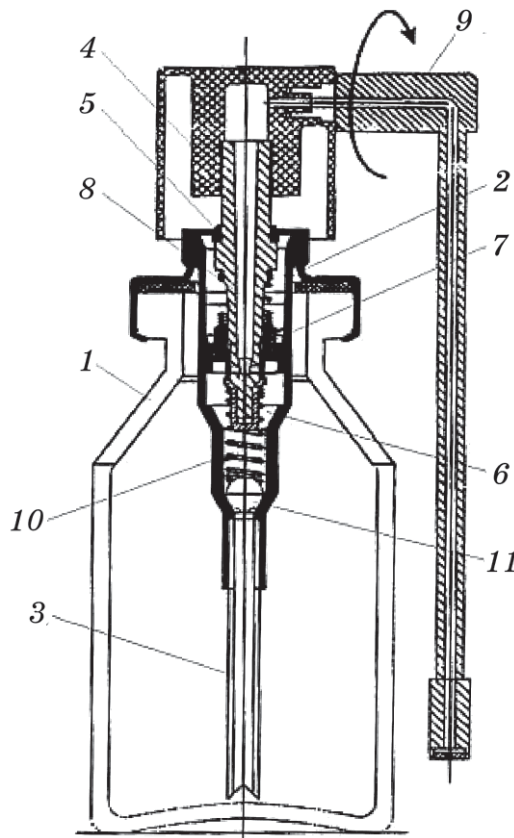


Рис. 13.5. Складові пакування спрею з мікронасосом:

- 1 — контейнер; 2 — алюмінієва капсула; 3 — сифонна трубка;
 4 — насадка з розпилювачем; 5 — шток; 6 — карман (порожнина) корпуса насоса; 7 — гумова прокладка з отвором; 8 — канал затвору;
 9 — канал розпилювача; 10 — пружина; 11 — запірна кулька

Найбільш складним елементом пакування є мікронасос, який складається з дозатора і розпилювальної насадки. Для різних препаратів, у залежності від способу застосування, можуть бути використані насадки, що відрізняються за конфігурацією:

- насадка для зовнішнього застосування;
- насадка для місцевого застосування у порожнині рота;
- насадка для інтраназального введення.

Принцип роботи мікронасоса полягає в наступному: при натисканні на насадку 4 шток 5 рухається вниз і видавлює частину препарату з порожнини корпуса насоса 6 через отвір 7 в канал 8, з'єднаний з каналом розпилювача 9. Повернення штока 5 у вихідне положення здійснюється пружиною 10. При поверненні штока в початкове положення в порожнині корпуса 6 створюється розрідження, тиск на запірну кульку 11 слабшає і рідина з флакона через сифонну трубку 3 знову заповнює цю порожнину. Потім цикл повторюється.

Застосування таких пакувань ефективно не для всіх препаратів. Для розпилення суспензій з високим вмістом твердих речовин, плівкоутворювальних препаратів, пін тощо такі насоси непридатні.

Порівняно з аерозолями спреї є більш грубодисперсними системами, розмір частинок, що розпилюються, в основному залежить від конструкції розпилювальних насадок і в'язкості лікарських композицій.

Для отримання тонкодисперсного струменя в таких випадках поєднують високий гідравлічний тиск, що створюється мікронасосом, з малим проходом перерізу отвору клапанів (для цього використовують лазерні технології).

13.6. ТЕХНОЛОГІЯ РІЗНИХ АЕРОЗОЛЬНИХ СИСТЕМ

Загальну схему технологічного процесу виробництва препаратів, що знаходяться під тиском, зображено на рис. 13.6.



Рис. 13.6. Схема технологічного процесу отримання препаратів, що знаходяться під тиском

Приготування концентрату. Під час приготування аерозольних концентратів можуть бути використані найрізноманітніші за своїми властивостями хімічні сполуки та їх суміші. Найчастіше концентрат складається з кількох індивідуальних речовин, які мають бути певної в'язкості, сумісними з пропелентом, стійкі до дії низьких і високих температур і не повинні взаємодіяти з деталями контейнера. Як співрозчинники краще використовувати неполярні речовини, оскільки навіть малі кількості води можуть спричинити гідроліз деяких пропелентів, що призведе до виділення хлористого водню, розкладання активних речовин і корозії металевих деталей контейнерів.

Залежно від ступеня змішуваності компонентів основної рецептури з пропелентом, лікарські засоби, що знаходяться під тиском, поділяють на *аерозолі-розчини, піни в аерозольному пакуванні, аерозолі-суспензії та комбіновані системи.*

Аерозолі-розчини. В аерозолях-розчинах активна речовина розчинена або в пропеленті, або в співрозчиннику, який добре змішується з пропелентом. Після видачі вмісту з балона пропелент випаровується, а лікарська речовина залишається у вигляді туману в чистому вигляді або розчиненою в співрозчиннику.

Концентрати-розчини готуються, як і звичайні розчини лікарських речовин, у реакторах, забезпечених теплообмінною оболонкою і мішалкою. Звільнення розчинів від домішок здійснюється шляхом відстоювання, фільтрації або центрифугування. Якщо концентрати-розчини одержують за допомогою в'язких розчинників (жирних олій), то розчинення проводять при нагріванні, очищення — під тиском. У разі застосування летких розчинників (спирту етилового) розчинення речовин ведуть у закритих реакторах, а фільтрацію — під тиском. До складу аерозольних систем можуть входити стабілізатори та консерванти. Після контролю напівпродукту розчин фасують у підготовлені балони.

Вирішальним чинником у технології аерозолів-розчинів є тиск усередині балона, контроль якого може слугувати кількісною характеристикою деяких фізико-хімічних властивостей: повноти видачі вмісту з балона, його дисперсності, а також розчинності пропеленту в концентраті. Чим більша здатність аерозольного концентрату до розчинення пропеленту, тим нижчий тиск в аерозольному балоні.

У випадку застосування як пропеленту не стиснутого, а зрідженого газу тиск у балоні залишається сталим, доки в ньому буде перебувати хоча б одна крапля рідкого пропеленту.

Розчинність пропелентів у водних середовищах можна підвищити не лише введенням співрозчинників, що добре поєднуються з ними, а й за рахунок ПАР, які можуть солубілізувати їх у процесі змішування. Чим більша здатність розчину ПАР до солубілізації хладону, тим нижчий тиск усередині пакування має суміш їхніх парів. Ступінь солубілізації,

стійкість отриманих систем та їх основні фізико-хімічні властивості обумовлені видом пропеленту і типом ПАР.

Склади, що видаються з пакування у вигляді пін. Значна кількість аерозольних складів є емульсійними системами, що видаються у вигляді пін. Вони поділяються на три класи: *водні, водно-спиртові і неводні піни*. Для отримання піноутворювальних аерозолів використовують ефективні піноутворювачі, які в малих концентраціях забезпечують отримання великої піни, стійкість якої залежить від багатьох факторів, основними з яких є: концентрація піноутворювача, наявність електроліту, рН середовища, в'язкість розчину, концентрація і тип пропеленту, наявність добавок.

Водні піни становлять найбільшу групу препаратів в аерозольних пакуваннях. Вони складаються переважно з водної фази, яка містить поверхнево-активні речовини і заемульгований пропелент. При видачі рідкий пропелент бурхливо скипає та утворює піну. Концентрація пропеленту у водних пінах може бути від 3,5 до 89 % і залежить від його типу. Найчастіше використовують хладон 114, хладон 12, їх суміші (40:60), рідше хладони 142, 152. Хладон 11 в водних аерозольних системах не застосовується у зв'язку з його легкою гідролізованістю в присутності води.

Водно-спиртові піни являють собою систему, що складається з води, спирту етилового, піноутворювача і пропеленту в таких співвідношеннях, в яких вони взаємно розчиняються. Під час приготування водно-спиртових пін піноутворювач має бути частково розчинний у системі «вода — спирт» і повністю в системі «вода — спирт — пропелент».

Неводні піни дозволяють вводити до їхнього складу інгредієнти, чутливі до вологості. Властивості їх можна змінювати залежно від типу і концентрації ПАР, пропеленту і неводної фази. У неводних пінах безперервною фазою є мінеральні масла або рослинні олії, гліколі тощо. Такі піни дрібнопористі, густі, однорідніші за розміром бульбашок газу, у деяких випадках наближаються до кремів. Суміш пропеленту і олії значно впливає на тиск всередині балона, знижуючи його, тому для забезпечення повної евакуації вмісту з балона вибір пропеленту відіграє вирішальну роль.

Після контролю напівпродукту розчин фасують у підготовлені балони.

Піну, отриману з аерозольних пакувань, оцінюють за такими показниками: *зовнішній вигляд; тип видачі її з пакування* (плавна, переривчаста, шумна); *стабільність і час існування; пружні властивості; висушувальність* (у відсотках у часі); *змочувальні властивості; густина, в'язкість і дисперсність*.

Аерозолі-суспензії. Це гетерогенні дисперсні системи, які характеризуються присутністю твердої фази, нерозчинної в рідкому аерозольному концентраті. У аерозолях-суспензіях пропелент може бути включений у дисперсну фазу або в дисперсійне середовище. У будь-якому випадку діюча речовина диспергована в нелеткому розчиннику.

Основні фактори, що впливають на якість аерозолів-суспензій: фізико-хімічні властивості речовин, що входять до складу аерозолів; співвідно-

шення між компонентами наповнювача; конструктивні особливості аерозольного пакування; температурні умови експлуатації балонів. На стабільність суспензій також впливають питома маса і в'язкість рідкої фази.

В аерозолі-суспензії вводять речовини інертні в хімічному відношенні, що зводить до мінімуму процеси взаємодії і підвищує стійкість при зберіганні. Деякі аерозолі-суспензії можуть зберігатися тривалий час і не поступаються тривалістю зберігання активної речовини в сухому вигляді.

Як переваги препаратів у вигляді аерозолів-суспензій можна виділити такі: можливість використання речовин як розчинних, так і не розчинних, у цьому середовищі; виражений пролонгований ефект; регулювання дії шляхом зміни розміру частинок.

Основний недолік аерозолів-суспензій — термодинамічна нестійкість, яка є їх природним станом. З часом усі суспензії розшаровуються, тому основними характеристиками цих систем є дисперсність та наявність агрегативної та кінетичної (седиментаційної) стійкості. З метою підвищення агрегативної і кінетичної стійкості суспензій застосовуються різні технологічні прийоми і методи. Найбільш ефективний спосіб стабілізації аерозолів-суспензій — зниження поверхневого натягу на межі фаз, що утворюють суспензію, шляхом додавання ПАР. Як такі речовини додають спирти жирного ряду, деякі естери, що перешкоджають злипанню частинок і одночасно змащують клапанно-розпилювальну систему. Застосовують іноді й співрозчинники для пропеленту (мінеральні масла, неіоногенні ПАР, гліколі та інші речовини).

В аерозолі-суспензії вводять здебільшого полярні речовини; суспендовані в хладах, вони можуть утворювати агрегати. На агрегацію частинок впливає матеріал пакування. Найменше агрегування частинок відбувається в металевих пакуваннях, найбільше — у скляних аерозольних балонах.

Для аерозольних суспензій розмір частинок не має перевищувати 40—50 мкм, а для інгаляційних аерозолів найкращий ефект одержано при величині частинок 5—10 мкм. При цьому вміст порошку має бути не більше 10 %. Порошок не повинен бути гідрофобним, оскільки з часом частинки його будуть збільшуватися в розмірах. Після контролю напівпродукту суспензії фасують у підготовлені балони.

Наповнення балонів пропелентом. Після дозування в балони приготованого концентрату проводиться їх наповнення пропелентом. На фармацевтичні виробництва хладони (пропеленти) надходять у спеціальних посудинах, а подача їх на лінію наповнення — це специфічні операції, які вимагають особливих умов і обладнання, що працює під тиском.

Нині існує два методи заповнення аерозольних балонів пропелентом:

- низькотемпературний спосіб, або «холодне наповнення»;
- наповнення під тиском.

При низькотемпературному способі охолоджений балон заповнюється попередньо охолодженими концентратом і рідким пропелентом, герме-

тизується клапаном і підігрівається до кімнатної температури. Для запобігання великих втрат пропелент зазвичай охолоджують до температури, яка на 5 °С нижче температури його кипіння, і вводять у балон за один прийом. Якщо кількість пропеленту складає 5—15 %, то його змішують з концентратом і охолоджують, а потім суміш подають на лінію наповнення і герметизації балонів.

Основною вадою цього методу є утворювання льоду на наповнювальній головці, у результаті чого її необхідно періодично очищувати. Цей метод неможливо використовувати для концентратів з високою в'язкістю і розчинів, в яких присутня вода. Крім того, метод пов'язаний з експлуатацією техніки глибокого охолодження, тому при цьому способі не можна використовувати скляні балони.

Основним при виробництві аерозолів є **метод наповнення під тиском**. Принцип його полягає в тому, що в наповнені продуктом і герметизовані клапаном балони нагнітається під тиском зріджений або стиснутий пропелент.

Наповнення стиснутими пропелентами: при використанні як пропеленту стиснених газів наповнення ними балонів проводиться під тиском через клапан. При цьому методі стиснений газ не дозують, а в балон вводиться така його кількість, що забезпечує необхідний тиск у пакуванні. Повітря з балона може бути видалене або уведенням інертного газу перед герметизацією, або введенням краплі хладону, або вакуумізацією.

Наповнення розчинними стиснутими пропелентами: якщо стиснений газоподібний пропелент розчинний у концентраті (наприклад, закис азоту), то наповнення балона пропелентом також здійснюється через клапан, але при цьому процес має супроводжуватися енергійним струшуванням для кращого поглинання пропеленту концентратом. Уведення газу і струшування тривають до повного насичення концентрату і встановлення рівноваги системи. Зазвичай це займає до 20 с. Цей спосіб використовують в основному для аерозольного пакування харчових продуктів.

Для наповнення аерозольних балонів існує велика кількість різних автоматичних установок і ліній, продуктивність яких може бути від 2 до 20 мільйонів аерозолів на рік. Серед них слід виділити автоматичні лінії для заправки аерозолію і спрею сімейств NQDG, BQGF, GFF компанії — LUXUN" (Китай). Лінії можуть бути укомплектовані автоматом для перевірки герметичності балонів і пакувальними машинами. Серед світових лідерів у виробництві обладнання для отримання аерозолів фірми «Terco» (США), «Pamasol» (Швейцарія), «Coster» (Італія), що пропонують лінії продуктивністю 500 балонів за хвилину і більше.

Загальна схема роботи лінії наповнення аерозольних балонів складається з таких операцій: балони завантажують на доріжку транспортера і подають у мийну машину, де вони проходять стадію мийки, ополіскуються, обробляються паром і сушаться. Після цього балони подаються на стіл-накопичувач лінії наповнення, а потім по конвеєрному стрічковому транс-

портеру надходять в автомат для продування стерильним стисненим повітрям. Далі автоматичний дозувальний пристрій наповнює балон концентратом, після чого з нього видаляється повітря. Для цих цілей автоматична головка дозує 1—2 краплі зрідженого пропеленту, який, випаровуючись, витісняє повітря, що знаходиться в балоні. Далі балони герметизують (рис. 13.7).

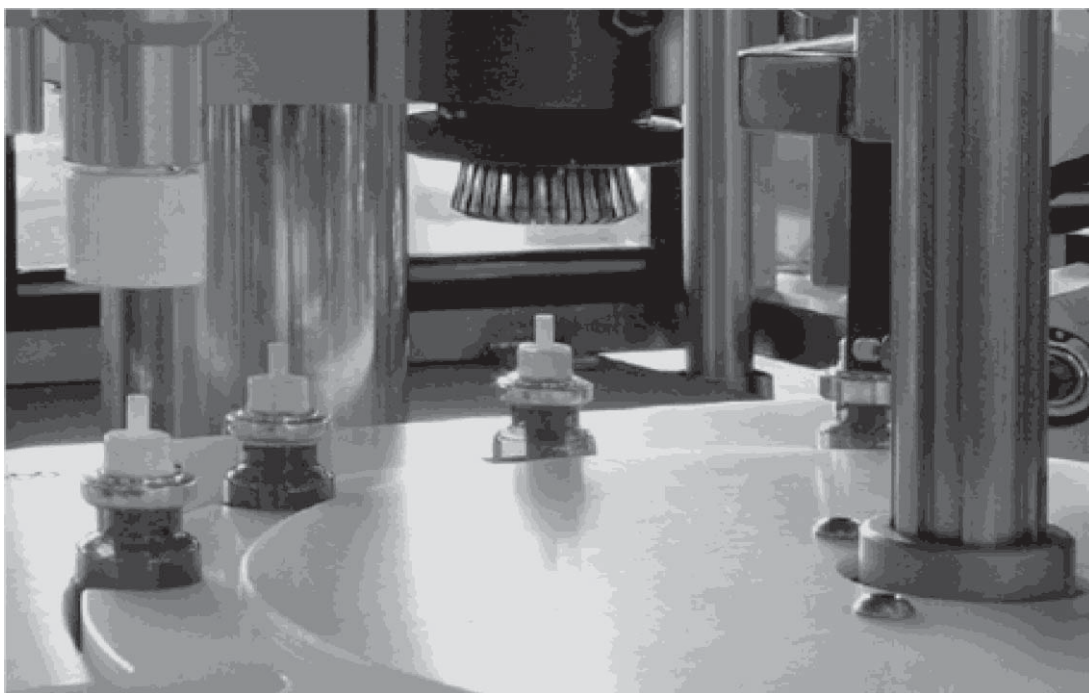


Рис 13.7. Вузол герметизації аерозольних флаконів

Цей процес здійснюється пристроєм закріплення клапана. Закріплення клапана може здійснюватися двома способами: за допомогою розтискних цанг або закаткою шляхом обертання роликів навколо шийки балона. Після цього вони надходять до дозаторів, які впорскують у них пропелент (хладон) під тиском. Порційні дозатори можуть бути роторного або лінійного типу. Після заповнення балонів пропелентом вони проходять перевірку на міцність і герметичність у водяній ванні при температурі 45 ± 5 °С протягом 15—20 хв (для скляних) або 5—10 хв (для металевих балонів). При нагріванні у ванні балонів у них створюється підвищений тиск, і вони або вибухають, або виділяють пропелент, помітний за бульбашками, які піднімаються у воді. Браковані балони витягують з ванни. Деякі лінії виробництва аерозолів забезпечені спеціальними детекторами з газовими аналізаторами, які контролюють мінімальні кількості витоку пропеленту з балонів. Негерметичні балони бракуються автоматично.

Далі балони по конвеєру надходять у сушильний тунель і просушуються після води, а потім проходять контрольне зважування на автоматичних вагах. При не відповідності маси балони бракуються автоматично. Якщо аерозольні пакування містять як пропелент стиснений газ, то їх контро-

люють на наявність тиску газу за допомогою манометра. Балони, що не містять газу, відбраковуються автоматично.

Балони обладнують розпилювачами, перевірка якості яких здійснюється на спеціальному автоматичному пристрої. За допомогою орієнтуючого автоматичного пристрою на балони одягаються захисні ковпачки. Автомат маркує балони (серія, термін придатності та інші дані). Після цього балони надходять на лінію пакування, де їх поміщають в пачки і додають інструкцію з використання. Потім ці пачки пакують у транспортну тару.

13.7. СТАНДАРТИЗАЦІЯ І ЗБЕРІГАННЯ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

Стандартизація аерозольних пакувань на підприємствах проводиться відповідно до НД і включає в себе кілька видів контролю: органолептичний, фізико-хімічний, хімічний і біологічний (при вмісті в складі серцевих глікозидів та інших речовин).

Державна фармакопея України передбачає контроль лікарських препаратів, що знаходяться під тиском, за такими показниками: *опис; перевірка на герметичність контейнера; вимірювання тиску всередині контейнера; визначення відсотка виходу вмісту контейнера; ідентифікація; супровідні домішки; мікробіологічна чистота; кількісне визначення АФІ і антимікробних консервантів; перевірка роботи клапана.*

Для аерозольних пакувань, оснащених дозувальним клапаном, додатково контролюють *середню масу ЛЗ в одній дозі і кількість доз, що видаються.* Для ЛЗ, призначених для загальної дії, у вигляді суспензій або емульсій, що знаходяться під тиском з клапаном дозувальної дії, додатково контролюють *однорідність дозування.* Для ЛЗ, що перебувають під тиском у вигляді суспензій, призначених для введення в бронхи і легені, додатково контролюють *розмір частинок.*

Піни, отримані з аерозольних пакувань, додатково оцінюють за такими показниками: *відносна густина піни, час розширення* (час досягнення максимального об'єму не має перевищувати 5 хв).

Внутрішній тиск в аерозольному пакуванні має відповідати вимогам окремої НД. Його визначають манометром, клас точності якого повинен бути 2,5. Заповнені пакування перевіряють на міцність і герметичність. Відсоток виходу вмісту аерозольного балона X , %, аналізують за формулою

$$X = \frac{m_1 - m}{m_5} \cdot 100, \quad (13.1)$$

де m_1 — маса всього пакування з вмістом, г; m_4 — маса порожнього балона, г; m_5 — маса вмісту, зазначеного на етикетці, г.

Значення середньої маси препарату в одній дозі $m_{\text{сер}}$ обчислюють за формулою

$$m_{\text{сер}} = \frac{m_2 - m_3}{n}, \quad (13.2)$$

де m_2 — маса балона після перших п'яти натискувань, г; m_3 — маса балона після 10—20 натискувань, г; n — кількість натискувань, указане в окремій НД.

Відхилення в дозі допускається не більше $\pm 20 \%$, якщо немає інших указівок в окремих НД.

Кількість доз ЛЗ, що видаються з контейнера, розраховують за формулою

$$N = \frac{m_1 - m_4}{m_{\text{сер}}}. \quad (13.3)$$

Якісні аерозольні контейнери направляють на лінію пакування. Аерозолі пакують у міцні ящики, якщо препарат вогненебезпечний, для менш небезпечних препаратів допускається транспортна тара з картону.

Аерозольні балони при їх транспортуванні мають специфічні умови порівняно з чинними правилами, прийнятими для інших лікарських форм. Слід дотримуватись зазначених на пакуванні та в НД умов зберігання (уникати ударів, дії прямих сонячних променів і високої температури).

13.8. ШЛЯХИ ВДОСКОНАЛЕННЯ АЕРОЗОЛЬНИХ ПАКОВАНЬ

У зв'язку з триваючою дискусією про шкідливий вплив фторовуглеводневих пропелентів на навколишнє середовище і можливу їх заборону ведуться інтенсивні розробки альтернативного пакування. Ці роботи спрямовані: на створення пакування з механічним розпилювачем насосного типу; використання нешкідливих витиснювачів (пропелентів); розробку нових методів розпилення; удосконалення існуючих конструкцій аерозольних контейнерів тощо.

При пошуку адекватного пропеленту було вивчено близько 15000 речовин. І лише гідрофторовуглеці були визнані єдиними речовинами, здатними замінити фреони. На відміну від фреону гідрофторовуглеці не містять атома хлору, не руйнують озоновий шар, практично не викликають «парникового ефекту», абсолютно не токсичні. Особливо це важливо при використанні безфреонових дозувальних аерозольних інгаляторів (ДАІ), які покращують відтворюваність інгаляційної дози, її доставку, спрощують техніку інгаляцій.

У сфері створення різних аерозольних пакувань усе більшого поширення набуває пакування, що отримало назву «бар'єрного». Суть його полягає в тому, що продукт відділений від пропеленту бар'єром — рухомою перегородкою, яка запобігає контакту між ними. При цьому різко розширю-

ються можливості пакування, оскільки виключається хімічна взаємодія між пропелентом і продуктом, а також стає неможливим надходження пропеленту в атмосферу. Конструктивно двокамерні аерозольні пакування виконують у різних варіантах: з поршнем, з вкладишем, з внутрішнім мішечком (рис.13.8) тощо.



Рис. 13.8. Клапан з мішечком для бар'єрного пакування

Кількість пропеленту в таких пакуваннях мала, тому струмінь, що видається з них, недостатньо дисперсний. Для підвищення дисперсності підбирають малов'язкі рецептури, зменшують прохідні перерізи отворів і каналів клапанів або вводять дуже малі кількості пропеленту в препарат.

Також значного поширення знаходять стискні балони, що виготовляють з еластичних полімерів (поліолефінів, акрилонітрилу, поліестеру, поліуретанових та інших смол). Принцип їхньої роботи базується на дії м'язової сили стискання такого балона і видавлюванні продукту через отвір з малим перерізом. Такі пакування найдешевші, однак вони потребують значних зусиль для приведення їх у дію і видають грубодисперсні аерозолі.

Усім перерахованим пакуванням притаманна одна спільна вада: неможливість досягнення достатнього внутрішнього тиску порівняно з тиском, створюваним звичайними аерозольними пакуваннями зі зрідженими пропелентами.

13.9. СУЧАСНІ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ АЕРОЗОЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Нині в клінічній практиці для інгаляції використовуються кілька систем доставки аерозольних препаратів:

- дозовані аерозольні інгалятори під тиском (фреонові і безфреонові);
- комбінація дозованих аерозольних інгаляторів (ДАІ) зі спейсером;
- дозувальні порошкові інгалятори (ДПІ);
- небулайзери.

За допомогою наведених пристроїв рідкі або тверді ЛЗ у вигляді парів або аерозолів уводяться в легені з метою досягнення місцевої або системної дії. Розмір частинок аерозолу для інгаляції підбирається таким чином, щоб значна їх частина осаджувалась в легенях.

Спейсер (аерозольний резервуар) — об'ємна камера, яка сполучає ДАІ з дихальними шляхами хворого. У спейсер частинки лікарського препарату потрапляють з інгалятора і знаходяться всередині камери в завислому стані близько 20 с. Протягом цього часу хворий може вдихнути ліки за один або кілька разів, не турбуючись про координацію вдиху з натисненням на клапан інгалятора.

Спейсери значно спрощують техніку інгаляцій, що дозволяє використовувати ДАІ практично для всіх пацієнтів, включаючи дітей, людей похилого віку та осіб з незадовільною технікою виконання інгаляційних процедур. У дітей до трьох років використовують спейсери, обладнані масками. Основна вада спейсерів — їхня відносна громіздкість, що ускладнює їх використання хворими поза домом.

У **дозувальних порошкових інгаляторах** лікарську речовину використовують у вигляді дрібнодисперсного порошку, поміщеного в блістери з подвійної фольги, які симетрично розташовані на диску. Для ефективного використання ДПІ хворий має здійснювати вдих через інгалятор з максимальним зусиллям.

Переваги ДПІ: портативність; зручність і відносна простота використання; відсутність пропелентів; відсутність необхідності в синхронізації вдиху з натискуванням на клапан інгалятора; можливість використання дітьми, починаючи з п'ятирічного віку.

Проте в ДПІ є свої вади: необхідність досить потужного повітряного потоку на вдиху, що ускладнює їх використання при нападах задухи і дітьми до п'яти років; низька відтворюваність розміру частинок; згубна дія вологості на роботу і зберігання ДПІ; неможливість використовувати спейсер; погана сприйнятливості вдихання порошкоподібних форм деякими хворими, в яких при цьому виникає кашель і/або бронхоспазм.

Небулайзери (від лат. *nebula* — туман, або хмаринка) застосовуються в медичній практиці майже 150 років. Переваги небулайзерів: здатність генерувати аерозольні частинки респірабельного розміру (1—5 мкм); можливість доставки великої дози препарату протягом короткого періоду часу (зазвичай 5—10 хв); низька орофарингеальна депозиція препаратів; проста техніка інгаляції, яка здійснюється в режимі «спокійне дихання», оскільки відсутня необхідність координації вдиху з надходженням аерозолу і немає потреби у форсованому вдиху; можливість включення в контур небулайзера подачі кисню і проведення штучної вентиляції легень; можливість використання системи при найважчих станах (астматичний статус) у людей похилого віку і дітей, при рухових розладах і порушеннях свідомості; при небулізації не потрібний пропелент.

Недоліки, властиві більшості небулайзерів: лікарський препарат при проведенні небулізації не вдається використовувати повністю, оскільки частина його залишається в так званому мертвому просторі небулайзера, навіть якщо його камера практично повністю осушена. Залишковий об'єм залежить від конструкції небулайзера і зазвичай знаходиться в межах 1 мл. З урахуванням цієї величини об'єм наповнення небулайзерів має бути не менше 2 мл. У небулайзерах із залишковим об'ємом понад 1 мл початковий об'єм повинен бути близько 4 мл, що значно підвищує витрату препарату. Залишковий об'єм може бути зменшений шляхом легкого струсу камери небулайзера в кінці процедури, при цьому крупні краплі розчину зі стінок камери повертаються в робочу зону, де він знову піддається небулізації. У цілому чим більший початковий об'єм розчину, тим більша частка препарату інгалюється. Однак при цьому час небулізації також збільшується. Крім того, слід ураховувати, що більшість лікарських препаратів для небулізації розфасована по 2,2 мл. Тому підвищення об'єму наповнення може потребувати додаткових витратних матеріалів, що збільшить вартість терапії.

R. Carsten зі співробітниками з Ludwig-Maximilians University (Мюнхен, Німеччина) запропонували нову лікарську форму аерозолю, що отримала назву *наномагнітозоль*. У ній лікарську речовину змішано з наночастинками азот оксиду, який забезпечує магнітні властивості нової лікарської форми з формуванням золь у вигляді мікрокрапельок розміром приблизно 50 нм. Нова форма аерозолю випробувана в експериментах на мишах. Інгаляції здійснювалися під контролем зовнішнього магнітного поля, що дозволяло спрямовувати аерозоль у потрібну ділянку легенів. При цьому ефективність його доставки в бронхи вдалося підвищити у вісім разів.

Існуючі сьогодні інгалятори доставляють у легені не більше 4 % лікарської речовини. Це змушує лікарів значно підвищувати його дозу, що загрожує високим ризиком небажаних побічних ефектів.

Поки що рано робити прогнози, наскільки ефективним виявиться наномагнітозоль у людини через набагато більш розвинену систему бронхів. Крім того, доведеться також розв'язати проблему створення градієнтів магнітних полів навколо грудної клітки людини, що значно складніше, ніж у дрібних тварин.

Прогресивний напрям розвитку препаратів під тиском — розробка фахівцями Корейського інституту радіології і медицини спрею зі стовбурових клітин шкіри потерпілого. Препарат дозволяє ефективно лікувати значні ураження шкіри від опіків і дії радіації.

Таким чином, нині препарати, що знаходяться під тиском, набувають усе більшого розповсюдження в медицині для лікування різних патологічних станів організму людини і постійно удосконалюються.

Лікарські засоби для парентерального застосування

14.1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА. КЛАСИФІКАЦІЯ. ВИМОГИ

Лікарські засоби для парентерального застосування — це стерильні препарати, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини. До них належать водні і неводні розчини, емульсії, суспензії, порошки і таблетки для одержання розчинів та імплантації, ліофілізовані препарати, які вводяться в організм парентерального (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, ретробульбарно або субкон'юнктивально, у різні порожнини тощо).

Парентеральні лікарські засоби (ПЛЗ) — порівняно молода лікарська форма. Уперше підшкірні вприскування ліків були здійснені на початку 1851 року військовим лікарем П. Лазаревим. Сьогодні серед усіх ГЛЗ, що випускаються вітчизняною фармацевтичною промисловістю, на парентеральні препарати припадає близько 30 %.

Парентеральний шлях введення в організм ліків має чимало переваг перед іншими методами:

- ✦ швидка дія і повна біологічна доступність лікарської речовини;
- ✦ точність і зручність дозування;
- ✦ можливість введення лікарської речовини хворому, що знаходиться в неприємному стані, або коли ліки не можна вводити через рот;
- ✦ відсутність дії секретів ШКТ і ферментів печінки, що має місце при внутрішньому вживанні ліків;
- ✦ можливість створення великих запасів стерильних розчинів, що полегшує і прискорює їхнє відпускання з аптек.

Поряд із перевагами парентеральний шлях введення має і деякі вади:

- ✧ при введенні препаратів через ушкоджену шкіру в кров легко можуть потрапити патогенні мікроорганізми;
- ✧ разом з парентеральним засобом в організм може бути введене повітря, що викличе емболію судин або розлад серцевої діяльності;
- ✧ навіть незначна кількість сторонніх домішок може негативно вплинути на організм хворого;
- ✧ психоемоційний аспект, пов'язаний із болісністю парентерального шляху введення;
- ✧ введення стерильних ліків повинне здійснюватися кваліфікованими фахівцями.

Уведення ПЛЗ здійснюється шляхом *ін'єкцій* (уприскування незначного об'єму), *інфузій* (разове вливання понад 100 мл крапельно або струйно) або *імплантацій* за допомогою спеціальних пристроїв з порушенням

цілісності шкірних або слизових покривів. Таке застосування достатньо болюче, тому останнім часом використовуються менш болісні методи безголкового введення ін'єкційних розчинів у вигляді якнайтоншого (близько 0,1—0,12 мм діаметром) струменя під високим тиском, що виприскується з отвору спеціального ін'єктора зі швидкістю 300 м/с і проникає через шкірний покрив на глибину 3 см.

Згідно з ДФУ лікарські засоби для парентерального застосування класифікують за такими групами.

Ін'єкційні лікарські засоби — це стерильні розчини, емульсії або суспензії. Розчини для ін'єкцій мають бути прозорими і практично вільними від частинок. Емульсії для ін'єкцій не повинні виявляти ознак розшарування. У суспензіях для ін'єкцій може спостерігатися осад, який має швидко диспергувати при струшуванні, утворюючи суспензію. Суспензія, що утворилася, має бути достатньо стабільною для того, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби — це стерильні водні розчини або емульсії, в яких дисперсійне середовище — вода; мають бути вільними від пірогенів і зазвичай ізотонічними крові. Призначаються для застосування у великих дозах, тому не повинні містити ніяких антимікробних консервантів.

Концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів являють собою стерильні розчини, призначені для ін'єкцій або інфузій після розведення. Перед застосуванням концентрати розводять до вказаного об'єму відповідною стерильною рідиною. Після розведення отриманий розчин має відповідати вимогам, що висуваються до ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.

Порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів — це тверді стерильні речовини, розміщені в стерильний контейнер. При струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини вони мають швидко утворювати або прозорий, вільний від частинок розчин, або однорідну суспензію. Після розчинення або суспендування вони мають відповідати вимогам, що висуваються до ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.

Гелі для ін'єкцій являють собою стерильні гелі з визначеною в'язкістю, яка забезпечує модифіковане вивільнення ЛР після ін'єкції.

Імпланти — стерильні тверді лікарські засоби, що мають придатні для парентеральної імплантації розміри й форму. Діючі речовини повинні вивільнятися протягом тривалого часу. Вони мають бути упаковані в індивідуальні стерильні контейнери.

Вимоги статті ДФУ не поширюються (!) на препарати, виготовлені з людської крові, імунологічні і радіофармацевтичні препарати, імплантуючі протези.

Парентеральне застосування препаратів припускає порушення шкірного покриву, що пов'язано з можливим інфікуванням патогенними мікро-

організмами і введенням механічних включень. Тому стерильне виробництво препаратів порівняно з іншими напрямками фармацевтичної промисловості має специфічні особливості, що диктуються вимогами до парентеральних лікарських форм. Головні з них — відсутність механічних домішок, стерильність, стабільність, апірогенність, а для деяких — ізотонічність, осмолярність або осмоляльність, ізоіонічність, ізогідричність, певне значення в'язкості, що вказується у відповідній НД.

14.2. СТВОРЕННЯ УМОВ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА СТЕРИЛЬНОЇ ПРОДУКЦІЇ

Для створення оптимальних умов, що забезпечують випуск високоякісних лікарських препаратів, за останні десятиліття розроблені вимоги до виробництва стерильної продукції, викладені в книгах «Належна виробнича практика лікарських засобів» (1999 і 2001), Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», GMP (Good Manufacture practice) BOOЗ і GMP ЄС.

Принципи GMP вимагають приділяти основну увагу не стільки контролю готового продукту, скільки забезпеченню його якості за рахунок правильної організації і досконалої технології виробництва.

Для забезпечення всіх показників якості готової стерильної продукції повинні виконуватися спеціальні вимоги, що висуваються до документації, проведення технологічного процесу, чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного устаткування, вентиляції і чистоти повітря, системи підготовки основної сировини і допоміжних матеріалів для зниження до мінімуму ризику контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенними речовинами. Висуваються також певні вимоги до персоналу і виробничої санітарії. Дотримання цих правил залежить, у першу чергу, від належної кваліфікації, освіти, рівня практичного досвіду і виробничої дисципліни всього персоналу.

Вимоги до виробничих приміщень. Виробництво ПЛЗ здійснюють на спеціальних, тільки для цих цілей призначених дільницях. Оснащення цих приміщень має забезпечувати мінімум можливості забруднення готового продукту виробництва, тобто мінімум місць скупчення пилу, подачу повітря контрольованої чистоти, підтримку підвищеного тиску. У приміщенні підтримують певну температуру і вологість. Такі приміщення називають «чистими». Чисте приміщення може містити одну або кілька чистих зон, які можуть створюватися в локальних об'ємах: ламінарні шафи, модулі, ізолятори, блоки тощо.

Важливою характеристикою чистого приміщення є його *клас*, який характеризується класифікаційним числом, що визначає максимально допустиму облікову концентрацію аерозольних частинок певного розміру в 1 м³ повітря. Для одержання повітря з необхідними характеристиками мають використовуватися методи, що пройшли валідацію, внесені до виробничої документації і дозволені в установленому порядку вповноваженим

державним органом. При виробництві стерильних лікарських засобів використовують чотири класи чистоти, які позначають літерами А, В, С, D. Приміщення вищого класу чистоти необхідно розташовувати всередині приміщень нижчого класу, а вхід у них — лише через повітряні шлюзи.

У чистих зонах усі відкриті поверхні повинні бути гладкими, непроникними і непошкодженими, щоб звести до мінімуму утворення і накопичення пилу і мікроорганізмів, а також забезпечити можливість багаторазового застосування очищувальних і дезінфікувальних засобів. Матеріали, які використовуються при обробці виробничих приміщень, мають бути такими, що не порошяться, не горять, легко миються і стійкі до дії дезінфікувальних речовин. Після завершення технологічних робіт приміщення слід обробляти дезінфікувальними засобами та УФ-опроміненням.

Приміщення (зокрема виробничі, складські, санітарно-побутові) мають бути об'єднані в окремі функціонально-технологічні блоки, а за необхідності — з автономними системами інженерного забезпечення. Приміщення для виробництва мають використовуватися суворо за призначенням і бути досить просторими, щоб звести до мінімуму ризик змішування різних лікарських засобів, перехресне забруднення або пропуск однієї зі стадій технологічного процесу. Вони мають бути оснащені необхідною кількістю устаткування. У кожному чистому приміщенні має функціонувати сигнальна система, що попереджає про порушення або припинення процесу подачі стерильного повітря. У чистих приміщеннях має створюватися ламінарний потік повітря.

Приміщення для підготовки до роботи персоналу повинні бути спроектовані як повітряні шлюзи і використовуватись таким чином, щоб забезпечити розподілення різних етапів перевдягання і тим самим звести до мінімуму ризик контамінації технологічного одягу мікроорганізмами і механічними частинками. Остання частина приміщення для зміни одягу повинна мати той же клас чистоти, що й робоча зона, в яку вона веде.

Доступ персоналу і/або обладнання і матеріалів у чисті виробничі приміщення чи зони має відбуватися лише через повітряні шлюзи, в яких повітря, яке надходить, має очищуватись з використанням фільтрів відповідної ефективності.

Забезпечення виробничих приміщень чистим повітрям. Повітря виробничих приміщень — потенційне джерело забруднення ліків, тому його очищення є одним із ключових завдань підготовки виробництва. Рівень чистоти повітря, що знаходиться в приміщенні, визначає його клас чистоти.

У приміщення класу чистоти D подають повітря, яке пройшло не менш ніж один ступінь очищення. Очищення повітря, яке подається в приміщення класу чистоти С, може бути двоступінчатим, а в приміщення класу чистоти А і В — лише треступінчатим. Для створення надчистих приміщень або окремих зон усередині їх розміщується спеціальний модуль або ламінар, в який подається автономно ламінарний потік стериль-

ного повітря. Останнім часом широкого розповсюдження набули ефективні повітряні фільтри HEPA (High-efficiency particulate air), VERA, ULPA та інші типи.

У чисті приміщення для забезпечення стерильності вдувається повітря більше, ніж відсмоктується. Надлишкове стерильне повітря просочується через нещільність в огорожах, дверях і запобігає потраплянню до приміщення нефільтрованого повітря ззовні.

Очищення витяжного повітря також має здійснюватися крізь фільтри грубої або тонкої очистки для захисту навколишнього середовища від можливих шкідливих або небезпечних викидів із виробничих приміщень. Система забезпечення повітрям в приміщеннях виробництва β -лактамних антибіотиків має бути повністю ізольована від повітряних систем виробництва інших лікарських засобів.

За необхідності будівля повинна мати систему забезпечення стисненим повітрям, азотом тощо, а також схему їхнього розподілення по всіх виробничих приміщеннях, де це потрібно.

Вимоги до персоналу і технологічного одягу. Оснащення виробництва системами з ламінарним потоком і подача в приміщення чистого й стерильного повітря ще не розв'язують проблеми чистого повітря, оскільки працюючий у приміщенні персонал також є активним джерелом забруднення. Тому в чистих виробничих приміщеннях під час роботи має перебувати мінімальна кількість працівників, передбачена відповідними інструкціями.

Персонал, що входить у виробниче приміщення, повинен бути одягнений у спеціальний одяг, який відповідає виконуваним виробничим операціям. Технологічний одяг персоналу має відповідати класу чистоти тієї зони, в якій він працює, тобто максимально захищати продукт виробництва від частинок, які виділяються людиною. Як правило, технологічний одяг складається з костюма (суцільного або з двох частин) із щільно прилеглими манжетами до зап'ясть, високим коміром і відповідним взуттям або бахілами. Одяг і взуття не повинні виділяти ворс або інші частинки. Волосся (борода, вуси) мають бути закриті, на руках — гумові або пластикові рукавички.

До працівників у чистих зонах висуваються високі вимоги відносно їх особистої гігієни та чистоти. У чистих приміщеннях забороняється носити наручний годинник, ювелірні вироби, використовувати косметичні засоби. Робітники зобов'язані інформувати свого безпосереднього начальника про будь-які нездужання або інші обставини, які можуть підвищити ризик контамінації стерильних лікарських засобів.

Увесь персонал (включаючи тих, що займаються прибиранням і технічним обслуговуванням), який працює в чистих зонах, повинен регулярно проходити професійне навчання, пов'язане з належною практикою виробництва стерильної продукції, гігієною та основами мікробіології.

Вимоги до технологічного процесу. Виробництво стерильної продукції має здійснюватися за методиками, чітко викладеними в техно-

логічних регламентах і виробничих інструкціях, з урахуванням принципів і правил GMP як необхідної умови для отримання готової продукції високої якості відповідно до реєстраційної та ліцензійної документації.

Виробництво стерильної продукції залежно від **способу досягнення стерильності** поділяють на такі категорії:

- виробництво, що передбачає фінішну стерилізацію продукту;
- виробництво, що здійснюється в асептичних умовах на одному або всіх етапах приготування препарату.

На рис. 14.1 зображено послідовність технологічних операцій, що передбачає різні умови виробництва стерильної продукції.



Рис. 14.1. Схема технологічного процесу виробництва стерильних препаратів для парентерального застосування

При виробництві продукції, що стерилізується в первинному пакуванні, підготовку вихідної сировини і первинного пакування, а також одержання багатьох видів лікарських засобів необхідно проводити в чистих зонах з класом чистоти не нижче D, щоб забезпечити досить низький рівень ризику контамінації частинками і мікроорганізмами, потрібний для фільтрації і стерилізації. Якщо мікробна контамінація становить особливий ризик для продукції (наприклад, коли вона являє собою живильне середовище для росту мікроорганізмів, або до її стерилізації проходить досить тривалий період часу, або технологічний процес ведеться у відкритих посудинах), приготування має здійснюватися в зоні з класом чистоти C. Фасування продукції в первинне пакування перед остаточною стерилізацією має здійснюватися в зоні з класом чистоти не нижче C. Різні операції з підготовки компонентів, приготування продукту і наповнення контейнерів мають виконуватися в окремих зонах усередині чистого приміщення.

У виробництві продукції, що одержують в асептичних умовах, підготовлене первинне пакування має знаходитися в чистій зоні з навколишнім середовищем не нижче за клас чистоти D. Технологічні операції з приготування, стерилізаційного фільтрування і фасування продукції в асептичних умовах мають здійснюватися на робочому місці з класом чистоти A і в навколишньому середовищі, відповідному класу B.

Вимоги до технологічного обладнання. Для створення умов, що запобігають можливості мікробного обсіменіння ПЛЗ, важливе значення має обладнання, що реалізовує технологічні процеси. Це визначає низку вимог до конструкції технологічного устаткування, вибору форм, матеріалів і покриття його деталей.

Виробниче устаткування не повинне негативно впливати на якість продукції. Частина або поверхні обладнання, що контактують з продукцією, виготовляють з матеріалів, які не вступають з нею в реакцію, не мають абсорбційних властивостей і не виділяють речовини в такій кількості, щоб це могло вплинути на якість продукції. Воно також повинно мати реєструючі пристрої для контролю параметрів процесу.

Останнім часом простежується тенденція до створення локальних чистих зон завдяки використанню новітніх технологій і устаткування класу CIP (Clean In Place — очищення на місці) і переходу до бар'єрних ізоляційних технологій, що дозволяють зменшити до мінімуму або виключити присутність персоналу у виробничих приміщеннях. Це дає змогу створити особливу чистоту в обмеженому об'ємі, безпосередньо в зоні обробки матеріалу, унаслідок чого зберігаються санітарно-гігієнічні умови в усьому виробничому приміщенні. Обмеження об'ємів зон очищення не лише підвищує якість оброблюваного повітря, а й найбільш доцільне з економічної точки зору.

Один з шляхів вирішення цих завдань — застосування сучасних *автоматичних ліній* ампулювання парентеральних препаратів. Такі потоково-автоматизовані лінії мають очевидні переваги перед устаткуванням, призначеним для виконання лише однієї якоїсь операції. Використання автоматизованих ліній дозволяє практично повністю виключити фізичну працю людини шляхом застосування приладів, автоматів і машин, об'єднаних автоматичним транспортуванням предметів праці, тобто автоматизацією всього виробничого процесу.

14.3. ВИМОГИ ДО ПЕРВИННИХ ПАКОВАНЬ ДЛЯ СТЕРИЛЬНОЇ ПРОДУКЦІЇ

Завдання кожного фармацевтичного підприємства — виробництво в оптимальних умовах високоякісних фармацевтичних препаратів і надійна доставка їх до споживача. При цьому нарівні із жорсткими вимогами до виробництва стерильної продукції такі ж високі вимоги мають висуватися як до первинного пакування, так і до пакувальних засобів та матеріалів, що контактують з препаратом.

ПЛЗ заводського виробництва випускаються в контейнерах зі скла (ампули, карпули-картриджі, флакони, пляшки, шприци), у прозорих пакуваннях із полімерних матеріалів (флакони, шприц-ампули, шприци, м'які контейнери). Інформацію про асортимент скляної і полімерної тари, а також закупорювальних засобів для препаратів парентерального призначення наведено в главі 2.

Контейнери для ПЛЗ підрозділяють на дві групи:

— *однодозові*, що містять певну кількість препарату, призначену для одноразової ін'єкції;

— *багатодозові*, що забезпечують можливість багаторазового відбору з посудини певної кількості препарату, уміщеного в ній, без порушення стерильності.

Найбільш поширеним представником однодозового контейнера є ампула. Ампули — це скляні посудини різної місткості (1; 2; 3; 5; 10; 20 і 50 мл) і форми. Ампула складається з розширеної частини — корпусу (пульки), куди вміщуються лікарські речовини (у розчині або іншому стані), і 1—2 капілярів («стебел»), які служать для наповнення та опорожнення ампул. Капіляри можуть бути рівними або з перебивкою. Перебивка на капілярі перешкоджає потраплянню розчину у верхню його частину при запаюванні і поліпшує умови розкриття ампул перед ін'єкцією.

Ампули, як правило, виготовляють з безбарвного скла, іноді — із жовтого і дуже рідко з кольорового. Зазвичай виготовляють ампули з плоским дном, хоча з технологічних причин воно має бути ввігнутим усередину. Це забезпечує можливість осадити в цій «канавці» осколки скла, які утворюються при розкритті. Також дно повинно забезпечувати стійкість порожньої ампули з обрізаним стеблом на горизонтальній площині. Ампули мають відповідати формі й геометричним розмірам, зазначеним у комплекті технічної документації, затвердженій за встановленим порядком, і випускаються шести типорозмірів з різним маркуванням (рис. 14.2).

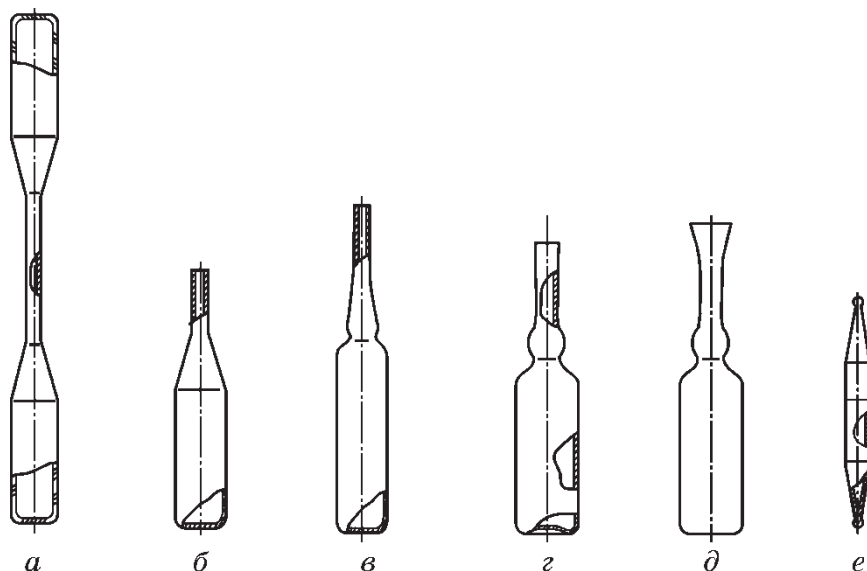


Рис. 14.2. Форма і типи скляних ампул:

a — тип С; *б* — тип ВВ; *в* — тип ВПВ; *г* — тип ІІ-В; *д* — тип ІІ-С; *е* — тип Г (для гліцерину)

Фармацевтичні підприємства можуть користуватися готовими ампулами, виготовленими скляними заводами, або виробляти їх самі на склодувних дільницях.

Основним матеріалом для виготовлення ампул є скло. **Скло** — це твердий розчин, отриманий у результаті охолодження розплавленої суміші силікатів, оксидів металів і деяких солей. До його складу входять різні оксиди: SiO_2 , Na_2O , CaO , MgO , B_2O_3 , Al_2O_3 та інші сполуки. Серед видів неорганічного скла (боросилікатне, боратне та інше) велика роль належить силікатному склу, сплавленому на основі кремнезему. Уводячи до його складу певні оксиди, одержують скло із заздалегідь заданими фізико-хімічними властивостями. Найпростіший склад має скло, отримане розплавленням кварцового піску (95—98 % силіцій діоксиду) до утворення склоподібної маси, з якої виготовляють так званий кварцовий посуд, що має велику термічну і хімічну стійкість.

Однак виготовити і запаяти ампулу з кварцового скла практично неможливо через його високу температуру плавлення (1550—1800 °C). Тому для зниження температури плавлення до складу скла додають оксиди металів, введення яких також зменшує його хімічну стійкість. Для підвищення хімічної стійкості до складу скла вводять бор та алюміній оксиди. Додавання до складу скла магній оксиду дуже збільшує його термічну стійкість. Регулювання вмісту бору, алюміній і магній оксидів підвищує ударну міцність і знижує крихкість скла. Змінюючи склад компонентів та їхню концентрацію, можна одержати скло із заданими властивостями.

До ампульного скла висувають такі вимоги: *безбарвність* і *прозорість* — для контролю на відсутність механічних включень і можли-

вості виявлення ознак псування розчину; *легкоплавкість* — для здійснення якісної запайки ампул; *водостійкість*; *механічна міцність* — для витримання навантажень при обробці ампул у процесі виробництва, транспортуванні та зберіганні (ця вимога має поєднуватися з необхідною крихкістю скла для легкого розкривання капіляра ампул); *термічна стійкість* — здатність скла не руйнуватися при різких коливаннях температури, зокрема при стерилізації; *хімічна (гідролітична) стійкість*, яка гарантує незмінність складу всіх компонентів препарату.

Скло як складний сплав при тривалому контакті з водою або водними розчинами (особливо при нагріванні) виділяє зі своєї поверхні окремі складові частини, тобто піддається процесу вилужування або розчиненню верхнього шару скла. **Вилужування** — це перехід зі структури скла переважно оксидів лужних і лужноземельних металів у водний розчин завдяки своїй високій рухливості порівняно з високим зарядом чотиривалентного силіцію. При більш глибоких процесах вилужування іони лужних металів легко переміщуються з внутрішніх шарів скла на місце іонів, що вступили в реакцію. Унаслідок цього поверхневий шар скла повністю переходить у розчин, піддається гідролізу і призводить до зміни рН розчину. При цьому явищі стає можливим:

- випадання вільних основ алкалоїдів із їхніх солей;
- осадження речовин із колоїдних розчинів у результаті зміни рН;
- осадження гідроксидів або оксидів металів з їхніх солей;
- гідроліз естерів, глікозидів та алкалоїдів, що мають складну естерну будову (атропін, скополамін тощо);
- оптична ізомеризація активних речовин з утворенням фізіологічно неактивних ізомерів, наприклад алкалоїдів ріжків;
- окиснення речовин, чутливих до дії кисню в нейтральному або слабколужному середовищі, наприклад морфіну, адреналіну тощо.

Хімічну стійкість внутрішньої поверхні ампул можна підвищити, змінивши її поверхневу структуру. Найчастіше застосовується спосіб обробки поверхні ампул силіконами. Однак силіконізовані і пластмасові ампули донині не знайшли широкого застосування в нашій країні.

Існують й інші шляхи усунення процесу вилужування: використання неводних розчинників; роздільне ампулювання лікарської речовини і розчинника; зневоднювання препаратів; заміна скла іншими матеріалами.

Класи і марки скла. Залежно від якісного та кількісного складу, а також отриманих властивостей, нині за гідролітичною стійкістю розрізняють кілька класів і марок скла, яке використовується у виробництві ПЛЗ.

До вітчизняних марок (сортів) ампульного скла належать НС — нейтральне й АБ — безборне скло. Ампульне скло марки НС-3 — найбільш хімічно стійке з нейтральних стекол завдяки великій кількості бор оксиду (6 %). Це скло використовується для виготовлення ампул і

флаконів для розчинів речовин, що піддаються гідролізу, окисненню тощо (наприклад, розчини солей алкалоїдів). Нейтральне скло марки НС-1 містить більшу кількість бор оксиду і меншу натрій оксиду порівняно з марками НС-2 і НС-2А і використовується для ампулювання ЛР, менш чутливих до лугів (розчини натрій хлориду, магній сульфату, кальцій хлориду тощо). Нейтральне скло марок НС-2 і НС-2А зараз використовується в основному для виготовлення флаконів і пляшок для крові та інфузійних препаратів. Безборне ампульне скло марки АБ-1 лужне і використовується для виготовлення ампул і флаконів, в які поміщають стійкі в олійних розчинах речовини, тому що при цьому вилужування практично не відбувається. Для світлочутливих субстанцій використовується скло марки СНС-1 — світлозахисне нейтральне скло. З 1996 року в Україні введена нова марка скла медичного для виготовлення ампул — УСП-1 (ТУ У 480945—2002), що відповідає першому класу.

Виготовлення скляних ампул, флаконів і пляшок для інфузійних розчинів здійснюють на скляних заводах різними методами формування (з попереднім виготовленням складроту, струменево-видувним, пресовидуванням тощо) за допомогою високопродуктивних машин.

14.4. ПІДГОТОВКА КОНТЕЙНЕРІВ І ЗАКУПОРЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

14.4.1. Підготовка скляних ампул

Підготовка скляних ампул до наповнення включає такі операції: їх миття, сушіння і/або стерилізація. Якщо в технологічному процесі використовують спарені ампули, то зазначеним операціям передують розкриття капілярів, для чого застосовують спеціальні пристрої або окремі машини.

Способи миття ампул. Це одна з найвідповідальніших стадій ампульного виробництва, яка складається із зовнішнього і внутрішнього миття ампул.

Для зовнішнього миття ампул застосовують метод душування струменями гарячої води. Внутрішнє миття ампул може здійснюватися такими способами: *вакуумними* (різновиди: турбовакуумний, вихровий і пароконденсаційний), *вібраційним*, *ультразвуковим* і *віброультразвуковим*, *термічним* і *шприцевим*.

В останні роки широкого застосування набула **технологія шприцевого (струминного) миття** ампул, хоча вона також не забезпечує високої якості їхньої очистки. Суть шприцевого миття полягає в тому, що в ампулу, орієнтовану капіляром униз, вводять порожнисту шприцеву голку, через яку під тиском подають воду. Турбулентний струмінь води з голки вимиває внутрішню поверхню ампули і видаляється через зазор між голкою та отвором капіляра (рис. 14.3).

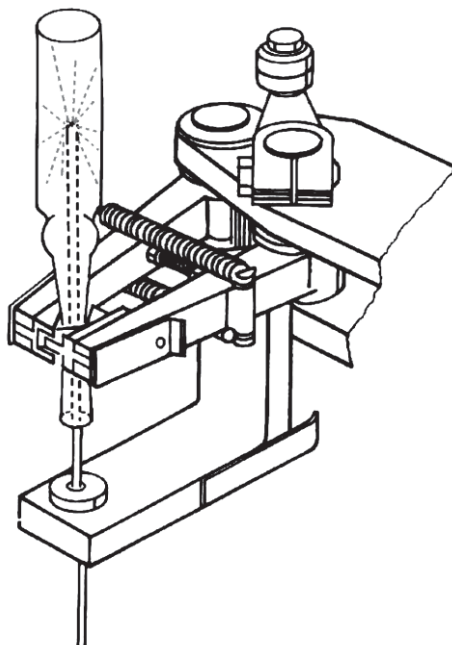


Рис. 14.3. Принципова схема шприцевого миття ампул

Очевидно, що інтенсивність миття багато в чому залежить від швидкості циркуляції рідини всередині ампули, тобто від швидкості її надходження і витіснення. Однак шприцева голка, уведена в отвір капіляра, зменшує його вільний переріз, необхідний для евакуації води. Крім того, велика кількість голок ускладнює конструкцію машин, а також посилює вимоги до форми і розмірів ампул. Продуктивність цього способу невелика, але для підвищення ефективності його об'єднують з ультразвуковою обробкою. Поєднання шприцевого миття ампул із застосуванням ультразвуку широко використовують в автоматичних лініях підготовки і наповнення ампул різних зарубіжних виробників.

Для перевірки якості миття при проведенні завантаження мийного апарата в кожен касету з ампулами в кількох місцях поміщають контрольні ампули зі спеціально нанесеними всередині забарвленими забрудненнями. Після миття ці ампули мають бути чистими.

Сушіння і стерилізація ампул. Після миття ампули досить швидко, щоб запобігти вторинному забрудненню, передаються на сушіння або стерилізацію (за винятком тих способів миття, що містять у собі ці процеси) залежно від умов ампулювання.

Висушування може проводитися в спеціальних *сушильних шафах* при температурі 120—130 °С 15—20 хв. Якщо необхідна стерилізація, то обидві операції об'єднуються й ампули витримують у сухоповітряному стерилізаторі при 180 °С протягом 60 хв. Стерилізатор установлюють між двома приміщеннями так, щоб завантаження вимитих ампул проводилося в мийному відділенні, а розвантаження висушених або простерилізованих — у відділенні наповнення ампул розчином (у приміщенні більш високого класу чистоти).

Цей метод сушіння і стерилізації має ряд вад. По-перше, у повітрі стерилізатора міститься велика кількість частинок у вигляді пилу й окалини, що виділяються нагрівальними елементами. По-друге, температура в різних зонах камери неоднакова. По-третє, у стерилізатор при кожному завантаженні потрапляє нестерильне повітря.

Більш ефективно для стерилізації ампул застосовувати нові види *стерилізаторів із ламінарним потоком* нагрітого стерильного повітря. У них повітря з невеликим надлишковим тиском за допомогою вентилятора подається в калорифер, нагрівається до температури стерилізації 180—300 °С, фільтрується і через розподільувальний пристрій надходить у стерилізаційну камеру у вигляді ламінарного потоку по всьому її перетину, що створює рівномірне температурне поле по всьому перетину камери. Фільтрування крізь стерилізаційні фільтри і невеликий підпор повітря гарантує відсутність механічних забруднень і мікрофлори в зоні стерилізації.

Для сушіння і стерилізації на великих фармацевтичних підприємствах використовують *тунельні сушарки*, в яких касети з ампулами переміщуються по транспортеру при нагріванні інфрачервоними променями в сушильній частині до 170 °С, а в стерилізаційній — до 300 °С.

14.4.2. Підготовка скляних флаконів і закупорювальних засобів

Скляні флакони і пляшки виготовляють, як правило, зі скла марки НС-2, яке має меншу гідролітичну стійкість, ніж ампульне, тому процес якісної підготовки скляних контейнерів і закупорювальних засобів має важливе значення у виробництві інфузійних препаратів.

Процес підготовки флаконів і пляшок починається із замочування, миття зовнішньої і внутрішньої поверхонь і стерилізації. Під час замочування мийний розчин ПАР піддає деструкції частинки забруднень, що веде до їх відшаровування з поверхні скла і видалення. Першим етапом миття здебільшого є миття внутрішньої поверхні флаконів, при якому відбувається механічне очищення забруднень.

Миття зовнішньої і внутрішньої поверхонь флаконів і пляшок здійснюється із застосуванням струминного (шприцевого), ультразвукового або контактно-ультразвукового методів або їхньою комбінацією. Більш ефективний контактно-ультразвуковий спосіб очищення за рахунок безпосереднього контакту стінок пляшок із джерелом коливань. При цьому ультразвукові коливання збуджуються в самому очищуваному виробі, який стає випромінювачем, і очищення забруднень здійснюється за рахунок як специфічних ефектів, що виникають у рідині, так і механічних коливань самої пляшки. У промислових умовах миття флаконів здійснюється на типовому устаткуванні вітчизняного й імпортного виробництва. На деяких заводах використовують установки з пароконденсаційним способом миття пляшок.

Останнє обполіскування флаконів здійснюють водою для ін'єкцій, профільтрованою крізь мембранний фільтр з порами розміром не більше 5,0 мкм.

Після миття флакони надходять на стерилізацію. Для цього використовують сушильно-стерилізаційні установки тунельного типу, де флакони проходять три зони: нагрівання до температури стерилізації (315 ± 35 °C), витримку при заданій температурі протягом певного часу (5—30 хв) і охолодження профільтрованим крізь фільтр тонкого очищення стерильним повітрям.

Для закупорювання скляних флаконів і пляшок застосовують гумові пробки, які одержують вулканізацією (поперечним зшиванням) макромолекулярних еластомерів із введенням спеціальних добавок. Еластомери одержують із природної або синтетичної сировини в результаті процесу полімеризації або поліконденсації. До складу гумових сумішей можуть входити каталізатори (солі і оксиди металів), барвники, стабілізатори, пластифікатори, наповнювачі, здатні при міграції в розчини викликати зміну якості препаратів і чинити побічну дію на організм. Тому підготовці пробок приділяють велике значення.

Гумові або еластомерні фасонні пробки фіксуються на скляному контейнері за допомогою алюмінієвих і пластикових ковпачків з контролем розкриття, які закатуються або накручуються. Деякі фірми випускають ковпачки — Flip-Off” (що складаються з металевої основи з пластмасовою кришкою, яка захищає ділянку введення голки) і комбіновані ковпачки — Combi Seals” (алюміній + пластик + еластомер).

Миття пробок і ковпачків включає кілька послідовних операцій обробки і обполіскувань. НД регламентує таку послідовність обробки: відмивання пробок від гумової крихти, миття в розчині мийного засобу, кип'ятіння в розчині натрій гідроксиду, соди кальцинованої або тринатрійфосфату, кислоти хлористоводневої. Після кожної операції проводять обполіскування пробок проточною водопровідною водою, а потім очищеною. Останнє обполіскування проводять водою для ін'єкцій, профільтрованою крізь фільтр із порами розміром не більше 5,0 мкм. Перед стерилізацією пробки силіконують. Стерилізують пробки і ковпачки насиченою парою в стерилізаторах із подальшим сушінням стерильним повітрям.

Для підготовки закупорювальних засобів використовують промислові машини з обертовим барабаном і котли для кип'ятіння, парові стерилізатори вітчизняного та зарубіжного виробництва, але перевагу віддають автоматичним лініям і поліфункціональним апаратам, що поєднують усі операції миття і стерилізації (наприклад, виробництва фірм «Фармаклин» (Швейцарія), — BOSCH” (Німеччина), — Truking Science & Technology Co., Ltd” (Китай) та ін.).

Стерильні флакони, пробки і ковпачки вивантажують у стерильні посудини з герметичними кришками і зберігають у чистій зоні з навколишнім середовищем щонайменше класу D не більше 24 год.

14.4.3. Полімерні матеріали для пакування парентеральних лікарських засобів

Існуючі вади скляних посудин пов'язані з явищем вилужування і розчинення скла, впливом на стабільність і якість ін'єкційних та інфузійних розчинів; складністю транспортування і зберігання у зв'язку з крихкістю таропакувального матеріалу; відносно великою його тоннажністю тощо. Вони свідчать про необхідність пошуку і використання для пакування ПЛЗ більш прогресивних матеріалів.

За останні десятиліття зросла зацікавленість учених у створенні різного роду пластмасових пакувань для зберігання стерильних лікарських форм. Зацікавленість пластмасами і взагалі полімерними матеріалами пояснюється тим, що вони мають таке поєднання цінних властивостей, якого не має жодний з інших матеріалів. Так, порівняно зі склом високополімерні матеріали виявляють меншу крихкість або зовсім позбавлені її при задовільній механічній міцності, жорсткості і поверхневій твердості. Багато пластмас інертні, нейтральні й водночас стійкі до дії лугів, кислот, багатьох окисників і відновників. Вони досить легко переробляються у виробі складної конфігурації, а еластичність деяких полімерів дозволяє створювати з них принципово нові конструкції тари та пакувань (рис. 14.4). Ці обставини послужили поштовхом до подальшого широкого вивчення можливостей застосування пластмас у фармацевтичному виробництві. З полімерних матеріалів для виробництва первинних пакувань ПЛЗ найбільш перспективні і відповідають основним вимогам поліетилен, поліпропілен і полівінілхлорид.



Рис. 14.4. Види полімерних пакувань

Серед вимог, що висуваються до полімерних пакувань, слід виділити такі: контейнери мають витримувати умови стерилізації, причому їх конструкція і метод стерилізації повинні забезпечувати можливість стерилізації всіх елементів контейнера, які контактують з лікарським засобом. Закупорювальні засоби є частиною контейнера. Після герметизації полімерні контейнери мають забезпечувати стерильність і збереження цілісності при зберіганні і транспортуванні. Для більш надійного зберігання контейнер запаковують у захисну оболонку. Таке пакування повинно бути достатньо прозорим для того, щоб забезпечити візуальний контроль вмісту в будь-який момент. Полімерні контейнери можуть мати пристосування для приєднання комплекту для вливання, конструкція якого забезпечувала б надійне з'єднання.

Характерна особливість таких видів пакувань — відсутність необхідності попередньої їх підготовки (миття і сушіння) перед наповненням, що істотно знижує витрати порівняно з виробництвом ПЛЗ у скляній тарі. Розчини ЛР поміщають у полімерні пакування і герметизують в одному автоматичному комплексі устаткування, знижуючи ризик будь-якого виду забруднення.

У зв'язку з широким упровадженням полімерних пакувань у виробництво ПЛЗ розроблені і принципово нові технології їх отримання, зокрема **технологія BFS (Blow-Fill-Seal)** «видування — наповнення — герметизація» принцип —bottle pack», особливості якої будуть описані далі.

14.5. ВИМОГИ ДО ВИХІДНИХ РЕЧОВИН І РОЗЧИННИКІВ

Усі вихідні і допоміжні речовини повинні мати дозвіл для медичного застосування і задовольняти вимоги НД. ПЛЗ мають бути виготовлені із субстанцій найвищої чистоти. Для деяких речовин, використовуваних для приготування розчинів парентерального призначення, НД висуває підвищені вимоги до чистоти від неприпустимих хімічних та інших домішок —

це гатунок «для ін'єкцій». До них належать: магній сульфат, кальцій хлорид, натрій кофеїн-бензоат, еуфілін, гексаметилентетрамін, натрій цитрат і гідроксид, натрій гідрокарбонат та інші речовини. Для субстанцій глюкози і желатину введені високі вимоги мікробіологічної чистоти, оскільки вони добре живильне середовище для мікроорганізмів. Деякі АФІ не мають містити пірогенні речовини.

Як розчинники лікарських речовин при одержанні парентеральних розчинів застосовують воду для ін'єкцій, ізотонічні розчини деяких ЛР і неводні розчинники природного, синтетичного і напівсинтетичного походження, що відповідають вимогам НД. До розчинників висуваються жорсткі вимоги: висока розчинювальна здатність, необхідна хімічна чистота, фармакологічна індиферентність, хімічна сумісність з АФІ, тобто відсутність хімічної взаємодії, стійкість при зберіганні, доступність і невелика ціна.

Вода для ін'єкцій — найбільш поширений розчинник для парентеральних препаратів. Вона найзручніший із фізіологічної точки зору розчинник, оскільки в кількісному відношенні це головна складова частина всіх секретів організму й одночасно основний агент, що транспортує поживні речовини та продукти обміну речовин в організмі.

Відомо, що ряд препаратів через погану розчинність у воді або не можуть застосовуватися в медичній практиці, або значною мірою втрачають свій терапевтичний ефект. До них можна віднести стероїдні сполуки, антисептики, фуранохромони, алкалоїди, глікозиди та інші речовини. Для покращення їх розчинності застосовують неводні розчинники: спирти, етери, олії тощо. Неводні розчинники поряд з іншими вимогами повинні бути малотоксичними, прозорими, мати незначну в'язкість.

14.5.1. Одержання води для ін'єкцій в промислових умовах

Згідно з нормативними вимогами вода для ін'єкцій (*Aqua pro injectionibus*) повинна задовільняти всі вимоги, що висуваються до води очищеної, а також має бути стерильною та апірогенною. Вода для ін'єкцій повинна бути вільною від механічних видимих включень, які визначають відповідно до керівних документів.

Термін використання води для ін'єкцій регламентується 24 год з моменту отримання за умови її зберігання в асептичних умовах. При більш тривалому зберіганні вода може поглинати з повітря вуглекислий газ і кисень та надалі взаємодіяти з лікарськими речовинами, матеріалом пакування, спричиняючи міграцію іонів металів, або бути середовищем для розвитку мікроорганізмів. Тому найбільш переважним є використання свіжоприготованої води. Найнадійніше її зберігання гарантується спеціальними системами («петлями циркуляції»), виконаними з інертного матеріалу, в яких вода знаходиться при високій температурі (80—95 °C) і в безперервному русі (1—3 м/с).

У фармакопєях деяких країн воду для ін'єкцій поділяють:

— на воду для ін'єкцій *in bulk*”, яку використовують як розчинник при виробництві ЛЛЗ;

— воду для ін'єкцій стерильну, розфасовану у відповідні герметичні контейнери і стерилізовану тепловою обробкою, яку використовують для розчинення або розведення субстанцій, концентратів або ЛЛЗ парентерального застосування перед введенням.

Для виробництва імунобіологічних, бактерійних і деяких ін'єкційних препаратів не завжди придатна вода для ін'єкцій, отримана дистиляцією. Тому часто виникає необхідність в доочищенні води і отриманні високоочищеної води для ін'єкцій (*Aqua valde purificata*), тобто особливо чистої, стерильної, апірогенної, вільної від домішок органічних і неорганічних речовин (питома електропровідність — не більше 1,1 мкСм/см при температурі 20 °C, вміст загального органічного вуглецю — не більше 0,5 мг/л, нітратів — не більше 0,00002 % (0,2 млн⁻¹), важких металів — не більше

0,00001 % ($0,1 \text{ млн}^{-1}$), бактерійних ендотоксинів — менше 0,25 МО/мл, загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів — не більше 10 у 100 мл води). Її отримують комбінованими методами мембранного розділення (наприклад, методом подвійного осмосу з деіонізацією та ультрафільтрацією) на спеціально сконструйованому обладнанні. Для забезпечення належної якості такої води потрібно використовувати валідовані процедури і регулярний контроль електропровідності та мікробної чистоти в процесі виробництва.

У промислових умовах одержання води для ін'єкцій і води очищеної (що використовують для підготовки виробництва і первинного пакування) здійснюють за допомогою *високопродуктивних корпусних апаратів, термокомпресійних дистиляторів різних конструкцій і багатоступінчатих установок зворотного осмосу*.

Представниками колонних камерних апаратів є багатоступінчаті дистилятори, які бувають різної конструкції. Найчастіше використовуються **три-шестиступінчаті колонні апарати** з корпусами (випарниками), розташованими вертикально або горизонтально. Особливістю колонних апаратів є те, що лише перший випарник нагрівається парою, вторинна пара з першого корпусу надходить у другий як нагрівник, де конденсується та утворюється вода очищена. З другого корпусу вторинна пара надходить у третю — як нагрівник, де також конденсується. Таким чином, воду очищену отримують з другого і третього корпусів (у триступінчатому дистиляторі). Продуктивність такої установки — до 10 т/год дистиляту. Якість отримуваного дистиляту задовільна, оскільки в корпусах достатня висота парового простору і передбачене видалення краплинної фази з пари за допомогою сепараторів.

Для забезпечення апірогенності отримуваної води необхідно створити умови, які запобігають потраплянню пірогенних речовин у дистилят. Ці речовини нелеткі і не переганяються з водяною парою. Забруднення ними дистиляту відбувається перекиданням крапельок води або виносом їх струменем пари в холодильник. Тому конструктивно вирішують питання підвищення якості дистиляту застосуванням дистиляційних апаратів відповідних конструкцій, в яких виключена можливість перекидання крапельно-рідкої фази через конденсатор у збірник. Це досягається влаштуванням спеціальних пасток і відбивачів, високим розташуванням паропроводів відносно поверхні паротворення. Доцільно також регулювати обігрівання випарників, забезпечуючи рівномірне кипіння та оптимальну швидкість паротворення, тому що надмірне нагрівання веде до бурхливого кипіння і перекидання крапельної фази. Проведення попередньої водопідготовки шляхом знесолювання також зменшує піноутворення і, отже, виділення крапельок води в парову фазу.

На деяких хіміко-фармацевтичних підприємствах воду для ін'єкцій одержують за допомогою *дистилятора “Mascarini”* (Італія), продуктивність якого близько 1500 л/год. Він оснащений приладом контролю чи-

стоти води, бактерицидними лампами, повітряними фільтрами, пристроєм для видалення пірогенних речовин, а також установкою подвійної дистиляції води продуктивністю 3000 л/год.

Дистилятор «Вапонікс» (США) включає комбінацію способів: різка зміна швидкості потоку пари, його фільтрування крізь спеціальний фільтр з діаметром отворів 40 мкм і відділення крапель у відцентровому полі.

Трикорпусний аквадистилятор «Finnaqua-300-S-4» (Фінляндія) функціонує за рахунок використання демінералізованої води і забезпечує чотирикратну її дистиляцію (рис. 14.5).

Вода надходить через регулятор тиску в конденсатор, проходить теплообмінники камер попереднього нагрівання, а після нагрівання надходить в зону випаровування, яка складається із системи трубок, що обігріваються всередині нагрівною парою. Нагріта вода подається на зовнішню поверхню трубок, що обігріваються, у вигляді плівки, стікає по них і нагрівається до кипіння. У випарнику за рахунок поверхні киплячих плівок утворюється інтенсивний потік пари, яка рухається знизу нагору зі швидкістю 20—60 м/с. Відцентрова сила, що виникає при цьому, забезпечує стікання крапель у нижню частину корпуса, притискуючи їх до стінок.

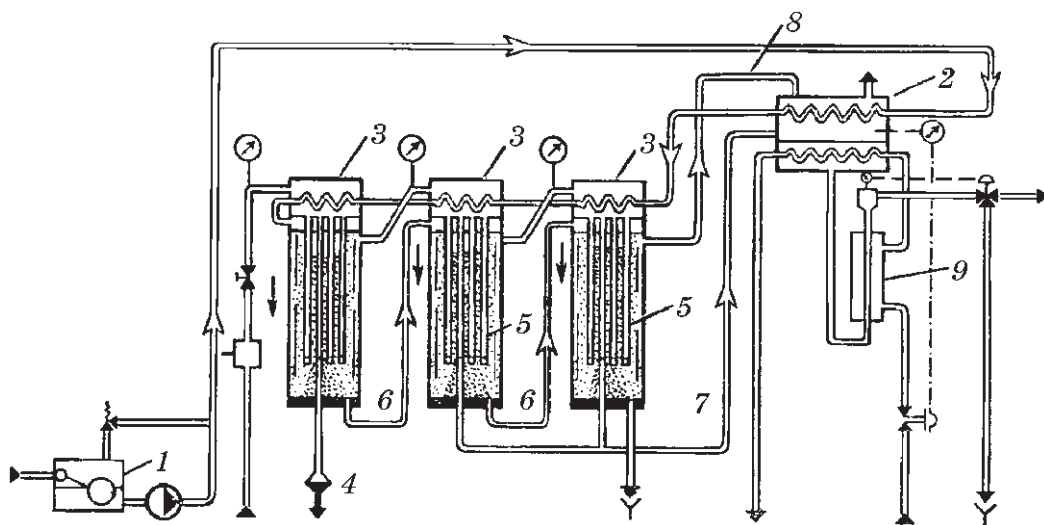


Рис. 14.5. Принцип роботи аквадистилятора «Фінн-аква»:

1 — регулятор тиску; 2 — конденсатор-холодильник; 3 — теплообмінник камер попереднього нагрівання; 4 — парозапірний пристрій; 5 — зона випаровування; 6, 7, 8 — труби; 9 — теплообмінник

Найбільш досконалі нині **термокомпресійні дистилятори**, конструкція яких розроблена італійською фірмою «Вопарасе». Їхня перевага перед дистиляторами інших типів у тому, що для одержання 1 л води для ін'єкцій необхідно витратити 1,1 л холодної водопровідної води. В інших апаратах це співвідношення складає 1:9—1:15. Принцип роботи апарата полягає в тому, що пара, яка утворюється в ньому, перед тим як надійти в конденса-

тор, проходить через компресор і стискається. При охолодженні і конденсації вона виділяє тепло, за величиною відповідне прихованій теплоті пароутворення, що витрачається на нагрівання охолоджувальної води у верхній частині трубчастого конденсатора. Живлення апарата водою здійснюється в напрямі знизу вгору, вихід дистиляту — зверху вниз. Продуктивність дистилятора — до 2,5 т/год. Якість отриманої апірогенної води висока, оскільки краплинна фаза випаровується на стінках трубок випарника. Нагрівання і кипіння в трубках відбувається рівномірно, без перекидів, у тонкому шарі. Затримувannya крапель з пари сприяє також висота парового простору. Недоліки — складність конструкції та експлуатації.

Найбільш розповсюдженим до останніх років методом одержання води для ін'єкцій була дистиляція. Такий метод вимагає витрат значної кількості енергії, що є великою вадою. Серед інших вад слід зазначити громіздкість устаткування і велика площа, що займається ним; можлива наявність у воді пірогенних речовин; складність обслуговування і так далі. При розробці нових конструкцій сучасних дистиляторів ураховують перелічені вади.

Цих недоліків позбавлені методи мембранного розділення. Нові методи розділення через мембрану все більше впроваджуються у виробництво, оскільки вони проходять без фазових перетворень і потребують для своєї реалізації значно менших витрат енергії. Вони визнані економічно вигідними і перспективними.

Мембранні методи очищення ґрунтуються на властивостях перегородки (мембрани), що має селективну проникність, за рахунок чого можливе розділення без хімічних і фазових перетворень. Завдяки розвитку мембранної технології з'явилася можливість одержувати стерильну, апірогенну воду за допомогою ультрафільтраційних установок. Такі системи очищення мають стерилізаційну установку, ультрафільтраційні мембрани та пристрій для озонування води, також можуть бути використані УФ-випромінювачі зануреного і незануреного типів. Комбінація методів УФ-випромінювання і озонування приводить до фотолізу озону з утворенням гідроксильних радикалів, які вступають у реакцію з органічними речовинами, уключаючи пірогени, утворюють карбон діоксид, воду і незначну кількість інших сполук. Крім того, УФ-випромінювання запобігає реплікації ДНК бактерій, а озонування завдяки високому потенціалу окиснення сприяє знищенню спорових форм мікроорганізмів.

На деяких підприємствах використовують сучасні установки очищення води, які складаються з кількох механічних дискових фільтрів, керамічних фільтрів з автоматичним промиванням, вугільних фільтрів, двох вузлів пом'якшення води, установки зворотного осмосу з автопромиванням мембран, рециркуляцією концентрату й очищеної води, системи фільтрації

води (1 мкм). До їх складу також входять електроіонізатор, циркуляційні насоси, ультрафіолетова система знезараження, засоби автоматичного регулювання і контролю технологічних параметрів. Такі установки високопродуктивні і відповідають вимогам GMP.

Вода для ін'єкцій, одержана будь-яким з перелічених методів, повинна відповідати вимогам НД та бути апірогенною.

14.5.2. Відомості про пірогенність

При парентеральному, особливо при внутрішньосудинному введенні препаратів, іноді спостерігається швидке підвищення температури тіла до 40 °С. Це явище супроводжується почастишенням пульсу, ознобом, рясним потовиділенням, нудотою і головним болем. В особливо важких випадках ці явища призводять до летального кінця. Вони пов'язані з наявністю в розчині пірогенів.

Пірогенністю володіють живі мікроорганізми, продукти їхньої життєдіяльності (ендотоксини), тіла мертвих бактерій, які можуть міститися в розчинах після стерилізації. Пірогенні речовини прийнято розділяти на *екзогенні* (переважно бактеріальні) та *ендогенні* (клітинно-тканинні). Джерелом ендогенних пірогенів можуть бути лейкоцити і білки крові, які в певних умовах утворюють і виділяють біологічно активні речовини з пірогенними властивостями (лейкопірогени).

З хімічної точки зору пірогени — це складні речовини з молекулярною масою $\approx 10\,000$ — $20\,000$ і розміром частинок від 50 до 1 мкм, які складаються в основному з ліпополісахаридів, адсорбованих на білковому носіїві. Пірогени розчинні у воді, нерозчинні в спирті й ацетоні, стійкі до дії підвищеної температури. Нагрівання в паровому стерилізаторі при 120 °С протягом 20 хв призводить до загибелі мікроорганізмів, але не знищує пірогени. Чутливість пірогенів до високої температури різна, а зміна рН водного розчину практично не впливає на їх термолабільність. Сухожарова обробка при 250 °С протягом 30 хв призводить до практично повного розкладання ендотоксинів, але процес термічної депірогенізації застосовують лише для об'єктів, що витримують таку жорстку обробку (скляні ампули, флакони і т. ін.).

При нагріванні до температури 180 °С зниження концентрації ендотоксинів у воді не відбувається, отже, звільнити від них воду або парентеральні розчини термічною стерилізацією практично неможливо. Тому необхідно прагнути, щоб концентрація пірогенних сполук ще до обробки об'єктів була мінімальною. Оскільки пірогенні речовини чутливі до дії окисників, наприклад перекису водню або калій перманганату, то цю властивість використовують при санітарній підготовці виробництва.

Випробування на пірогени — один з тестів, що характеризує якість і безпеку ПЛЗ. Тому необхідно не лише мати гарантовані методи виявлення

і видалення пірогенних речовин, але передбачати заходи, що не допускають забруднення ними ПЛЗ у процесі їх виготовлення.

Методи виявлення пірогенів. Для практичних цілей поряд з методами видалення пірогенних компонентів велике значення мають методи їх виявлення, які поділяють на хімічні, фізичні, біологічні (методи біопроб).

Хімічні методи ґрунтуються на проведенні певних кольорових реакцій. **Фізичні методи** базуються на вимірюванні електропровідності і полярографічних максимумів.

Через ряд недоліків перших двох методів найчастіше застосовують **методи біопроб**, введені у фармакопеї різних країн світу. Донині основний і офіційно прийнятий у всіх країнах метод випробування лікарських засобів на наявність *пірогенних домішок* — це метод, заснований на триразовому вимірюванні температури тіла кролика після внутрішньовенного введення досліджуваного препарату. Підвищення температури на 0,5 °C або більше, відповідно до вимоги фармакопей, вважається доведенням наявності пірогенів.

Окрім зазначених пірогенних речовин, багато фармакопей виділяють *бактерійні ендотоксини*, джерелом яких є грамнегативні мікроорганізми. Ендотоксини — найбільш поширена причина пірогенних токсичних реакцій. Їхня активність набагато вища за активність більшості інших пірогенних речовин. Бактерійні ендотоксини мають дуже малі розміри і проходять крізь найгустіші фільтри з розмірами пор від 0,005 до 0,001 мкм.

За хімічною структурою ендотоксини — ліпополісахариди. Незважаючи на те що існують пірогени іншої хімічної природи, зазвичай саме відсутність бактерійних ендотоксинів у лікарському засобі мають на увазі при визнанні розчину апірогенним. Прийнято вважати: якщо процес депірогенізації приводить до руйнування ендотоксинів, то він гарантує здебільшого і відсутність інших пірогенів.

Останнім часом помітного поширення набув метод випробування лікарських засобів на пірогенність *in vitro* з використанням лізату амебоцитів мечохвоста *Limulus polyphemus* (ЛАЛ-тест). Додавання розчину з ендотоксинами до розчину лізату, який містить ендотоксин-зв'язувальний білок, призводить до появи каламуті, осадження або гелеутворення суміші. Швидкість реакції залежить від концентрації ендотоксинів, рН і температури. Концентрацію ендотоксинів можна визначити за кількістю барвника, що вивільняється, у реакції лізису хромогенного пептиду в розчині лізату (ЛАЛ-реактиву) після його активізації ендотоксинами.

Виділяють кілька різновидів ЛАЛ-методу: *методи гелеутворення, турбодиметричний кінетичний метод, кінетичний метод з використанням хромогенного пептиду і метод кінцевої точки із застосуванням хромогенного пептиду*. Методи гелеутворення підрозділяють на метод А і В. За допомогою методу А визначають граничну концентрацію ендотоксинів (у МО на 1 мл), за методом В — напівкількісний вміст бактерійних ендоток-

синів і середнє геометричне значення концентрацій, яке має бути меншим, ніж гранична концентрація.

Ці методи мають ряд переваг перед біологічним випробуванням на пірогени: вони чутливіші в 5—10 разів, результат отримується швидше, можна кількісно визначити ендотоксини. Крім того, за допомогою перелічених методів можливий контроль препаратів, які не можна випробувати на кроликах. Один з недоліків цих методів — їхня специфічність відносно ендотоксинів грамнегативних бактерій, тобто небезпека не виявити присутності в лікарських засобах пірогенів іншого походження. Заміна випробування на пірогени на кроликах ЛАЛ-тестом фактично визначає використання альтернативного методу, тому потребує проведення валідації.

Методи видалення пірогенних речовин. *Депірогенізацією* називають процедури усунення, руйнування або інактивації пірогенів. Депірогенізації можуть піддаватися різні об'єкти (розчинники, ПЛЗ, субстанції, допоміжні речовини, первинна тара, технологічний посуд і устаткування тощо). При такій різноманітності об'єктів існує велика кількість різних варіантів проведення депірогенізаційної обробки. Зазвичай способи видалення пірогенів ділять на дві великі групи. До першої належать методи, які призводять до видалення ендотоксинів із поверхні виробів, обладнання або з розчинів. Друга група об'єднує методи, що призводять до руйнування або інактивації ендотоксинів.

Методи депірогенізації також поділяються за природою процесів, що відбуваються, на *хімічні, ензиматичні і фізичні*. Завдяки можливій взаємодії компонентів хімічний і ензиматичний методи малоприйнятні для промислового виготовлення парентеральних засобів. Проте за допомогою дії хімічних агентів здійснюють депірогенізацію зовнішніх і внутрішніх поверхонь обладнання, виробничих приміщень, трубопроводів тощо.

Хімічні методи ґрунтуються на взаємодії пірогенів переважно з хімічними речовинами. Для інактивації ендотоксинів можна скористатися обробкою кислотою або лугом. Гідроліз у кислому або лужному середовищі призводить до часткового руйнування молекули ліпополісахариду і зниження її біологічної активності. Нагрівання або кип'ятіння прискорює гідроліз, а руйнування молекули ендотоксину виявляється глибшим.

Найпростіший спосіб видалення пірогенів з поверхні устаткування, контейнерів, закупорювальних засобів — це багаторазове обполіскування чистою водою (останній раз — водою для ін'єкцій). Цей спосіб застосовують до матеріалів, що не витримують жорсткіших обробок, таких як пластмасові вироби, гумові пробки тощо. Ефективність методу залежить від чистоти води, кількості циклів обполіскування, адгезивних властивостей оброблюваних матеріалів тощо. Застосування дезінфікувальних розчинів (перекису водню, дегміну, неохлору, хлорантоїну, АХД 2000, деко-

нексу 50, лізоформіну, стериліуму, дезфекту та інших речовин) не гарантують у повній мірі усунення пірогенних речовин.

Фізичні методи видалення пірогенів застосовують для депірогенізації первинної тари, трубопроводів, внутрішньої поверхні устаткування, отримання апірогенних лікарських субстанцій, води для ін'єкцій, парентеральних розчинів. Ці методи ґрунтуються на використанні фізичних чинників (температури, радіації, ультрафільтрації, сорбції тощо), які призводять до видалення, інактивації або руйнування пірогенів.

Один з найнадійніших методів депірогенізації — це *термічна обробка* об'єкта, хоча добитися повного видалення пірогенів можна лише в жорстких умовах. Актуальний цей метод для обробки термостабільних субстанцій (натрій хлориду та інших речовин), скляних контейнерів (ампул, флаконів) при температурі вище 180 °С у сушильно-стерилізаційних тунелях або сухожарових шафах.

Для видалення ендотоксинів з розчинів досить широко застосовують *метод ультрафільтрації*. Добитися ефективного видалення їх можна, використовуючи фільтри з межею розділення за молекулярною масою 10 000—100 000 Дальтон. Такий широкий діапазон визначається специфічними властивостями молекул ендотоксинів. Зазвичай у розчинах вони утворюють міцели з молекулярною масою 10 000—20 000. Якщо в розчині присутні позитивно заряджені іони, то навколо них утворюються дуже великі агрегати з молекулярною масою понад 100 000 Дальтон. Тому ефективність ультрафільтрації багато в чому залежить від властивостей розчину, і підбирати метод відділення ендотоксинів необхідно індивідуально.

Звичайна стерилізаційна фільтрація крізь фільтри з розміром пор 0,22 мкм абсолютно неефективна. Ці фільтри затримують мікроорганізми, ендотоксини ж — лише невеликі фрагменти зовнішньої стінки бактерій. На поверхні тільки однієї грамнегативної бактерії може знаходитися до 3,5 мільйона молекул ендотоксинів.

Ще один метод депірогенізації парентеральних розчинів ґрунтується на явищі *адсорбції пірогенів* вугіллям активованим, каоліном, азбестом, целюлозою тощо. Кількість пірогенних речовин зменшується після обробки вугіллям активованим або за допомогою фільтрів на основі вугілля активованого, при цьому ефективність очищення залежить від природи пірогенних речовин. Гранульоване вугілля менш ефективне. Вугілля, яке застосовують для очищення розчинів, має бути дуже ретельно очищеним, добре промитим водою, не містити пірогенів і висушеним при температурі 250 °С протягом 2 год. Проте обробка розчинів вугіллям активованим не завжди приводить до повної депірогенізації. Крім того, цей метод не можна застосовувати для очищення розчинів ЛР, які легко адсорбуються вугіллям (наприклад, солей алкалоїдів) або легко окиснюються (кислота аскорбінова). Ряд авторів рекомендують для очищення від пірогенів використовувати іонообмінні смоли (наприклад, для амінокислот), вважаючи, що вони ефективніші, ніж вугілля активоване.

Оскільки молекули ендотоксину негативно заряджені, вони можуть бути видалені з розчину за рахунок адсорбції на позитивно заряджених фільтрах, наприклад на фільтрах з азбесту. Особливо ефективним може бути використання глибинних азбестових фільтрів. До недоліків методу можна віднести можливість зв'язування молекул активної субстанції й обмеження використання азбесту у фармацевтичному виробництві.

До методів видалення ендотоксинів можна віднести спосіб, в якому використовується *ендотоксин-зв'язувальний білок*, виділений із лізату амебоцитів Лімулюс у чистому вигляді. Він є прекрасним сорбентом, що специфічно зв'язується з ендотоксинами. На основі виділеного білка створені фільтри і смоли, які використовують для видалення ендотоксинів з парентеральних розчинів.

Дуже важливий спосіб видалення ендотоксинів — *зворотний осмос*. Розміри пор зворотноосмотичної мембрани настільки малі, що здатні пропускати лише молекули води, затримуючи «крупніші» іони. Разом з тим цей метод не може вважатися таким, що абсолютно гарантує відсутність пірогенів.

До класичних способів видалення ендотоксинів із води може бути віднесена і *багатоступінчата дистиляція*, у процесі якої вода кілька разів проходить через стадії фазового переходу. При дотриманні всіх параметрів процесу виходить вода, вільна від пірогенів.

На деяких підприємствах України використовують оригінальний фільтр для одержання апірогенної води, дія якого побудована на *затриманні мікроорганізмів і пірогенів діелектричними матеріалами в електричному полі*, силові лінії якого спрямовані перпендикулярно до руху потоку рідини, що стерилізується.

До фізичних методів видалення пірогенів з розчинів слід віднести *руйнування їх за допомогою ультразвуку* з частотою 2 МГц та інтенсивністю 2 Вт/см² протягом 10 хв. При цьому досягається повне руйнування пірогенних речовин.

Для інактивації ендотоксинів може бути використана *іонізаційна радіація*. Під дією гамма-випромінювання відбувається зниження активності і часткове або повне руйнування молекули ендотоксину. Проте метод має істотні обмеження застосування, оскільки призводить до значних фізичних і хімічних змін оброблюваних об'єктів.

14.5.3. Неводні розчинники

Для приготування парентеральних лікарських форм, крім води для ін'єкцій, використовують також неводні розчинники. Застосування цих розчинників дозволяє одержувати розчини з нерозчинних або важкорозчинних у воді речовин, усувати гідроліз БАР, пролонгувати терапевтичну дію ЛР. Неводні розчинники мають різну розчинювальну здатність, антигідролізні, стабілізаційні і бактерицидні властивості. Однак багато з них

не можуть бути використані для одержання стерильних розчинів унаслідок їх фармакологічної активності, токсичності, іноді гемолітичної дії. У зв'язку з цим до неводних розчинників висуваються такі вимоги: вони не повинні мати гостру і хронічну токсичність, спричиняти місцеву подразнювальну дію; повинні мати високу розчинювальну здатність АФІ; бути хімічно і біологічно сумісними; стійкими при стерилізації; мати незначну в'язкість. Крім того, температура кипіння має бути не більше 100 °С, температура замерзання — не вище +5 °С.

За хімічною природою неводні розчинники діляться на кілька груп: *жирні рослинні олії, одно- і багатоатомні спирти, етери і естери, аміди, сульфони і сульфоксиди* тощо.

Для приготування парентеральних розчинів використовують неводні розчинники як індивідуальні, так і змішані: водно-гліцеринові, водно-пропіленові, спиртово-водно-гліцеринові тощо. Дуже широко застосовують суміші жирних олій із бензилбензоатом, етилолеатом. Змішані розчинники мають більшу розчинювальну здатність, ніж кожен розчинник окремо. Таке явище називається *співрозчиненням*, а розчинники — співрозчинниками.

Олії рослинні — неводні розчинники, які використовують для приготування ін'єкційних препаратів, після води — найпоширеніші розчинники. Парентеральні препарати на основі жирних олій застосовують для внутрішньом'язових ін'єкцій і досить рідко — для підшкірних.

Рослинні олії — це естери ненасичених жирних кислот, суміші фосфатидів, вільних жирних кислот та інших речовин. Жирна олія містить ліпази, які при наявності найменшої кількості води спричиняють обмилення олій з утворенням вільних жирних кислот, тому олії мають бути повністю зневодненими. Продукти, що утворюються, можуть взаємодіяти з багатьма лікарськими і допоміжними речовинами, змінюючи їх властивості, крім того, окиснені олії подразнюють нервові закінчення і можуть викликати больові відчуття.

Це прозорі, слабко забарвлені маслянисті рідини, малов'язкі, без запаху або зі слабким запахом, нерозчинні у воді, малорозчинні в спирті, легко-розчинні в етері, хлороформі, петролейному етері. Олії для приготування стерильних розчинів мають отримуватися методом холодного пресування зі свіжого насіння. При аналізі жирних олій визначають їх колір, смак, запах, розчинність і числові показники (кислотне, ефірне, перекисне, гідроксильне, йодне числа, число обмилення, певну в'язкість тощо). Жирні олії не повинні містити воду, білок, мінеральні та інші сторонні домішки.

До недоліків олійних розчинів слід віднести їх відносно високу в'язкість, болісність ін'єкцій, погане розсмоктування і можливість утворення гранулем на місці введення. Для зменшення в'язкості в окремих випадках додають етиловий або етил-гліколевий етер. Розчинність деяких речовин в оліях збільшують додаванням співрозчинників або солюбілізаторів (бензилового спирту, бензилбензоату), які одночасно підвищують і

стабільність масляних розчинів. Найширше використовуються олії персикова, мигдалева, маслинова, соняшникова, соєва та інші, які повинні бути рафінованими і дезодорованими. Усі олії, призначені для приготування ін'єкційних розчинів, необхідно піддавати попередній стерилізації при температурі 120 °С протягом 2 год.

Неводні розчинники застосовують і для приготування парентеральних ЛФ, що містять гормони, жиророзчинні вітаміни, антибіотики, камфору, барбітурати та інші речовини.

14.6. ПРИГОТУВАННЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ РОЗЧИНІВ

Приготування розчину включає такі операції: розчинення речовин, ізотонування, стабілізацію, введення консервантів, фільтрування. Залежно від властивостей АФІ деякі з операцій можуть бути виключені, наприклад ізотонування, стабілізація, введення консервантів.

Виготовлення розчинів для парентерального застосування проводять у спеціальних виробничих приміщеннях класів чистоти С або А/В з дотриманням усіх правил асептики. Приготування водних або нев'язких розчинів для ін'єкцій проводять масооб'ємним методом, з використанням реакторів, що герметично закриваються, з інертних матеріалів, оснащених оболонкою і перемішувальним пристроєм. У тих випадках, коли густина розчинника значно відрізняється від густини води, використовують масовий метод, при якому і лікарську речовину, і розчинник беруть за масою. Розчинення повільно- або важкорозчинних лікарських речовин проводять при нагріванні і перемішуванні.

Поверхні реакторів та збірників, що контактують з продукцією, виготовляють з матеріалів, які не вступають з нею в реакцію, не мають абсорбційних властивостей і не виділяють речовин у такій кількості, щоб це могло вплинути на якість продукції. Нині розчинення речовин переважно проводять у реакторах з нержавіючої сталі з нижнім розташуванням турбінної мішалки, щоб виключити можливість потрапляння в розчин змащувальних матеріалів.

Сучасні реактори, що використовуються для приготування ПЛЗ, виготовляють деякі вітчизняні виробники, але переважно закордонні фірми, які добре зарекомендували себе на ринку фармацевтичного устаткування (— BOSCH" (Німеччина), —Alloy Produkts Group Waukes Wiskonsin" (США), «Лаб & Фарма» Чехія, —KATES" Польща та ін.). Такі реактори є верти-кальними циліндровими апаратами з оболонкою або без неї, еліптичною кришкою і днищем загальною місткістю від 100 до 1000 л, виготовлені з нержавіючої або спеціальної сталі (рис. 14.6). Вони забезпечені ультра-звуковим датчиком рівня рідини, датчиком вимірювання температури розчину, барботером (іноді знімним) і дають змогу насичати розчин інертним газом.

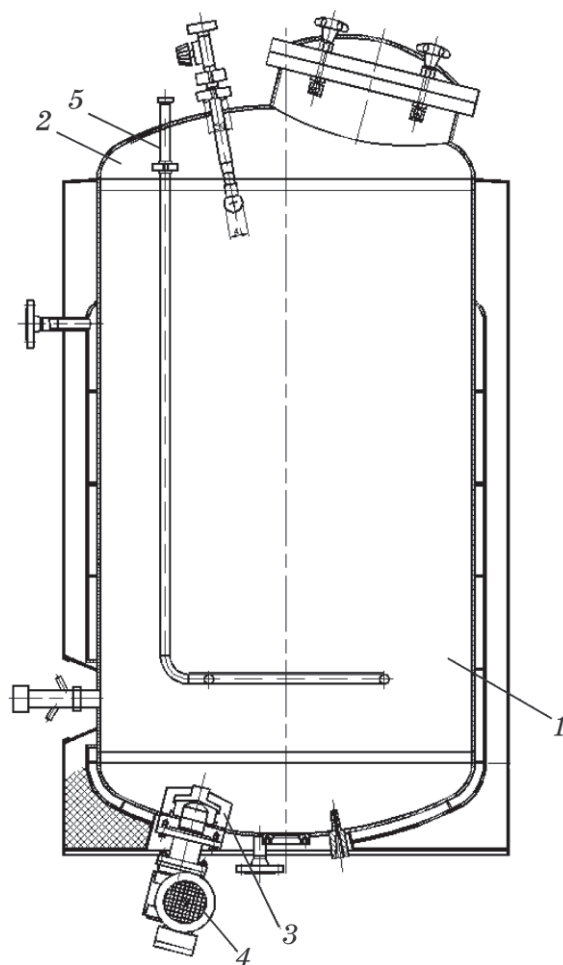


Рис. 14.6. Конструкція сучасного реактора:

1 — корпус; 2 — кришка; 3 — турбінна мішалка; 4 — електромагнітний привід; 5 — барботер

Реактори здебільшого оснащені автоматизованою системою управління, яка забезпечує функції попереднього встановлення необхідних технологічних параметрів, пристрою підсумовуючого рахунку води або розчину, зворотного відліку і підсумкового рахунку різниці встановлених значень.

Конструкція такого апарата максимально знижує ризик мікробної контамінації, відповідає вимогам GMP і має незаперечні переваги.

1. У суцільне дно реактора вмонтована турбінна мішалка, яка забезпечує краще розчинення діючих речовин за рахунок інтенсивності перемішування. Частота обертання мішалки задається частотним перетворювачем, що дуже важливо при розчиненні важкорозчинних речовин. Така конструкція мішалки з електромагнітним приводом гарантує відсутність застійних зон і скупчення продукту, простоту обслуговування і відсутність безпосереднього з'єднання мішалки з її приводом, що іноді є критичним параметром, оскільки може забруднювати розчин змащувальними матеріалами.

2. Конструкція реактора має оригінальну оболонку, розділену спеціальними ребрами таким чином, що пара (холодоагент) заповнює її по спіралі, результатом чого є рівномірне нагрівання (охолодження) розчину при більш економному використанні тепло- або холодоносія.

3. Ще одна перевага таких реакторів — система очищення CIP-SIP («очищення на місці») у вигляді двох пристроїв для миття апарата (спрей-бол), які дозволяють проводити якісну підготовку апарата до роботи і економно витрачати високоочищену воду. У деяких передбачена додаткова поліровка та освітлення внутрішньої поверхні реактора.

4. Деякі реактори оснащені спеціальними підйомниками, які полегшують завантаження сипких речовин.

5. Реактори можуть працювати як при надлишковому, так і зниженому тиску.

6. Наявність у конструкції барботера забезпечує можливість газового захисту розчину від дії кисню.

14.6.1. Ізотонування розчинів

Серед ПЛЗ особливу групу складають *ізотонічні*, під якими розуміють розчини з осмотичним тиском, який дорівнює осмотичному тискові рідин організму (плазми крові, лімфи, спинно-мозкової рідини тощо). Осмотичний тиск розчинів — наслідок теплового руху молекул розчиненої речовини, що прагне зайняти якомога більший об'єм. В організмі він підтримується на постійному рівні дією саморегуляторів. Осмотичний тиск плазми крові в нормі тримається на рівні 725,2 кПа, або 7,4 атм. Розчини з меншим осмотичним тиском називаються *гіпотонічними*, з більшим — *гіпертонічними*.

При введенні великої кількості розчинів у вигляді внутрішньосудинних вливань осмотичний тиск рідин організму порушується. Пояснюється це тим, що клітинні оболонки, маючи властивість напівпроникності, пропускають воду і перешкоджають проникненню багатьох розчинених у ній речовин. У зв'язку з цим якщо клітина ззовні оточена розчином з іншим осмотичним тиском, ніж тиск усередині клітини, то відбувається рух води в клітину або з клітини до вирівнювання концентрації, тобто спостерігається явище осмосу.

При введенні в кров гіпертонічного розчину ($P_{\text{р-ну}} > P_{\text{усередині клітини}}$) вода виходить з клітини. Вона зневоднюється, і настає явище плазмолізу, при якому еритроцити зморщуються. При введенні гіпотонічного розчину ($P_{\text{р-ну}} < P_{\text{усередині клітини}}$) рідина надходить усередину клітини до моменту вирівнювання концентрації. Клітина розбухає, клітинна оболонка при цьому може лопнути, а клітина загинути. Це явище носить назву лізис, а для еритроцитів — гемоліз.

Крім того, внутрішньом'язове і підшкірне введення неізотонованих розчинів викликає біль, причому тим сильніший, чим більш різка осмотична різниця. Тому при внутрішньосудинному застосуванні деяких парентеральних розчинів необхідне їх ізотонування.

Ізотонічні концентрації ЛР у розчинах можна розраховувати такими методами:

- метод, побудований за законом Вант-Гоффа;
- кріоскопічний метод, побудований за законом Рауля;
- метод еквівалентів лікарських речовин за натрій хлоридом.

За кордоном користуються також графічним методом розрахунку ізотонічних концентрацій, що дозволяє за розробленими номограмами швидко, але з деякою наближеністю визначати кількість натрій хлориду, необхідну для ізотонування розчину лікарської речовини.

Для запобігання таких небезпечних ускладнень парентерального введення лікарських засобів, як гіпо- і гіперосмолярні стани, порушення згортання крові, утворення тромбів і так далі, віднедавна в парентеральних розчинах стали визначати показники *осмоляльності* та *осмолярності*.

Відповідно до визначення Європейської фармакопеї, *осмоляльність* ξ_m — це показник, що дозволяє оцінити сумарний внесок різних розчинених речовин в осмотичний тиск розчину. Осмоляльність виражають в осмолях на кілограм розчинника — *осмоль/кг* (на практиці, як правило, використовують міліосмоль на кілограм — *мосмоль/кг*). *Осмоль* — це співвідношення молекулярної маси речовини, ділене на кількість одиниць або іонів, які утворюються при його розчиненні. Наближений розрахунок осмоляльності водного розчину здійснюють за формулою

$$\Phi \cdot m \cdot v = {}_m\xi, \quad (14.1)$$

де v — сумарна кількість іонів, які утворюються з однієї молекули розчиненої речовини в результаті дисоціації. Якщо розчинена речовина не дисоціює на іони, $v = 1$; m — моляльність розчину, тобто кількість молів розчиненої речовини на 1 кг розчинника; Φ — моляльний осмотичний коефіцієнт, який враховує взаємодію між іонами протилежного знака в розчині та залежить від m .

Поряд з поняттям «осмоляльність» у практиці використовується поняття *осмолярності* μ як показника, що також дозволяє оцінити сумарний внесок різних розчинених речовин в осмотичний тиск розчину (зазвичай її виражають у *мосмоль/л*).

Як бачимо, обидва показники аналогічні за змістом і відрізняються один від одного різним способом вираження концентрації розчинів на одиницю маси (моляльний) або на одиницю об'єму (молярний). Відношення величин осмолярності й осмоляльності можна подати як масо-

об'ємну концентрацію розчинника в розчині, яка впливає з визначення цих понять:

$$\frac{\mu}{\xi} = X, \quad (14.2)$$

де X — кількість розчинника в 1 л розчину, кг; μ — осмолярність розчину, осмоль/л розчину; ξ — осмоляльність розчину, осмоль/кг розчинника.

Для розведених розчинів, близьких до ідеального, значення осмоляльності й осмолярності можуть бути розраховані теоретично. Однак при підвищенні концентрації розчину взаємодія між його частинками зростає, і фактична осмоляльність (осмолярність) знижується порівняно з ідеальною. Тому теоретичний розрахунок осмоляльності (осмолярності) висококонцентрованих розчинів, а також розчинів речовин з великою молекулярною масою (наприклад, білкових гідролізатів) неможливий. У таких випадках ці показники визначають експериментальним шляхом за допомогою осмометрів, принцип дії яких ґрунтується на вимірюванні зниження температури замерзання розчину або тиску пари над ним. Результати вважаються достовірними, якщо отримане значення не виходить за межі значень осмоляльності двох стандартних розчинів, використаних для калібрування осмометра. Як стандартні розчини використовують розчини натрій хлориду. Методика визначення наведена в ДФУ (п. 2.2.35).

Зниження температури замерзання на 1,86 °С і зниження тиску пари на 40 Па (0,3 мм рт. ст.) при температурі 25 °С відповідає 1 осмолу на 1 кг води. Залежність між осмоляльністю і зниженням температури замерзання ΔT виражають співвідношенням:

$$\xi_m = \frac{\Delta T}{1,86} \cdot 1000 \text{ мосмоль/кг.} \quad (14.3)$$

Визначення величини осмолярності розчинів важливе при застосуванні парентерального живлення організму (вирівнювання грубих порушень водно-електролітного і кислотно-лужного балансу, боротьба із загрозливими для життя станами — шоком, набряком мозку і так далі), коли необхідна інфузія протягом 24 год. Чинником обмеження при парентеральному живленні є кількість рідини, яку вводять і яка впливає на систему кровообігу і водно-електролітний баланс. З іншого боку, з огляду на визначені межі «витривалості» вен не можна використовувати розчини довільної концентрації. Осмолярність близько 1100 мосмоль/л (20 %-вий розчин цукру) у дорослої людини є верхньою межею для введення через периферичну вену.

Осмолярність плазми крові складає близько 300 мосмоль/л, що відповідає тискові майже 780 кПа при 38 °С. Ця величина — вихідна точка стабільності інфузійних розчинів. Для парентеральних розчинів, використовуваних у практиці, величина осмолярності може коливатися від 200 до 700 мосмоль/л. Значення осмоляльності (осмолярності) потрібно вказувати на етикетках інфузійних розчинів.

14.6.2. Стабілізація розчинів

При виготовленні і зберіганні деяких лікарських препаратів нерідко спостерігається зміна їхніх властивостей, яка відбувається з різною швидкістю і ступенем виявлення. Це пов'язано зі зменшенням вмісту АФІ або зниженням їхньої фармакологічної активності, зміною властивостей лікарських форм тощо. Такі зміни впливають на термін придатності (зберігання) препаратів, який може коливатися від кількох годин (розчини антибіотиків) або днів (розчини ферментів) до кількох років. Завданню підвищення стабільності ЛЗ нині приділяється особлива увага.

Процеси, що відбуваються в препаратах, можна умовно класифікувати на фізичні, хімічні й біологічні. Умовність полягає в їхньому взаємозв'язку: хімічні перетворення можуть стати причиною зміни фізичних властивостей, водночас як фізичні зміни стають причиною небажаних хімічних процесів. Біологічні ж процеси супроводжуються як хімічними, так і фізичними перетвореннями.

До **фізичних процесів**, що відбуваються переважно при зберіганні, слід віднести укрупнення частинок дисперсної фази, розшаровування, зміну консистенції, випаровування, сублімацію та ін.

Хімічні процеси проходять нерідко при виготовленні препарату, особливо при термічній стерилізації, і супроводжуються різноманітними хімічними реакціями — гідролізом, омиленням, окисно-відновними процесами, фотохімічними та ензиматичними перетвореннями, рідше спостерігаються полімеризація та ізомеризація тощо.

Біологічні процеси, зумовлені життєдіяльністю мікроорганізмів, часто призводять до небажаних хімічних перетворень діючих речовин, іноді — до зміни зовнішнього вигляду лікарської форми.

Стабільність ПЛЗ залежить від багатьох чинників: вихідної якості розчинників, лікарських і допоміжних речовин, способу приготування, тобто технології ЛЗ, виду лікарської форми, особливо її агрегатного стану, наявності кисню та іонів важких металів у воді і розчинах, рН розчину, температури і часу стерилізації, первинного пакування, що контактує (класу і марки скла ампул та флаконів), умов зберігання (температури, освітленості) тощо. Основний принцип стабілізації препаратів передбачає максимальне усунення чинників, що сприяють зміні лікарських речовин.

Використовувані нині методи стабілізації лікарських засобів — хімічний і фізичний — нерідко застосовуються в комплексі, доповнюючи один одного. **Хімічні методи** ґрунтуються на додаванні хімічних речовин — стабілізаторів, антиоксидантів і консервантів. **Фізичні методи** базуються на захисті лікарських речовин від несприятливих впливів зовнішнього середовища, застосуванні лікарських і допоміжних речовин високого ступеня очищення, використанні сучасного технологічного

оснащення і результатів наукових досліджень у технології лікарських форм — застосування неводних розчинників, зневоднювання препаратів, ампулювання в струмені інертних газів та ін.

Хімічні методи стабілізації. Стабілізація гомогенних дисперсних систем побудована на приглушенні процесу розкладання лікарських речовин за рахунок зв'язування або нейтралізації тих хімічних сполук, що активують деструкцію лікарської речовини. Такі сполуки містяться в розчині в незначних кількостях або переходять у розчин з матеріалу пакування (скла, полімерів) при його технологічній обробці і зберіганні.

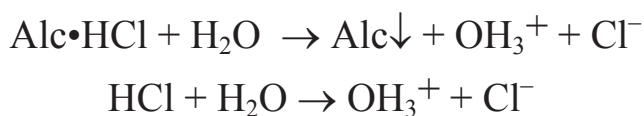
Оптимальна концентрація водневих іонів у парентеральних розчинах — суттєвий стабілізаційний фактор. Вона досягається шляхом додавання стабілізаторів, передбачених у НД, а також використанням комплексу технологічних прийомів у процесі приготування парентеральних розчинів. Стабілізатори можуть сповільнювати або прискорювати небажані хімічні реакції, створювати певні значення рН розчинів, підвищувати розчинність ЛР або утримувати останні в завислому стані. Серед вимог, висунутих до стабілізаторів, можна відзначити: терапевтичну індиферентність, добру розчинність у розчиннику, ефективність у застосовуваних концентраціях, хімічну чистоту, доступність. Вибір стабілізатора, у першу чергу, залежить від природи лікарських речовин.

Незважаючи на різноманіття і надзвичайну складність процесів, що проходять у розчинах, лікарські речовини, які потребують стабілізації, можна умовно розділити на групи:

- 1) розчини солей, утворених слабкими основами і сильними кислотами;
- 2) розчини солей, утворених сильними основами і слабкими кислотами;
- 3) розчини легкоокиснюваних речовин.

Стабілізація розчинів солей слабких основ і сильних кислот. До цієї групи належать розчини солей алкалоїдів азотистих і синтетичних азотистих основ (Alc), що займають чільне місце в асортименті ін'єкційних розчинів. Залежно від сили основи розчини мають нейтральну або слабко-кислу реакцію. Остання пояснюється гідролізом солі, який супроводжується утворенням слабодисоційованої основи і сильнодисоційованої кислоти, тобто наявністю іонів гідроксонію OH_3^+ . Це явище підсилюється при тепловій стерилізації.

Збільшення надлишків іонів OH_3^+ (тобто вільної кислоти) знижує ступінь дисоціації води і пригнічує гідроліз, викликаючи зсув рівноваги вліво:



Зменшення концентрації іонів OH_3^+ у розчині внаслідок лужності скла зрушує рівновагу вправо. Нагрівання розчину під час стерилізації збільшує ступінь дисоціації води, а підвищення рН розчину за рахунок вилучення скла спричиняє посилення гідролізу солі, що призводить до нагромадження в розчині важкорозчинної азотистої основи.

У розчинах солей дуже слабких основ, малорозчинних у воді, незначне підвищення рН призводить до утворення осаду. Це спостерігається в розчинах стрихнін нітрату, папаверин гідрохлориду, дибазолу та інших речовин. При значних збільшеннях рН розчину (сильнолужне скло) іноді спостерігається виділення сильних вільних основ, наприклад новокаїну.

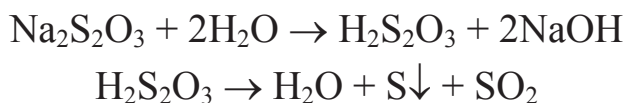
Якщо основи алкалоїдів є сильними або добре розчинними у воді, то при підвищенні рН виділення осаду не відбувається (основи — ефедрину, кодеїну, пілокарпіну). Іноді вільна основа не випадає в осад, тому що здатна реагувати з лугом з утворенням розчинних продуктів (морфіну, апоморфіну, адреналіну). Крім того, у слабколужному середовищі ці розчини піддаються окисненню зі зміною забарвлення (розчин морфіну жовтіє, апоморфіну — зеленіє, адреналіну — рожевіє).

Якщо алкалоїд або синтетична азотиста основа мають естерні або лактонні угруповання (атропін, скополамін, новокаїн, дикаїн), то при нагріванні слабколужних або нейтральних розчинів відбувається омилення естеру або лактону, яке супроводжується зміною фармакологічної дії.

Вищезазначені зміни викликають необхідність стабілізації розчинів багатьох азотовмісних алкалоїдів і основ. Більшість із них стабілізують додаванням розчину 0,1 моль/л кислоти хлористоводневої, що нейтралізує луг, який виділяється склом, і зрушує рН розчину в кислоту сторону. Це створює умови, що перешкоджають гідролізу, омиленню естерів, окиснюванню фенольних і альдегідних груп. Кількість кислоти, необхідна для стабілізації розчину, залежить від властивостей лікарської речовини. Найчастіше додають 10 мл розчину 0,1 М кислоти хлороводневої на 1 л стабілізаційного розчину, що відповідає утворенню розчину 0,001 моль/л кислоти ($\text{pH} = 3 \dots 4$). Ця кількість розчину 0,1 М кислоти хлороводневої рекомендована для атропін сульфату, стрихнін нітрату, апоморфін гідрохлориду, кокаїн гідрохлориду, дибазолу, дикаїну та інших речовин.

Стабілізація розчинів солей слабких кислот і сильних основ. У водних розчинах солі слабких кислот і сильних основ легко гідролізуються, створюючи слабколужну реакцію середовища. Це призводить до утворення важкорозчинних сполук і покаламутніння розчину або випадання осаду, що неприпустимо для ін'єкційних розчинів. Гідролітичні процеси підсилюються в кислому середовищі, яке створюється за рахунок розчинення у воді карбон діоксиду. Для заглушення реакції гідролізу додають розчин 0,1 М натрій гідроксиду або натрій гідрокарбонату.

Приготування розчину натрій нітриту проводять із додаванням 2 мл розчину 0,1 М натрій гідроксиду на 1 л (рН = 7,5...8,2). Розчин натрій тіосульфату має середовище, близьке до нейтрального, і при незначному зниженні рН розкладається з виділенням сірки:



Стабільні розчини одержують додаванням 20,0 г натрій гідрокарбонату на 1 л (рН = 7,8...8,4). При виготовленні розчинів натрій кофеїн-бензоату слід додавати 4 мл розчину 0,1 М натрій гідроксиду на 1 л (рН = 6,8...8,6).

Еуфілін як комплексна сіль дуже слабкої кислоти (теофілін) і слабкої основи (етилендіамін) легко розкладається в кислому середовищі; додавання сильного лугу до розчину еуфіліну також призводить до розкладання солі. Для одержання стійкого розчину використовується еуфілін гатунку «для ін'єкцій» із підвищеним вмістом етилендіаміну (18—22 замість 14—18 %). Вода для ін'єкцій має бути звільнена від карбон діоксиду кип'ятінням.

За необхідності оптимальне значення рН розчину підтримують за допомогою буферних розчинів; однак застосування їх обмежене, тому що чимало з них реагують з лікарськими речовинами в розчині. **Буферами і буферними розчинами** називаються розчини, здатні зберігати майже постійне значення рН при додаванні до них кислоти або лугу в незначних кількостях.

Вплив поверхнево-активних речовин на кінетику хімічних реакцій. Зміна рН середовища — не єдиний спосіб захисту лікарських речовин від гідролізу. Останнім часом з'явилися роботи з вивчення впливу ПАР на кінетику хімічних реакцій. Показано, що неіоногенні й аніоноактивні ПАР гальмують, а катіоноактивні ПАР прискорюють процес гідролізу цілої групи лікарських речовин. Установлено, що за присутності ПАР зменшення або збільшення швидкості реакції зумовлене утворенням міцеласоціатів молекул ПАР. Міцели ПАР мають великі колоїдні розміри і більшу об'ємну місткість. У порожнини міцел під дією сил міжмолекулярного притягання можуть проникати відносно невеликі молекули лікарської речовини. Молекули з гідрофобними властивостями проникають углиб міцели. Гідрофільна молекула займає положення між окремими молекулами міцели. Гідрофільна молекула лікарської речовини приєднується до зовнішньої, найбільш гідрофільної частини міцели. Комплексні сполуки, що утворюються, мають більшу стійкість, ніж лікарські речовини. У зв'язку з цим використовують ПАР для заглушення гідролізу лікарських речовин, наприклад анестетиків, антибіотиків і т. ін. У кожному конкретному випадку використання стабілізаторів вимагає ретельного вивчення при введенні їх до складу ін'єкційного розчину.

Використовуються й інші шляхи, що дозволяють підтримувати рН у розчині без помітних коливань. Через те що ампульне скло викликає зміну рН розчинів, для підвищення хімічної стійкості ампул використовують силіконові покриття внутрішньої поверхні ампул або замінюють скло полімерами. Однак силіконізовані та пластмасові ампули донині не знайшли широкого застосування в нашій країні.

Стабілізація розчинів легкоокиснюваних речовин. Присутність кисню, що знаходиться в розчиненому стані та у газовому просторі над розчином в контейнері,— одна з основних причин окиснення АФІ у розчинах. Окисненню піддаються багато ЛР: похідні ароматичних амінів і фенотіазину, алкалоїди й азотисті сполуки з фенольними оксигрупами й аміногрупами, ряд вітамінів, а також інші сполуки з рухливим атомом водню. У процесі окиснення утворюються неактивні, а іноді й отруйні продукти. Швидкість окисних процесів залежить від концентрації кисню, температури, рН середовища, наявності каталізаторів, агрегатного стану, концентрації речовин у розчині тощо.

Дуже важливий фактор, що впливає на швидкість окиснювання, як і на процес гідролізу,— концентрація водневих іонів, яка може змінюватися під впливом різних марок ампульного скла. Установлено, що нейтральність скла в основному обумовлюється кількістю борного ангідриду, відсотковий вміст якого в ампульному склі марки НС-3 значно менший, ніж у німецькому, американському, чеському. А оскільки зміни рН розчину в ампулах скла НС-3, УСП-1 якнайменші порівняно з іншими марками скла НС-1, НС-2, АБ-1, то для одержання стабільних розчинів з легкоокиснюваними речовинами доцільно використовувати ампули 1-го гідрокласу скла.

Теорії окисно-відновних процесів. Механізм окисно-відновного процесу розкритий у перекисній теорії О. Н. Баха, І. О. Енглера і теорії розгалужених ланцюгів М. М. Семенова. Відповідно до теорії ланцюгових реакцій, окиснення розвивається завдяки взаємодії молекул вихідної речовини з вільними радикалами, які утворюються під впливом ініціюючих чинників. Вільний радикал починає ланцюг окисних перетворень. Він реагує з киснем, утворюючи пероксидний радикал, який, у свою чергу, взаємодіючи з іншими молекулами легкоокиснюваних речовин, утворює проміжний продукт гідропероксид і новий вільний радикал. Гідропероксид розпадається з утворенням вільних радикалів, які продовжують окиснення нових молекул лікарської речовини. Процес набуває характеру ланцюгових реакцій.

У ході окиснення може відбутись розгалуження ланцюгової реакції, у результаті чого утвориться складна суміш продуктів окиснення.

Механізм дії антиоксидантів. Важливе значення мають стабілізатори, які дозволяють захищати ЛР від небажаної дії кисню, так звані *антиокси-*

сники, або **антиоксиданти** (АО). За механізмом захисту чутливих АФІ розрізняють три групи антиоксидантів.

1. *Власне АО*, які інгібують окиснення, реагуючи з вільними радикалами, перериваючи ланцюгову реакцію. Вони в основному використовуються для стабілізації масляних розчинів. До них належать бутилокситолуен (БОТ), бутилоксіанізол (БОА), α -токоферол, пропілгалат, аскорбілпальмітат тощо.

2. *Відновники*, що мають вищу здатність до окиснення і, зв'язуючи кисень, запобігають небажаним процесам в розчинах. До них належать солі кислоти сірчистої, органічні сполуки сірки, алкоголі і феноли та інші, що мають низький редокс-потенціал.

3. *Негативні каталізатори*, або *антикаталізатори* — речовини, які утворюють комплексні сполуки з іонами важких металів, що провокують окисно-відновні процеси. Для стабілізації використовуються такі комплекси: ЕДТА — кислота етилендіамінтетраоцтова, трилон Б, тетацин-кальцій, кальційдинатрієва сіль кислоти етилендіамінтетраоцтової, гідрохінон, маніт, гліцерин, 8-оксихінолін і т. ін. Комплекси — непрямі антиоксиданти.

За походженням інгібітори окиснення поділяються на *природні* і *синтетичні*. Природні антиоксиданти виділяють із різних частин рослин. За хімічною будовою більшість застосовуваних на практиці природних АО належить до *похідних поліфенолів*. За розчинністю АО класифікуються на *розчинні у воді* і *розчинні в оліях*.

Вимоги до АО, які використовують у виробництві фармацевтичних препаратів:

- нешкідливість у застосовуваних дозах, відсутність подразливої дії, алергічних реакцій як самих АО, так і продуктів їхнього метаболізму та інших інгредієнтів, що утворюються при взаємодії з ними;
- ефективність при низькій концентрації;
- добра розчинність у продуктах, які підлягають захисту від окиснення.

Інші способи хімічного захисту. Швидкість реакції окиснювання значною мірою залежить від значення рН розчину, оскільки іони гідроксилу можуть виявляти каталітичну дію. Тому для уповільнення процесів окиснення до багатьох розчинів легкоокиснюваних речовин для утворення оптимального значення рН додають буферні суміші або розчин кислоти хлористоводневої.

Спроможність окиснення (самоокиснення) ЛР знижується зі *зменшенням концентрації кисню* в розчиннику і над розчином. Тому розчинники при використанні для виробництва парентеральних розчинів мають звільнятися від кисню кип'ятінням або насиченням карбон діоксидом чи азотом.

Ще одним із методів стабілізації легкоокиснюваних речовин може бути використання таких *високомолекулярних речовин*, як поліглюкін, пропіленгліколь, поліетиленоксид з низькою молекулярною масою та інші сполуки. У середовищі цих речовин сповільнюється окиснення, що пояснюється проникненням низькомолекулярної лікарської речовини всередину молекули високомолекулярної сполуки і, отже, зменшенням їхньої реакційної здатності.

Окиснення може бути зменшене за рахунок усунення *дії світла і температури*. Швидкість проходження деструктивних процесів у лікарських препаратах збільшується під дією ультрафіолетового випромінювання. Енергія випромінювання активує молекули або атоми речовини, що, у свою чергу, спричиняє розвиток хімічних реакцій, які можуть перебігати в газах, твердих речовинах і розчинах. При поглинанні речовиною світлового випромінювання певної довжини хвилі може відбутися прискорене розкладання лікарських препаратів. Іноді приготування деяких лікарських засобів (наприклад, розчину фенотіазину) доцільно проводити в червоному світлі або при зберіганні використовувати ампули зі світлозахисного скла.

Швидкість розкладання залежить також від *агрегатного стану речовини*. Відомо, що розкладання речовин у сухому вигляді відбувається значно повільніше порівняно зі швидкістю розкладання речовин у розчинах. Більш концентровані розчини окиснюються повільніше, ніж розведені.

Розповсюдженим технологічним способом одержання стабільних водних розчинів для ін'єкцій є переведення нерозчинної активної речовини у фізіологічно прийнятні розчинні солі або комплексні сполуки.

Велике значення має *синергізм інгібіторів*, коли дія кількох речовин перевершує суму ефекту кожної зокрема. Синергізм може бути при спільному введенні інгібітору, що перериває ланцюг окиснювання, і інгібітору, який руйнує гідропероксиди. Можлива поліфункціональність стабілізатора, що може гальмувати окиснення як за рахунок виникнення пероксидного радикала, так і його розкладання.

Застосування *антимікробних консервантів* також сприяє підвищенню стабільності багатьох парентеральних препаратів.

Використання консервантів. Одна з причин зниження якості ЛЗ — їхня мікробна контамінація в процесі виробництва або застосування, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту препаратів або розвитку у хворого різного роду захворювань. У зв'язку з цим парентеральні ЛФ можна застосовувати лише за відсутності в них мікроорганізмів, тобто стерильні. Введення консервантів у розчини проводять в тому разі, коли не можна гарантувати збереження стерильності. Антимікробні речовини, що використовуються для консервації ліків, мають забезпечувати безпеку

хворого і відповідну якість лікарського препарату. Виходячи з цього, до консервантів висувають такі вимоги:

- широкий спектр антимікробної дії при низьких концентраціях;
- висока розчинність;
- сумісність із більшістю лікарських і допоміжних речовин, пакувальними матеріалами;
- стабільність у широкому інтервалі рН і температури середовища протягом терміну придатності лікарського препарату;
- відсутність впливу на органолептичні властивості лікарського препарату;
- відсутність здатності утворення мікроорганізмів стійкої форми.

Консерванти не повинні знижувати фармакологічну ефективність діючих речовин або виявляти токсичну, алергічну й подразливу дію на організм людини.

Донині не знайдено ще жодної хімічної сполуки, яка повністю відповідала б цим вимогам. Кожен з консервантів при застосуванні має певні обмеження, тому їх використовують у тих випадках, коли запобігти контамінації ЛЗ іншими способами неможливо.

Механізми впливу консервантів на мікроорганізми різноманітні й визначаються їх хімічною будовою. Основний результат при цьому — порушення життєвих функцій клітини, зокрема інактивація білкової частини клітинних ферментів. Залежно від ступеня інактивації настає або загибель клітини, або уповільнення її життєвих функцій. Швидкість і глибина перетворень, що відбуваються при цьому, залежать як від фізичних (температури, концентрації, фазового стану, рН середовища тощо), так і хімічних факторів.

Для консервування рідких лікарських препаратів можуть використовуватися: бензалконій хлорид, хлорбутол, спирт фенілетиловий, хлорогексидин діацетат або біглюконат, тіомерсал, кислота сорбінова, кислота борна, ронгаліт, ніпагін, ніпазол та інші сполуки. Перспективним підходом до розв'язання проблеми антимікробного захисту лікарських препаратів є застосування комбінації консервантів. Це дозволить розширити спектр антимікробної дії, застосовувати їх у більш низьких концентраціях, запобігти появі можливих мутантів мікроорганізмів. Найчастіше використання консервантів поєднують з іншими методами стерилізації (газовою або стерилізаційною фільтрацією) для приготування в асептичних умовах розчинів, які не потребують теплової стерилізації.

Лікарські засоби для внутрішньопорожнинних, внутрішньосерцевих, внутрішньоочних або інших ін'єкцій з доступом до спинномозкової рідини, а також при разовій дозі, яка перевищує 15 мл, **не повинні містити консервантів (!)**.

Таким чином, вибір консерванту визначається складом ЛЗ, рН середовищем, режимом його застосування. Лише комплексний підхід і суворе дотримання вимог GMP до виробництва стерильної продукції сприятиме розв'язанню проблеми антимікробного захисту лікарських препаратів.

Комплексна стабілізація. Розчини цілої низки речовин не можуть набути необхідної стійкості при використанні якоїсь однієї форми стабілізації. У цьому випадку необхідно використовувати поєднання стабілізаційних факторів *комбінованого захисту*.

Стабілізація емульсій і суспензій. Серед парентеральних препаратів використовуються ЛФ, що являють собою гетерогенні системи (емульсії, суспензії), які містять дві і більше фаз. Стабільність таких систем пов'язана з двома типами стійкості:

— *седиментаційною*, що характеризується швидкістю осідання або впливання дисперсної фази;

— *агрегативною*, що виявляється в сталості розміру частинок дисперсної фази і характеру розподілення цих частинок в дисперсійному середовищі.

Седиментаційна стійкість виражає стабільність дисперсної фази стосовно сили тяжіння і залежить від інтенсивності теплового руху частинок, впливу на них гравітаційного поля і в'язкості дисперсійного середовища. Седиментаційно нестійкі системи можуть бути агрегативно стійкими, тобто при осіданні твердих частинок не відбувається їх укрупнення за рахунок злипання або, навпаки, агрегативно нестійкими, якщо частинки злипаються одна з одною, створюючи великі пластівці, що прискорює седиментацію.

Якщо агрегативна стійкість утрачається, завислі частинки злипаються одна з одною, утворюючи великі агрегати, що призводить до коагуляції частинок твердої дисперсної фази. У разі рідкої дисперсної фази (емульсії, піни) крапельки або бульбашки її зливаються, і процес називається коалесценцією. При коагуляції або коалесценції втрачається седиментаційна стійкість системи, у результаті відбувається розділення фаз. Агрегативна стійкість залежить від властивостей поверхні або поверхневого шару на межі дисперсної фази і дисперсійного середовища, інакше кажучи, вона залежить від поверхневої енергії або сил, що мають місце в поверхневих шарах. На агрегативну стійкість впливають електростатичний бар'єр, зумовлений силами відштовхування, і абсорбційно-сольватний бар'єр, який оточує частинку і перешкоджає зближенню з іншими частинками.

Щоб підвищити стабільність гетерогенних дисперсних систем, застосовують стабілізатори, здатні адсорбуватися на поверхні гідрофобних частинок або збільшувати в'язкість дисперсійного середовища. За принципом дії розрізняють *стабілізатори-емульгатори* і *стабілізатори-загусники*.

До стабілізаторів ЛФ гетерогенних дисперсних систем можна віднести похідні метилцелюлози, пектини, альгінати, бентонітові глини, аеросил, твіни, спени і ряд інших речовин. Нерідко для зниження кількості цих речовин і підвищення їхньої активності використовують різні сполучення стабілізаторів природного, синтетичного і напівсинтетичного походження.

Фізичні методи стабілізації також спрямовані на максимальне усунення чинників, що викликають або прискорюють негативні процеси в парентеральних розчинах. До технологічних прийомів підвищення стабільності розчинів в ампулах можна віднести:

- ✦ вивчення і максимальне усунення чинників, які сприяють зміні ЛР;
- ✦ обґрунтований вибір ЛФ, допоміжних речовин, технології, що забезпечують стабільність препарату;
- ✦ використання речовин високого ступеня чистоти або проведення додаткового (спеціального) очищення вихідних речовин або розчинників;
- ✦ покриття внутрішньої поверхні первинної тари хімічно стійкими плівками, лаками тощо або використання хімічно неактивних пакувальних матеріалів;
- ✦ використання оптимальних методів технології і режимів термічної обробки (стерилізації);
- ✦ виготовлення ЛП у вигляді стерильних зневоднених порошків, з яких готуються ПЛЗ перед застосуванням (роздільне ампулювання);
- ✦ попереднє зв'язування або видалення кисню з розчинників;
- ✦ використання технології із застосуванням газового захисту;
- ✦ застосування сучасного технологічного устаткування.

Для видалення кисню з води можна використовувати електролітичні, хімічні та фізичні методи. Заслужовують на увагу деякі фізичні методи: видалення кисню кип'ятінням; барботажем інертними газами; розпиленням води у вакуумі; дистиляцією води в середовищі вуглекислого газу або азоту. У деяких випадках можливе використання органічних смол для зв'язування розчиненого кисню. Але в умовах промислового виробництва парентеральних розчинів попереднє зв'язування кисню в розчиннику нерациональне, бо на подальших технологічних стадіях виробництва розчинів в ампулах знову відбувається його насичення. Тому більш доцільне його видалення безпосередньо перед заповненням ампул.

Для видалення кисню з розчинів широкого розповсюдження набув **газовий захист**, або **принцип ампулювання розчинів у середовищі інертних газів**. У газовому просторі та в розчині міститься достатня кількість кисню, що сприяє окисненню розчинів ЛР. Для одержання стабільних розчинів необхідно максимально замінити повітря на інертний газ в ампулі та видалити кисень з розчину, тому що розчинність газу в рідині змінюється в широких межах залежно від газу, розчинника, тиску і температури. При цьому розчин або розчинник насичується інертним газом і

проводять усі технологічні операції (фільтрування, продування ампули безпосередньо перед заповненням, наповнення пакування) у середовищі газу до герметичного закупорювання тари. Як інертне середовище використовують вуглекислий газ, азот, дуже рідко — аргон.

Таким чином, стійкість розчинів нестійких речовин залежить від багатьох чинників, а їхня стабілізація може здійснюватися різними технологічними прийомами з дотриманням низки умов. Але одна з основних умов виробництва якісної стерильної продукції — створення і забезпечення системи гарантування якості препаратів за рахунок виконання, у першу чергу, принципів і правил НВП, яка висуває вимоги не лише до ведення технологічного процесу, а й до системи підготовки лікарських і допоміжних речовин, повітряного середовища, обладнання, персоналу, технологічного одягу тощо з метою звести до мінімуму ризик контамінації препаратів мікроорганізмами, частинками і пірогенними речовинами і таким чином підвищити стабільність лікарських засобів для парентерального застосування.

14.7. ФІЛЬТРАЦІЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ РОЗЧИНІВ

Джерела механічних забруднень парентеральних розчинів. Забруднення стерильних препаратів може відбуватися на всіх стадіях виробництва. Забруднення парентеральних ЛЗ поділяють на три типи: *хімічні* (розчинні), *мікробні* та *механічні*. Неприпустимі хімічні домішки видаляють шляхом переведення їх в нерозчинний стан з подальшою адсорбцією на сорбентах (активоване вугілля, каолін тощо). Два останні типи забруднень тісно пов'язані між собою: однакові джерела їх походження; їх виявляє одночасно більшість сучасних приладів; аналогічні і методи боротьби з ними.

Джерела можливих забруднень мають широкий діапазон. Основними з них є: повітря виробничого приміщення, вихідна сировина і розчинник, технологічне устаткування, комунікації, матеріали первинного пакування (ампули, флакони, пробки), фільтрувальні перегородки, обслуговуючий персонал. З цих джерел в парентеральний розчин можуть потрапити частинки металу, скла, гуми, пластмас, вугілля, волокна азбесту, целюлози тощо. На всіх твердих частинках можуть бути адсорбовані мікроорганізми і пірогени.

Рівень тяжкості несприятливих наслідків потрапляння сторонніх частинок залежить від їх розміру, природи й кількості. Механічні вclusions, що містяться в парентеральному розчині, можуть призвести до утворення тромбів, гранулем, алергічних реакцій та інших патологічних явищ. Із зазначеного випливає, що введення в регламентні документи різних країн

вимог, які обмежують кількість механічних частинок,— важлива умова, що забезпечує високу якість розчину парентерального призначення.

Фармакопеї більшості країн світу визначають **механічні включення** в ін'єкційних і внутрішньовенних інфузійних розчинах як сторонні рухомі нерозчинні частинки, за винятком бульбашок газу, випадково присутні в розчинах і поділяють їх на *видимі* і *невидимі* неозброєним оком частинки.

Очищення парентеральних розчинів від механічних включень досягається найчастіше їх фільтруванням. Залежно від розміру твердих частинок, що видаляються, розрізняють такі види фільтрування:

- *грубе* — для видалення твердих частинок розміром понад 50 мкм;
- *тонке* — для видалення твердих частинок і деяких мікроорганізмів розміром від 50 до 5 мкм;
- *мікрофільтрування* (стерилізаційне фільтрування) — для видалення мікроорганізмів і інших частинок розміром від 5—10 до 0,02 мкм;
- *ультрафільтрування* — для видалення пірогенів і мікрочастинок розміром 0,1—0,001 мкм;
- *гіперфільтрування* (зворотний осмос) — для розділення речовин на молекулярному рівні з молекулярною масою менше 500 і розмірами від 0,0001 до 0,001 мкм.

При виробництві парентеральних розчинів найчастіше використовують грубе і тонке фільтрування як основне або попереднє, що передуює мікрофільтрації та ультрафільтрації.

Найважливіша частина будь-якого фільтра — фільтрувальна перегородка, яка має затримувати тверді частинки, мати низький гідравлічний опір і хімічну стійкість. Вона не повинна змінювати властивості фільтрату, бути доступною і дешевою. Вимоги, що висувуються до фільтрів для ін'єкційних та інфузійних розчинів, значно вищі від уже перелічених: фільтрувальні матеріали повинні затримувати дуже дрібні частинки і мікроорганізми; мати високу механічну міцність, щоб запобігати виділенню волокон і механічних включень; протидіяти гідравлічним ударам і не змінювати функціональні характеристики; не змінювати фізико-хімічний склад і властивості фільтрату; не взаємодіяти з лікарськими, допоміжними речовинами і розчинниками; конструкція фільтра і матеріали повинні максимально захищати розчин від контакту з повітрям; витримувати теплову стерилізацію. Вибір фільтрувальних перегородок також зумовлюється фізико-хімічними властивостями фільтрованого розчину (в'язкістю, рН середовища і т. ін.), концентрацією і дисперсністю твердої фази, вимогами до якості фільтрату, масштабами виробництва тощо.

Фільтрувальні перегородки, що використовують для цієї мети, можуть затримувати частинки як на поверхні, так і вглибині фільтрувального матеріалу. Залежно від механізму затримування частинок розрізняють фільтри *глибинні* і *поверхневі*, або мембранні.

Глибинне фільтрування. При глибинному фільтруванні частинки затримуються на поверхні і здебільшого в товщі капілярно-пористого фільтру. Уловлювання частинок відбувається за рахунок *механічного галь-*

мування й утримання в місці перетину волокон фільтрувальної перегородки; у результаті адсорбції на фільтрувальному матеріалі або на ділянці капіляра, що має вигин або неправильну форму; за рахунок електрокінетичної взаємодії. Ефективність фільтра залежить від діаметра, товщини волокна і щільності структури фільтрувальної перегородки. Цей спосіб фільтрування доцільно застосовувати для малоконцентрованих розчинів (з об'ємною часткою твердої фази менше 1 %, тому що відбувається поступово закупорювання пор і зростає опір перегородки).

Глибинні фільтри виробляються з волокнистого і зернистого матеріалу, тканих, спресованих, спечених або іншим чином з'єднаних матеріалів, які утворюють пористу структуру.

Прикладами волокнистих матеріалів натурального походження можуть служити бавовняні і лляні тканини, целюлозне волокно. Серед штучних волокон можна виділити: ацетатне, акрилове, фторовуглецеве, нейлон, капрон, лавсан тощо. Із зернистих матеріалів найбільше поширені діатоміт, перліт, вугілля активоване та інші речовини. Діатоміт одержують із кремнеземних панцирів водоростей — діатомей. Перліт — це склоподібна гірська порода вулканічного походження, використовується в основному для виготовлення патронних фільтрів. Зернисті матеріали знайшли своє застосування для фільтрування важкофільтрованих рідин (біологічні рідини, розчин желатину для ін'єкцій тощо).

Глибинні фільтри за складом і структурою матеріалу можна порівняти з об'ємним лабіринтовим ситом, яке складається з надзвичайно дрібних комірок з якнайтоншими і нескінченно розгалуженими каналцями. Вони утворюють порожнисту структуру, яка займає приблизно 70—85 % загального об'єму фільтра, що забезпечує високу здатність до затримання мікрочастинок. Фільтрувальна перегородка складається з кількох шарів зі змінною пористістю: середній розмір пор зменшується від периферії до внутрішніх шарів. Така структура фільтрувального матеріалу дозволяє підхоплювати мікрочастинки по всій глибині перегородки: великі частинки затримуються в зовнішніх шарах, а дрібні — у більш глибинній ділянці фільтра.

Глибинні фільтри ефективно видаляють більшість частинок і колоїдних забруднень (98—99,9 %), забезпечуючи високу швидкість протікання і стабільно високий робочий ресурс при тривалих процесах. Перевага глибинних фільтрів — їхня висока грязеємність при високій швидкості фільтрації і відносно низькому тиску, при цьому захищаючи і продовжуючи термін служби мембранних фільтрів, які встановлюють за ними.

Мембранне фільтрування. Поверхнєве фільтрування відбувається з утворенням осаду на поверхні перегородки. Осад утворює додатковий фільтрувальний шар і поступово збільшує загальний гідравлічний опір просуванню рідини. Роль перегородки у цьому випадку полягає в *механічному затриманні частинок*. До цієї групи належать мембранні (бар'єрні) фільтри. Розрізняють *ізотропні*, або симетричні мембрани (мають пори однакового розміру на поверхні, у глибині і на зворотному боці) і *анізотропні*, або асиметричні (зазвичай мають пори, що збільшуються в розмірах від поверхні до зворотної сторони мембрани).

При мембранному, або ситовому фільтруванні всі частинки, що мають розмір більший, ніж розмір пор фільтра, затримуються на поверхні. Мембранні фільтри виготовляють з полімерних матеріалів у вигляді полімерної плівки-матриці, пронизаної наскрізь порами по всій товщині матеріалу. Вони не повинні містити волокон і зв'язаних частинок. Мембранні фільтри виготовляють із целюлози, ацетату і нітрату целюлози, поліаміду, полі(естер)сульфону і політетрафторетилену та інших матеріалів. Широкий вибір мембранних фільтрів дозволяє одержувати освітлені і стерильні рідини та гази — від нейтральних водних розчинів, неводних розчинників до агресивних рідин.

Для ситового фільтрування використовують мембрани сітчастого типу, які називають ядерними, або капілярно-пористими. Такі мембрани виготовляють із міцних полімерних матеріалів (полікарбонат, лавсан та інших речовин), які піддають бомбардуванню в ядерному реакторі. Товщина таких фільтрувальних перегородок складає 5—10 мкм. Нині у фармацевтичній промисловості за кордоном використовують мембрани сітчастого типу фірм «Nuclepore» і «Джелман» та інших виробників.

Ситовий ефект мембранних фільтрів пояснює швидке їх засмічування по відношенню до глибинних. Тому для фільтрування парентеральних розчинів найбільш перспективне поєднання обох типів фільтрувальних перегородок або використання каскадної системи фільтрації, коли фільтрувальний розчин послідовно проходить крізь кілька мембранних фільтрів з розмірами пор, які зменшуються в прогресії. Причому мембранні перегородки мають застосовуватися в заключній стадії очищення переважно для звільнення від дрібних частинок і мікроорганізмів.

Глибинні і мембранні перегородки конструктивно оформляють у фільтрувальні елементи фільтра у вигляді патронів (картриджів), капсул, модулів, круглих або прямокутних пластин (касет).

14.7.1. Стерилізаційна фільтрація

Для видалення з розчинів і газів мікроорганізмів, а також мікрочастинок розміром від 5—10 мкм і менше в промисловому виробництві парентеральних розчинів використовують стерилізаційну фільтрацію.

Під **стерилізаційною фільтрацією** розуміють звільнення розчинів термолабільних речовин від мікроорганізмів, їхніх спор, продуктів життєдіяльності (пірогенів і ендотоксинів) за допомогою глибинних і мембранних фільтрувальних перегородок.

Завдяки механічно міцній, однорідній і стабільній структурі отворів мембранні перегородки найчастіше використовують як стерилізаційні фільтри. Мікропористі мембрани застосовують для очищення розчинів, що містять не більше 0,1 % твердих частинок. Товщина таких мембран — 50—120 мкм, діаметр пор — 0,002—1 мкм. Для видалення пірогенних речовин і мікрочастинок розміром 0,1—0,001 мкм використовують ультрафільтрування через мікропористі перегородки.

Основна функція мікропористих перегородок, застосовуваних у цих випадках, складається з адсорбції мікроорганізмів на великій поверхні, утвореній стінками пор фільтра. Адсорбційна здатність фільтрів може залежати від виду мікроорганізмів, їх концентрації в розчині та умов філь-

трування. Загально прийнято, що розмір отворів не більше 0,20—0,22 мкм умовно забезпечує стерильність розчину. Стерилізаційній фільтрації обов'язково передуює попереднє очищення розчину за допомогою глибинних або мембранних фільтрів із відносно великим діаметром пор (близько 0,45 мкм). Передфільтри затримують механічні мікрочастинки і деякі «великі» мікроорганізми.

За конструкцією фільтрувального елемента розрізняють *дискові* та *патронні фільтри* (рис. 14.7), які встановлюють у фільтроутримувачі. Багато фірм також використовують фільтрувальні системи у вигляді *касет, модулів, капсул*, які випускають популярні у світі компанії і фірми: «Millipore» (США), «Sartorius» (Німеччина), «Nuclepore» і «Dominick Hunter» (Англія) та ін.

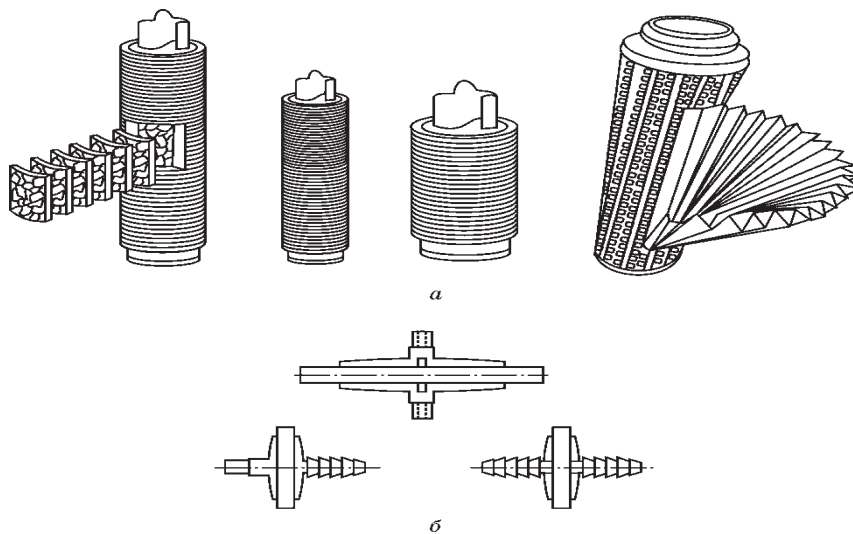


Рис. 14.7. Конструкції мікропористих фільтрувальних перегородок:

а — патронні елементи навитої і гофрованої конструкції різного діаметра і довжини; *б* — дискові фільтри

Фільтрувальні елементи, які використовують для стерилізаційної фільтрації, розрізняють за *матеріалом, способом отримання пористої перегородки та її геометричною формою, структурними особливостями пористого мембранного шару* тощо.

За способом одержання мембрани класифікують на *ядерні* (з макромономерних плівок), *плівкові* (з розчинів і розплавів полімерів), *порошкові* і *волокнисті*.

Залежно від використаного матеріалу мембранні фільтри поділяються на такі види:

- 1) мембранні фільтри з природних полімерів;
- 2) мембранні фільтри із синтетичних полімерів;
- 3) волокнисті мембранні фільтри;
- 4) плівкові мембрани глибинного типу з глобулярно-коміркоподібними або глобулярно-фібрилярними порами (зараз найбільш розповсюджені);
- 5) композитні керамічні мембрани (віднедавна їх розроблено велику кількість);
- 6) металеві мембранні фільтри.

З новітніх досягнень слід зазначити фільтри серії «Вайросолв» фірми «Millipore», які є унікальними наноселективними мембранами, виконаними у вигляді модулів (для фільтрування в тангенціальному потоці) і капсул (для фільтрування в нормальному потоці). Вони дозволяють знижувати концентрацію вірусів розміром від 15 нм на 4—6 порядків, а більш великих ретровірусів — на 8 порядків.

Відповідно до вимог GMP при використанні фільтраційних систем у технологічних процесах необхідна перевірка фільтрів, у процесі якої підтверджується надійність фільтрувального устаткування і мембран. При використанні систем для стерилізаційної фільтрації тестування на цілісність має проводитися до і після процесу фільтрації. Тестування ґрунтується на фізичних явищах, пов'язаних з процесом мембранної фільтрації, і підрозділяється: на *тест на дифузію* і *тест на точку бульбашки* (для гідрофільних фільтрів); *тест на тиск* (для гідрофільних і гідрофобних фільтрів), *водно-інтрузійний тест* (для гідрофобних фільтрів), *комбінований тест* (тести на дифузію і на точку бульбашки), які наведені в ДФУ.

Для спрощення перевірки мембранних фільтрів на цілісність розроблені і застосовуються автоматичні, валідовані і калібровані тестери систем з мембранними фільтрами, які забезпечують об'єктивний результат, що виводиться на дисплей і у вигляді надрукованого протоколу. Прилади для тестування цілісності фільтрів виготовляють відомі фірми і компанії: — Sartocheck" фірми — Sartorius Stedim Biotech" (Німеччина), — Microcheck" фірми — CUNO 3M" (Франція, США), модель IT-4 фірми — Millipore" (США), тестер — Membra-Check IT-01" компанії — Donaldson Ultrafilter" та ін.

Чистота парентерального розчину під час фільтрування може контролюватися за допомогою спеціальних оптико-електронних лічильників частинок проточного або періодичного типу. Для контролю *невидимих частинок* механічних включень використовують прилади, дія яких ґрунтується на принципі світлоблокування і які дозволяють автоматично вимірювати кількість і розмір частинок. Для визначення *видимих частинок* застосовується обладнання візуальної оцінки, яке складається з чорного та білого матового екранів і плафона світильника. Для встановлення природи частинок та їхніх характеристик застосовують метод мікроскопії, який може вказати на можливе джерело забруднення. Допускаються також інші валідовані методи визначення механічних частинок у розчинах для парентерального застосування, зазначені у відповідних НД.

Після отримання задовільних результатів чистоти розчину за всіма показниками він передається на стадію наповнення первинного пакування.

14.8. НАПОВНЕННЯ І ГЕРМЕТИЗАЦІЯ ПЕРВИННОГО ПАКОВАННЯ

Стадія складається з таких операцій: наповнення первинних контейнерів розчином, запаювання ампул або герметизація інших контейнерів і перевірка їх якості.

14.8.1. Наповнення контейнерів розчином

Операція наповнення проводиться в приміщеннях і зонах класів чистоти А/В або не нижче С з дотриманням усіх правил асептики. Фактичний об'єм наповнення контейнерів повинен бути більшим від номінального, щоб забезпечити потрібну дозу (тобто об'єм, що витягається) при наповненні шприца. ДФУ встановлює норми наповнення контейнерів.

Донедавна в технологічному процесі ампулювання застосовували два способи наповнення ампул: шприцевий і вакуумний. З 2011 року вакуумний метод не рекомендований у виробництві парентеральної продукції.

Шприцевий спосіб наповнення ампул набув широкого розповсюдження і здійснюється за допомогою установок зі спеціальними дозаторами (поршневыми, мембранними і т. ін.). Метод має більш складне апаратне оформлення, ніж вакуумний, і більш жорсткі вимоги до розмірів і форми капілярів ампул, але завдяки низці переваг він найкращий для застосування в технології ампулювання. Особливо ці переваги виявляються при проведенні операцій наповнення і запаювання в одному автоматі.

До суттєвих переваг шприцевого способу наповнення слід віднести спроможність точного дозування розчину (1—2 %) і незначний проміжок часу між наповненням і запаюванням (5—10 с), який дозволяє ефективно використовувати заповнення вільного об'єму ампули інертним газом, що значно подовжує термін придатності препарату. При наповненні в ампулу вводиться лише необхідна кількість розчину, при цьому капіляр ампули не змочується розчином, залишається чистим, завдяки чому поліпшуються умови запаювання ампул, особливо це важливо для густих і в'язких розчинів.

При технології ампулювання в струмені інертних газів ампула, яка підлягає наповненню, попередньо заповнюється газом, витісняючи повітря, потім подається розчин за допомогою поршневого дозатора, і знову — струмінь інертного газу, після чого ампула негайно надходить на стадію запаювання (рис. 14.8). Розчин при наповненні практично не контактує з навколишнім середовищем приміщення, що приводить до підвищення стабільності багатьох ін'єкційних розчинів.

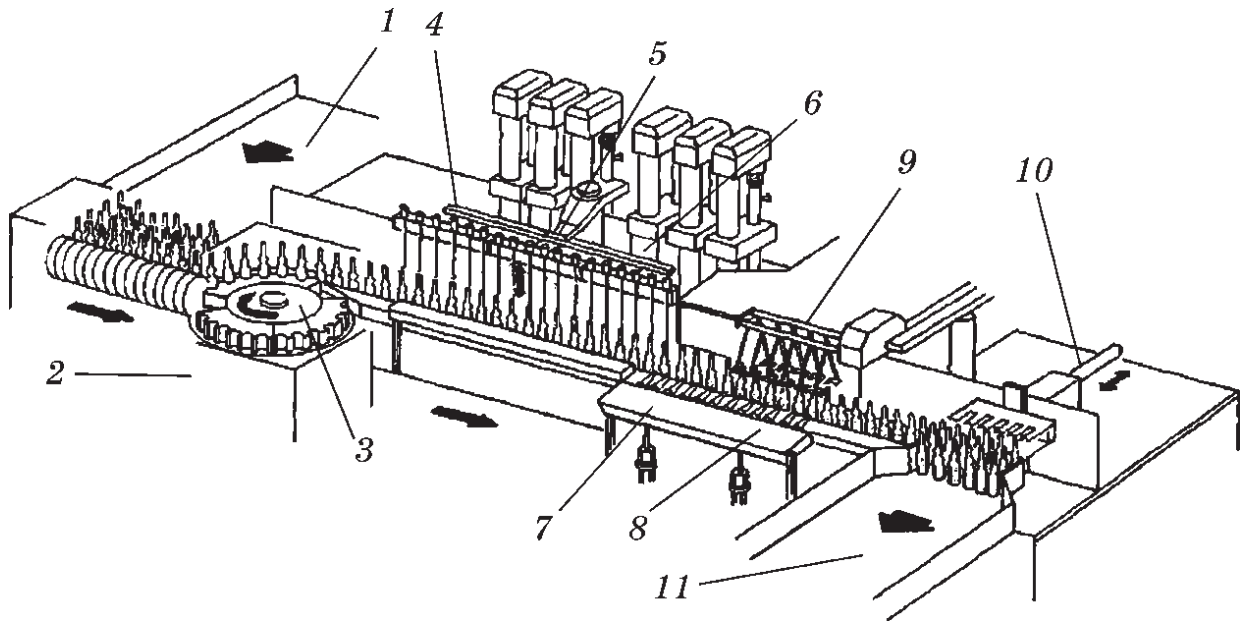


Рис. 14.8. Схема роботи машини наповнення і запаювання ампул лінійної конструкції:

- 1 — завантаження ампул; 2 — роз'єднувальний шнек;
- 3 — сегментоване передавальне колесо;
- 4 — зона попередньої обробки інертним газом;
- 5 — зона наповнення; 6 — зона додаткової обробки інертним газом;
- 7 — зона попереднього нагрівання капілярів; 8 — зона запаювання;
- 9 — знімальні щипці; 10 — поперечна подача;
- 11 — накопичувач (розвантажувальний магазин).

Нині створено низку конструкцій дозувальних елементів, які працюють без рухомих частин, що дозволяє повністю уникнути забруднення розчину в процесі дозування. Деякі зарубіжні фірми використовують для цієї мети перистальтичні насоси, різні дозатори мембранного типу. Уведення дози в ампулу під тиском дозволяє застосовувати при наповненні додаткове фільтрування розчину безпосередньо в момент наповнення, що дає можливість гарантувати чистоту, а при фільтруванні за допомогою ультрафільтра — і стерильність розчину в ампулі.

Після наповнення контейнерів контролюють фактичний (що витягується) об'єм розчину. У посудинах місткістю до 50 мл наповнення перевіряють каліброваним шприцом, у контейнерах місткістю 50 мл і більше — каліброваним циліндром при температурі розчину 20 ± 2 °C. Об'єм розчину, набраного з ампули шприцом, після витіснення з нього повітря і заповнення голки або після виливання в циліндр має бути не меншим за номінальний об'єм.

14.8.2. Обладнання для герметизації контейнерів

Герметизація контейнерів — найбільш відповідальна операція в технологічному процесі, оскільки неякісне закупорювання флаконів або тривале в часі запаювання ампул призведе до браку продукції, і вся праця, витрачена на попередніх операціях, буде зведена нанівець.

Нині застосовують два способи запаювання ампул з використанням газових пальників:

- ✦ *відтягуванням капілярів*, коли відпаюють із відтягуванням частину капіляра і в процесі відпаювання запаюють ампулу;

- ✦ *оплавленням кінчиків капілярів*, коли в ампули, яка безперервно обертається, нагрівають кінчик капіляра, і скло, розм'якшуючись, само заплавляє отвір капіляра.

Для рівномірного розігрівання капіляра ампулу обертають при запаюванні. Вибір способу запаювання визначається діаметром капіляра. При використанні шприцевої технології наповнення, коли застосовують ампули з широким капіляром або розтрубом, застосовують спосіб відтягування частини капіляра ампули. При цьому спочатку розігрівають капіляр безперервно обертової ампули, а потім підхоплюють спеціальними щипцями частину капіляра і, відтягуючи, відпаюють та відкидають у відходи (рис. 14.9). Водночас відводять полум'я пальника дещо вбік для перепалення скляної нитки, що утворюється в місці відпаювання, і для оплавлення запаяної частини. Процес запаювання ведеться переважно за жорстким часовим циклом. У цьому випадку особливо важливого значення набуває маса скла, що вводиться в полум'я і на яку налаштовується пальник запаювального вузла. Якщо в полум'я пальника буде введена ампула з масою капіляра, більшою за масу, на яку налаштований пальник, то за відведений на циклограмі проміжок часу скло не встигне достатньо розігрітися і щипці при відтягуванні зісковзнуть із капіляра, тобто така ампула не запається. Якщо в зону пальника буде введена ампула з меншою масою капіляра, то ампула розігріється за менший проміжок часу і перегріється. Відпаювана частина відхилиться від осі ампули, щипці не підхоплять капіляр, і запаювання не буде виконане якісно. Для якісного запаювання ампули спеціально сортують при виготовленні за діаметром капіляра на групи, і налаштування операції запаювання виконують залежно від використаної у виробництві групи ампул. У добре організованому виробництві брак при використанні цього способу не перевищує 1 %.

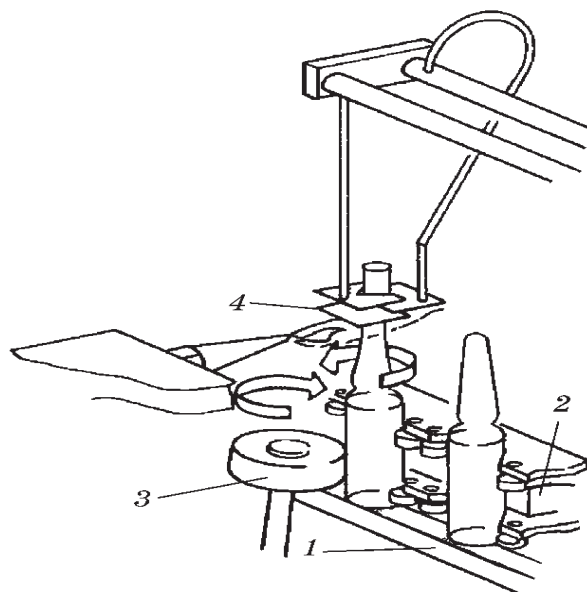


Рис. 14.9. Схема роботи запаювального вузла ампул методом відтягування капілярів:

- 1 — ампулонаправляюча планка; 2 — центрувальна рейка;
3 — притискний ролик; 4 — знімальні щипці

Запаювання з відтягуванням забезпечує привабливий зовнішній вигляд ампули і високу якість завдяки однаковій товщині стінки запаюної частини і стінки капіляра ампули. Останніми роками розробляються й інші способи запаювання, які забезпечують високу якість і продуктивність.

Дослідники шукають спосіб, який був би нечутливий до змін маси скла і до геометричних розмірів та форми ампул. Запропоновано нові схеми процесу запаювання, наприклад, проводити операцію запаювання з вимірюванням температури скла в зоні запаювання. Розроблена конструкція для запаювання способом відтягування, яка автоматично виконує відрив капіляра при досягненні необхідної пластичності скла в місці його розігрівання.

Нині розроблено спосіб запаювання з відтягуванням капіляра під дією струменів стисненого повітря. Він позбавлений зазначених вад, оскільки при запаюванні відсутній механічний контакт з капіляром. Запаювання методом відтягування за допомогою струменів стисненого повітря дозволяє якісно запаювати капіляри ампул як великого, так і малого діаметра, має за своєю природою саморегульований процес нагрівання і відтягування капіляра ампули.

Для закупорювання ампул з вогне- і вибухонебезпечними розчинами застосовується запаювання нагріванням за допомогою електричного опору. Капіляр ампули вводять знизу в електричний ніхромовий нагрівник, скло розм'якшується, а капіляр відтягується і оплавляється. Перспектив-

ним методом герметизації скляних ампул у сучасних автоматичних лініях ампулювання є *лазерне запаювання*.

У тих випадках, коли не можна запаювати термічним способом, ампули закупорюються пластмасою, наприклад полівінілбутиролом.

Для герметизації контейнерів із полімерних матеріалів (ампул, шприц-ампул та інших виробів) застосовується термічний спосіб.

Контроль герметизації (закупорювання або запаювання) проходять усі 100 % контейнерів, для визначення герметичності яких широко використовують чотири методи.

Суть першого методу полягає в тому, що касети з ампулами (флаконами тощо) поміщають у вакуум-камеру капілярами вниз. У камері створюють розрідження, при цьому з негерметичних посудин розчин виливається. Такі контейнери відбраковують. За кордоном метод відомий під назвою «краш-тест».

Герметичність ампул можна перевірити також за допомогою забарвленого розчину метиленового синього (0,0005 %). Якщо ін'єкційний розчин піддають тепловій стерилізації, то гарячі ампули поміщають у посудину із забарвленим розчином. При різкому охолодженні в ампулах створюється розрідження, і забарвлена рідина проникає всередину негерметичних ампул, які відбраковують. Якщо ж парентеральний розчин не піддають тепловій дії, то в апараті з ампулами, зануреними в забарвлений розчин, створюють тиск 100 ± 20 кПа, потім його знімають. Ампули чи флакони із забарвленим розчином вибраковують.

Для визначення герметичності ампул з олійними розчинами використовують воду або водний розчин мила. При потраплянні такого розчину всередину ампули відбувається зміна прозорості і забарвлення олійного розчину за рахунок утворення емульсії і продуктів реакції омилення.

Обидва метода можна проводити в камері стерилізатора відразу після термічної стерилізації або в окремій камері.

Третій метод ґрунтується на візуальному спостереженні за світінням газового середовища всередині ампули під дією високочастотного електричного поля 20—50 мГц. Залежно від значення залишкового тиску всередині ампули спостерігається різне забарвлення світіння. Визначення проводять при 20 °С і діапазоні вимірювання від 10 до 100 кПа. За цим принципом працює високовольтний детектор герметичності ампул фірми «Rommellog ag» (Швейцарія).

Досягненням новітніх прогресивних технологій на етапі контролю ампул на герметичність є розробка фірмою «Bausch + Strobel» (Німеччина) нового автомата, яким комплектується потокова лінія ампулювання. Автомат має горизонтальний конвеєр, виготовлений з непровідного електричний струм матеріалу (тефлону). Над конвеєром розміщений генератор високої напруги, який має чотири розрядні електроди у вигляді загостре-

них стрижнів, розташованих над краєм конвеєра. З тильного боку конвеєра знаходиться контактний майданчик у вигляді пластини з регульованим положенням, призначений для відведення струму. Амбула, рухаючись у комірці конвеєра між розрядними електродами і відвідною пластинною, спричиняє проходження розряду певної сили струму по своїй поверхні. Якщо амбула має капілярні тріщини, проколи, мікроскопічні отвори на шийці амбули або занадто тонкі стінки, відбувається пробивання розряду через амбулу, а не по її поверхні. Це породжує зростання сили струму розряду в десятки разів, тому що електропровідність розчину набагато більша, ніж повітря або ампульного скла. Автоматика реєструє різкий стрибок сили струму і автоматично відбраковує амбулу. Контроль якості роботи здійснюється за допомогою комплексу еталонних ампул для тесту. Використання цього автомата дозволяє повністю автоматизувати операцію перевірки на герметичність, скоротити час цієї операції за рахунок реалізації потокового принципу перевірки.

14.8.3. Комплексні автоматичні лінії у виробництві парентеральних лікарських засобів

Загальновідомо, що використання поточкових автоматичних ліній дозволяє практично повністю виключити контакт персоналу з продукцією, що виготовляється, знизити ризик мікробної контамінації і отримувати якісніший продукт. У виробництві парентеральних препаратів найдоцільніше використовувати автоматичні лінії, які в одному комплексі устаткування суміщають кілька технологічних стадій, що визначають якість одержуваного продукту.

Для виробництва парентеральних розчинів застосовуються, як правило, зарубіжні лінії, які більш продуктивні та економічні, використовують сучасні методи підготовки ампул для наповнення, забезпечують локальні зони з високим класом чистоти і мінімальний ризик мікробної та інших видів контамінації. Вони повністю відповідають вимогам світових стандартів і НВП.

Автоматичні лінії ампулювання

Комплексна автоматична лінія ампулювання — це повністю замкнутий контур, який можна очищати і стерилізувати, починаючи від резервуара з продуктом і закінчуючи герметизацією ампул, без демонтажу окремих частин. У лінію вбудовані системи стерилізаційної фільтрації повітря, стерилізаційної фільтрації розчину безпосередньо перед наповненням, рециркуляції води, а всі підготовчі і виробничі процеси мають високий рівень автоматизації. Продуктивність лінії складає від 10 до 30 тисяч ампул за годину. Загальний вигляд автоматичної лінії ампулювання наведено на рис. 14.10.

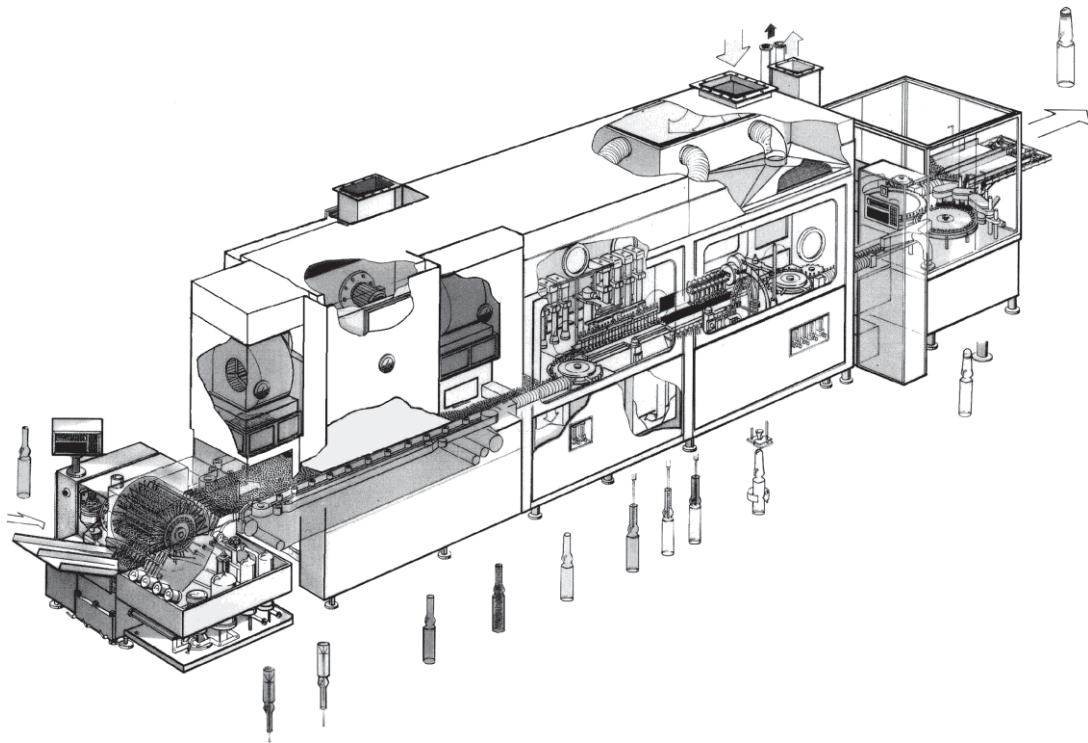


Рис. 14.10. Загальний вигляд автоматичної лінії ампулювання розчинів для ін'єкцій із застосуванням ізолюючих технологій

Такі автоматизовані лінії здебільшого складаються з таких функціональних вузлів.

1. Машина мийна для зовнішнього і внутрішнього миття ампул.

Робота машини складається із циклів душування ампул, обробки ультразвуком, шприцевого миття і обдування ампул повітрям. До складу мийної машини входять: насос рециркуляційної води; фільтр для фільтрування рециркуляційної води, повітряний фільтр; контрольно-вимірювальні прилади і пульт управління.

Основні відмінності автомата для шприцевого миття від вітчизняних напівавтоматів: повна автоматизація ведення процесу внутрішнього і зовнішнього миття ампул; застосування ультразвуку; система аварійного захисту (аварійні клапани, канал розвантаження тиску, звукова сигналізація). Особливу увагу приділено відокремленню в машині механічних вузлів (двигуна редуктора, важелів) від частин, які контактують з розчинами (насосів рециркуляції води очищеної, фільтрів води, повітряних фільтрів, клапанів тощо), для повної відповідності з нормами GMP.

Живлення машини відбувається через стрічковий конвеєр з нержавіючої сталі, на який безпосередньо з коробок або металевих касет завантажуються ампули. Переривний рух ланцюгів визначає пересування крок за кроком ампул через різні зони-станції: ванну з ультразвуковою дією,

станцію зовнішнього миття, станцію внутрішнього миття і станцію вдування повітря до накопичувача, де ампули передаються на сушіння або стерилізацію.

Уся вода для миття проходить через систему фільтрації з можливістю затримки частинок розміром від 1,0 до 0,22 мкм. Повітряні фільтри з рейтингом 0,2 мкм розташовані в трубопроводах для подачі фільтрованого стисненого повітря та інертного газу.

2. Тунель сушильно-стерилізаційний. Сушіння і депірогенізація ампул здійснюються в стерилізаційному тунелі з ламінарним потоком повітря. Тунель розділений на три зони: сушіння, стерилізації та охолодження. Він забезпечений регуляторами тиску, які постійно показують роботу вентиляторів; термометрами опору, що показують температуру сушіння (180—220 °С) або стерилізації (220—280 °С), температуру повітря на виході (20—23 °С); диференціальним датчиком тиску, який визначає швидкість повітря у зоні стерилізації; автоматичним регулятором вимірювання швидкості руху стрічки для визначення часу перебування ампул у зоні стерилізації; пристроєм, що реєструє зміну температури і швидкості повітря, швидкості руху стрічки. До комплекту входять повітряний фільтр, контрольно-вимірювальні прилади, пульт управління.

Операції миття і сушіння або стерилізації ампул здійснюється паралельно. Управління роботою мийної машини і стерилізаційним тунелем автоматичне, здійснюється із пульта управління. Висушені ампули надходять до накопичувача, який є з'єднувальною ланкою між стерилізаційним тунелем і машиною для наповнення та запаювання. Накопичувач забезпечує подачу висушених ампул перевертанням у вертикальному напрямі і спрямовує їх до машини шприцевого наповнення.

3. Машина для шприцевого наповнення і герметизації ампул. Має внутрішню локальну зону класу А з навколишнім середовищем класу В/С відповідно до вимог GMP. Це забезпечується безперервним потоком повітря за рахунок використання ламінарного модуля з вертикальним ламінарним потоком повітря, що створює зону підвищеного тиску як у зоні виконуваних операцій, так і на транспортних пристроях. Ламінарний модуль складається з передфільтра, фільтра тонкого очищення зі ступенем очищення повітря 99,995 % (або вище) і швидкістю потоку 0,40 м/с.

Зі стерилізаційного тунелю ампули за допомогою транспортера надходять на станцію наповнення і запаювання ампул. Метод наповнення — шприцевий, запаювання — за допомогою газових пальників відтягуванням капілярів ампул. Продуктивність машини залежить від кількості дозувальних шприців, які забезпечують високу точність дозування ($\pm 0,01$ для доз більших за 1 мл). Усі дозувальні шприци рухаються синхронно. Розчин безпосередньо перед наповненням піддається додатковій стерилізаційній фільтрації з ефективністю 99,99 %, яка забезпечує високий

ступінь захисту від мікробної контамінації. За необхідності ампули можуть бути насичені інертним газом. У машину вбудовані системи стерильної фільтрації повітря або інертного газу, контрольно-вимірювальні прилади, пульт управління.

Запаювання ампул відбувається у два етапи: попереднє розігрівання стебел, а потім запаювання капілярів із використанням природного газу та кисню. Для рівномірного розігрівання і відтягування капілярів ампули постійно обертаються.

Машина забезпечена автоматичним регулятором швидкості руху стрічки з можливістю його блокування. Коли швидкість стрічки транспортера зменшується, що відповідає збільшенню маси ампул на сполучному транспортері, за допомогою потенціометра подається сигнал до мікропристрою обробки, який після цього зменшує швидкість стрічки стерилізаційного тунелю і потім мийної машини. Вихідний накопичувач — заключна ланка автоматичної лінії. Він призначений для знімання запаяних ампул з розчином з вузла запаювання ампул або для передачі їх на інспекційні автомати для визначення об'єму наповнення, герметичності ампул або контролю на механічні включення.

Нині широке розповсюдження мають автоматичні лінії ампулювання фірм “Strunk”, “MACOFAR”, “ROTA”, “Robert Bosch GmbH”, “Bausch + Strobel”, “Marchesini Group S.p.A” (Німеччина), «LAGERDE» (Франція), “Zanasi”, “IMA”, «Marzocchi Milano» (Італія), “Luxun International Group” (Китай) та ін.

Переваги комплексних автоматичних ліній:

- поєднання зовнішнього і внутрішнього (шприцевого і ультразвукового) миття, наявність системи рециркуляції води (що значно економить споживання води очищеної);
- для висушування, стерилізації і депірогенізації ампул використовують тунель із ламінарним потоком гарячого і охолоджувального стерильного повітря;
- наповнення ампул здійснюється шприцевим методом за допомогою поршневих дозаторів і з високою точністю дозування. Проміжок часу між операціями наповнення і запаювання складає 5—10 с;
- наповнення ампул відбувається в локальній зоні класу чистоти А, що гарантує мінімальний ризик контамінації розчину;
- передбачена можливість ампулювання в струмені інертних газів;
- продуктивність ліній складає від 15 до 30 тисяч ампул за годину;
- можливість комплектації машинами для автоматизованого визначення механічних включень, об'єму наповнення, герметичності ампул, нанесення кодувальних кілець, етикетувальною машиною тощо.

Для наповнення і герметизації карпул і шприців у світовій практиці використовують лінії, подібні до автоматичної лінії “Inova VFVM 3000” фірми “Inova Pharma Systems GmbH” (Німеччина) продуктивністю до 7200 ампул за годину, а також фірм «Martin Sontag GmbH», «Bosch GmbH» (Німеччина).

Автоматичні лінії наповнення і герметизації флаконів

Автоматичні лінії для виробництва ПЛЗ у скляних флаконах або пляшках переважно складаються з тих же основних функціональних вузлів, що і лінії ампулювання. Опис устаткування для підготовки флаконів і пляшок наведено в підрозділі 14.4.2.

Особливість ліній для виробництва парентеральних препаратів у флаконах або пляшках — автоматичні машини дозування роторної або лінійної конструкції з вузлом закупорювання гумовими пробками. Для дозування розчинів, суспензій або стерильних порошків у флакони місткістю до 10 мл використовують автомати мікродозування відомих фірм — ROTA”, —Robert Bosch GmbH”, —Bausch + Strobel” (Німеччина), —EISAI” (Японія) та ін.

Наступним функціональним вузлом автоматичних ліній є автомат для фіксації металевих ковпачків, де здійснюється закатування алюмінієвого ковпачка на горловині флакона або пляшки. Якщо препарат не піддається фінішній стерилізації, то лінія може комплектуватися інспекційними автоматами для контролю механічних включень і герметичності (наприклад, моделі ATM18D і ATM18S фірми —Brevetti”, — LIBRA”, —CMP” (Італія), API 1000 фірми «Bausch + Strobel» (Німеччина)), маркувальними і пакувальними машинами.

Указаним автоматичним лініям властиві ті ж переваги, що і лініям ампулювання. Використання їх дозволяє підвищити якість підготовки флаконів і пляшок, проводити додаткову стерильну фільтрацію розчину перед наповненням, забезпечити високу точність дозування інфузійного розчину, виключити мікробну контамінацію (за рахунок використання ламінару і локальної зони класу чистоти А), що дасть змогу отримувати високоякісну конкурентоспроможну продукцію.

Устаткування для наповнення і герметизації полімерних контейнерів

Гнучкі (м'які) контейнери (рис. 14.11) являють собою полімерні пакети місткістю від 100 до 1000 мл, термозварені по периметру. Таке пакування має низку переваг перед традиційно використовуваною скляною тарою. Полімерні контейнери — екологічно чисті, матеріал (полівінілхлорид, поліпропілен) пакування — інертний для багатьох складів розчинів. Маса одного контейнера (місткістю 500 мл) — всього 26 г, тобто він приблизно в 10 разів легший за скляну пляшку. Іншими перевагами пакування

з полімерного матеріалу є зручність транспортування і складування, можливість використання в надзвичайних ситуаціях. Вторинне вакуумне пакування полімерних контейнерів забезпечує стерильність поверхні внутрішнього контейнера до початку його використання. Наявність внутрішнього контейнера повністю виключає можливість контакту розчину з навколишнім середовищем під час інфузії.



Рис. 14.11. Гнучкі контейнери

Одна з найважливіших переваг інфузійних розчинів, що випускаються в полімерних контейнерах,— гарантія автентичності лікарського засобу. Автоматично нанесене під час виробництва маркування, яке не можна змити, містить інформацію про препарат, дані про контроль і виробника. Препарати в такому пакуванні практично неможливо фальсифікувати через специфіку технологічного процесу виробництва.

На підприємства гнучкі контейнери надходять стерильними в спеціальних пакуваннях і не потребують проведення підготовчих операцій, що здешевлює собівартість одержуваної продукції.

Технологічний процес з наповнення і закупорювання полімерного пакування для інфузійних розчинів здійснюється на автоматах, які випускаються в складі виробничих ліній (наприклад, модель Atlantic фірми —LEGRAND” (Франція) продуктивністю 500 доз за годину). Цей автомат призначений для наповнення розчином, закупорювання пробками з мак-ролону і алюмінієвими ковпачками полімерних контейнерів з попередньо нанесеним маркуванням. Після наповнення та герметизації гнучкі пакети в разі потреби можуть піддаватися газовій або тепловій стерилізації при температурі 120 °С, під тиском 0,2 МПа протягом 30 хв. В установці стерилізації здійснюють контроль герметичності контейнерів. Якщо фінішна стерилізація виключена, то автомат може комплектуватися автоматичним

пристроєм для контролю на механічні включення, крапле-струменевим маркіратором (для нанесення номера серії і терміну придатності) і пакувальними автоматами для нанесення вторинного герметичного пакування — багатошарової плівки поліетиленполіамідної, яка гарантує стерильність внутрішнього контейнера.

Нині виробниками гнучких пакетів і препаратів у полімерних контейнерах є фірми —LEGRAND”, —LAGERDE” (Франція), —Medical Grade System MGS” (Італія), —Kobusch — Senge-wald”, —PLUMAT” (Німеччина), —Luxun International Group” (Китай) та багато інших.

Фармацевтичне підприємство ЗАТ «РЕСТЕР» (м. Іжевськ, РФ) спеціалізується на випуску інфузійних розчинів у полімерних пакуваннях. На цьому підприємстві функціонує потужний контейнерний цех, який повністю забезпечує потребу в первинному полімерному пакуванні своє підприємство і працює за контрактом з іншими фармацевтичними підприємствами з постачання поліпропіленових контейнерів за доступними цінами. Контейнери виготовляються з поліпропіленової плівки —Propyflex” методом зварювання струмами високої частоти у виробничих приміщеннях класу чистоти С. На поверхню контейнерів методом тиснення наноситься маркування відповідно до НД і товарний знак підприємства-замовника.

До полімерних пакувань парентеральних засобів належить **шприц-ампула**, що являє собою тюбик місткістю 1—2 мл з ін’єкційною голкою, захищеною ковпачком.

У виробництві парентеральних розчинів у м’яких пакетах, пластикових пляшках, переднаповнених шприцах і шприц-ампулах використовують принцип — *bottle pack*”, або технологію «видування — наповнення — герметизація» (*Form-Fill-Seal*). Це раціональний спосіб пакування розчинів парентерального призначення, при якому протягом одного безперервного технологічного циклу відбувається формування первинного пакування з стерильного (або нестерильного) термопластичного грануляту, автоматичне наповнення стерильним розчином, герметизація і нанесення необхідного маркування, поділок, кодівих позначень на посудині методом гарячого тиснення.

Технологія «видування — наповнення — герметизація» має значні переваги порівняно з традиційними методами асептичного наповнення попередньо виготовлених і стерилізованих ампул та флаконів. Перш за все, це виключення цілого циклу допоміжних робіт і устаткування з підготовки посудин та закупорювальних засобів до наповнення (миття, сушіння, стерилізація тощо). Цей метод гарантує повну стерильність контейнерів, оскільки перед формуванням пакування гранули полімерного матеріалу, що знаходяться в екструдері протягом кількох хвилин під тиском 19,6—24,5 кПа і при температурі 160—230 °С, повністю стерилізуються. Такий

принцип пакування ПЛЗ практично виключає необхідність проведення остаточної стерилізації продукції у первинному пакуванні. Захист пакувань від можливих підробок гарантує нанесення маркування на контейнери методом гарячого (рельєфного) тиснення.

Кількість працюючого і обслуговуючого персоналу такого автоматичного комплексу обладнання значно менша, а звільнені виробничі площі можна задіяти для виробництва іншої продукції.

Типовий технологічний процес отримання ПЛЗ у полімерному пакуванні включає такі основні стадії:

- 1) підготовка полімерного матеріалу до переробки;
- 2) формування деталей і їхня обробка;
- 3) наповнення і закупорювання посудин;
- 4) складання деталей у вузли або вироби;
- 5) стерилізація готових пакувань з розчинами (якщо необхідно).

Описані операції здійснюються в умовах одного автоматичного комплексу устаткування, де локально можна створити асептичні умови (локальна зона чистоти класу А). Стерильність розчину забезпечується послідовним стерильним фільтруванням крізь глибинні і мембранні фільтри з діаметром пор 0,45; 0,30 і 0,2 мкм. Це дозволяє створити умови такої технологічної чистоти, яка забезпечує надійний захист як самого пакування, так і лікарського препарату від мікробного обсіменіння і відповідає сучасним вимогам належної виробничої практики.

Устаткування для технології «видування — наповнення — герметизація», яке використовують у виробництві продуктів, що підлягають стерилізації на завершальній стадії, має встановлюватися в навколишньому середовищі, принаймні, класу чистоти D. Таке ж обладнання, що використовується при асептичному виробництві і має зону типу А з ламінарним потоком повітря, може бути встановленим в навколишньому середовищі, принаймні, класу чистоти C, причому має бути застосована оболонка, відповідна зонам типів A/B.

14.9. МЕТОДИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ

Одна з основних вимог до ПЛЗ — стерильність, яка досягається різними способами.

Під **стерилізацією** (зnezаражуванням, знепліднюванням) розуміють сукупність фізичних, хімічних і механічних способів звільнення від вегетативних та неактивних форм мікроорганізмів (Н. Horn, 1984). Фармакопеї провідних країн світу визначають стерилізацію як процес видалення з об'єкта мікроорганізмів усіх видів, що знаходяться на всіх стадіях розвитку. ДФУ визначає стерилізацію як відсутність життєздатних мікроорганізмів.

Оскільки до виробництва стерильних лікарських форм висувають високі вимоги щодо мікробіологічної чистоти (ступінь надійності стерильних парентеральних препаратів має бути не нижче 10^{-6}), то стерилізації піддаються не лише готовий продукт, а й використовуване устаткування, допоміжні матеріали, фільтри, розчинники, вихідні речовини. Вибір того чи іншого способу стерилізації повинен ґрунтуватися на економічній доцільності та технологічності обробки, включаючи можливість її повної автоматизації. Від правильно підбраного методу стерилізації залежить якість виробленої стерильної продукції.

У більшості випадків стерилізацію продукту переважно проводять у первинних контейнерах (фінішна стерилізація). Якщо неможливо здійснити кінцеву стерилізацію, використовують виробництво препаратів в асептичних умовах із застосуванням стерилізаційної фільтрації. У всіх випадках контейнер і закупорювальні засоби мають забезпечувати збереження стерильності продукту протягом терміну придатності.

У технології лікарських форм промислового виробництва наразі застосовують три групи методів стерилізації: *механічні, хімічні, фізичні* або їх комбінацію.

14.9.1. Механічні методи стерилізації

Стерилізаційна фільтрація. Мікробні клітини і спори можна розглядати як нерозчинні утворення з дуже малим (1—2 мкм) розміром частинок. Подібно до інших включень, вони можуть бути відокремлені від рідини механічним шляхом — фільтруванням через мікропористі фільтри. Цей метод уключений до ДФУ для стерилізації термолабільних розчинів, що не підлягають фінішній стерилізації та вимагають асептичних умов виробництва.

За механізмом дії мікропористі фільтрувальні перегородки, які використовують для стерилізаційної фільтрації підрозділяють на глибинні і поверхневі (мембранні) з розміром пор не більш 0,3 мкм.

Глибинні фільтри характеризуються складним механізмом затримання мікроорганізмів (ситовим, адсорбційним, інерційним). Через велику товщину таких фільтрів утримуються і частинки меншого розміру, ніж розмір пор фільтрувальної перегородки.

Мембранні фільтри — це тонкі (100—150 мкм) пластини з полімерних матеріалів, що характеризуються ситовим (поверхневим) механізмом затримки мікроорганізмів і сталим розміром пор. Щоб уникнути швидкого засмічення фільтра, мембрани використовують у поєднанні з передфільтрами, які мають більші пори. При стерилізації великих об'ємів розчинів оптимальне застосування фільтрів обох типів.

Використання глибинних і мембранних фільтрів забезпечує необхідну чистоту, стерильність і апірогенність розчинів для парентерального за-

стосування. Більш повну характеристику мікропористих фільтрів наведено в підрозділі 14.7.1.

Стерилізаційна фільтрація має переваги порівняно з методами термічної стерилізації. Для багатьох розчинів термолабільних речовин вона єдино доступний метод стерилізації. ДФУ рекомендує проводити стерилізаційну фільтрацію безпосередньо перед операцією наповнення контейнерів.

14.9.2. Хімічні методи стерилізації

Ці методи ґрунтуються на високій специфічній (вибірковій) чутливості мікроорганізмів до різних хімічних речовин, що обумовлюється фізико-хімічною структурою їх клітинної оболонки і протоплазми. Механізм антимікробної дії багатьох таких речовин ще недостатньо вивчений. Вважають, що деякі речовини викликають коагуляцію протоплазми клітини, інші — діють як окисники, ряд речовин впливає на осмотичні властивості клітини, багато хімічних чинників викликають загибель мікробіологічної клітини завдяки руйнуванню ферментної системи. Основою будь-якого варіанта хімічної стерилізації є взаємодія бактерицидної речовини з компонентами мікробної клітини або спори.

Хімічну стерилізацію умовно поділяють на *стерилізацію розчинами або речовинами* і *стерилізацію газами* (газова стерилізація).

Стерилізація розчинами або речовинами. Стерилізацію розчинами (речовинами) парентеральної продукції, яка серійно випускається, у заводських умовах *не використовують (!)*, тому що введення в розчин сторонньої БАР небажане через можливу хімічну взаємодію стерилізаційного агента з діючими компонентами, а також через можливі побічні дії цього агента на організм людини. Ще одне принципове обмеження цього методу пов'язане з тим, що практично будь-яка бактерицидна речовина має певну селективність і її ефективність виявляється при високих концентраціях або часто в певних інтервалах рН, неприпустимих для живих організмів. Цей вид стерилізації застосовують для знезараження виробничих приміщень, різної апаратури, трубопроводів та іншого устаткування, використовуюваного у виробництві стерильної продукції.

Газова стерилізація. Своєрідною хімічною стерилізацією є метод стерилізації газами. Перевага методу — можливість стерилізації об'єктів у пластмасовому пакуванні (навіть із вторинним), проникній для газів і розчинів з термолабільними речовинами. У герметичну камеру з об'єктом, що стерилізується, вводять стерилізант — суміш етиленоксиду і карбон діоксиду у співвідношенні 9:1. Вуглекислий газ додають у зв'язку з вибухонебезпечністю етиленоксиду. Для стерилізації стерилізант надходить в апарат під тиском до 195 кПа при температурі 43—45 °С. Тривалість стерилізації залежить від проникності пакування, товщини шару матеріалу і

триває від 4 до 20 год. Потім етиленоксид видаляють продуванням повітрям (азотом) або шляхом вакуумування камери.

Для стерилізації донорського матеріалу, розчинів кровозамінників або продуктів, отриманих із крові, широко застосовують стерилізант β -пропиолактон. Також до стерилізаційних газів належать озон, бромометил, глутаровий альдегід та деякі інші гази.

За принципом газової стерилізації працюють стерилізатори фірм “ЕТО” (Італія), “ЕТОХЕНОМ” (Чехія) та ін. При хімічній стерилізації газами гинуть усі вегетативні форми мікроорганізмів і плісеневі гриби.

Головна вада хімічних методів стерилізації — необхідність звільнення простерилізованого об’єкта від залишків стерилізанта і продуктів можливої взаємодії. Широкому розповсюдженню цього методу перешкоджають тривалість стерилізації, висока вартість, можливість побічної дії хімічного агента на обслуговуючий персонал. Проте для деяких лікарських препаратів — це єдиний надійний спосіб стерилізації в сучасних умовах.

Використання консервантів. Додавання антимікробних консервантів умовно можна віднести до методів хімічної стерилізації. Уведення консервантів у розчини проводиться в тих випадках, коли не можна гарантувати збереження стерильності. При цьому можливе зниження температури стерилізації або скорочення часу її проведення.

Механізми дії консервантів на мікроорганізми дуже різні і визначаються їх хімічною будовою. Основним результатом при цьому є порушення життєвих функцій клітини, зокрема інактивація білкової частини клітинних ферментів. Залежно від ступеня інактивації настає або загибель клітини, або уповільнення її життєвих функцій.

14.9.3. Фізичні методи стерилізації

Теплова (термічна) стерилізація. На сьогодні монопольне положення серед можливих методів стерилізації у фармацевтичному виробництві займає теплова стерилізація. Залежно від температурного режиму вона поділяється на стерилізацію:

- парою під тиском (автоклавування);
- текучою парою;
- тиндалізацію;
- сухожарову.

Стерилізація парою під тиском (автоклавування) — це стерилізація розчинів, стійких до нагрівання, парою під тиском 111 кПа (1,1 атм) при температурі 119—121 °С. У цих умовах гинуть не лише вегетативні, а й спорові мікроорганізми за рахунок коагуляції білка клітини.

Цей традиційний спосіб стерилізації має сьогодні перевагу перед іншими. По-перше, він дає можливість стерилізації препаратів у кінцевому герметичному пакуванні, що виключає небезпеку вторинної контамінації.

По-друге, завдяки тривалій практиці використання він забезпечений досить надійною апаратурою. І по-третє, сьогодні він найбільш економічний.

При цьому методі відбувається комбінована дія на мікроорганізми високої температури і вологості, при яких гинуть найстійкіші спори. Коагуляція білкових речовин за цих умов починається при температурі 56 °С.

Стерилізацію парою під тиском проводять у стерилізаторах різної конструкції циліндрової або квадратної форми. Стерилізатори квадратної форми прохідного типу мають двері з обох сторін: через одні відбувається завантаження нестерильної продукції, через інші — вивантаження простерилізованої. Корпус автоклава нагрівається глухою парою, щоб не було її конденсації в робочій камері. Потім у камеру для витіснення повітря подається гостра пара. Відлік часу стерилізації починається з моменту досягнення заданого тиску за манометром. Стерилізатори оснащені автоматичною контрольною апаратурою, за допомогою якої на контрольній стрічці записується тиск і час стерилізації. Умови стерилізації продукції зазначені в технологічних регламентах або іншій виробничій документації. Імпортні конструкції стерилізаторів дозволяють суміщати в одному технологічному циклі операції стерилізації розчину, перевірку контейнерів на герметичність, промивку їх і висушування.

Стерилізацію рослинних олій і жирів у промислових умовах здійснюють парою під тиском 101—111 кПа (1,0—1,1 атм) при температурі 119—121 °С протягом 2 год.

Автоклавуванню також піддаються установки для стерилізаційного фільтрування, фільтрувальні перегородки та інші допоміжні матеріали, що використовуються в технологічному процесі виробництва парентеральних лікарських форм. Серед вад методу можна виділити неможливість стерилізації розчинів, що містять термолабільні речовини; небезпеку роботи з парою під тиском; відволожування багатьох матеріалів під час стерилізації і т. ін.

Розчини речовин, термічно малостійкі, іноді піддають **стерилізації текучою парою** при 100 °С (без домішок повітря і надлишкового тиску). Насичена пара вбиває лише вегетативні форми мікроорганізмів і за наявності в об'єкті спорових форм цей метод неефективний.

Для термолабільних речовин, а також для розчинів у шприц-ампулах стерилізацію іноді проводять **методом тиндалізації (дробної стерилізації)** Суть методу полягає в триразовому нагріванні розчинів до 40—60 °С з перервами на добу, протягом якої об'єкти термостатують при температурі 37±1 °С для проростання спорових форм у вегетативні. Цей метод сьогодні використовують украй рідко.

Стерилізація сухим жаром (повітряна стерилізація), що проводиться в аеростерилах або інших апаратах цього типу, також високоефективна.

При цьому гинуть усі форми мікроорганізмів завдяки пірогенетичному розкладанню білкових речовин. Однак висока температура нагрівання (160—200 °C), тривалий час дії (1—2 год) і сухе гаряче повітря виявляють руйнівну дію на об'єкти, що стерилізуються, а отже, обмежують можливості цього способу.

Парентеральні розчини *не піддають стерилізації сухим жаром (!)*, тому що через погану теплопровідність повітря не забезпечує швидке нагрівання розчинів до температури стерилізації, а тривале прогрівання призводить до розкладання більшості лікарських речовин. Сухим жаром стерилізують деякі термостійкі порошки, олії, скляну тару (ампули, флакони і необхідний посуд), допоміжні матеріали.

Кращі стерилізатори з ламінарним потоком стерильного повітря, нагрітого до необхідної температури, що поліпшує створення рівномірного температурного поля та усуває забруднення як від стінок камери, що обігріваються, так і з повітря, що надходить у момент вивантаження об'єкта.

Радіаційна стерилізація. Промениста енергія згубно діє на клітини живого організму, у тому числі і на різні мікроорганізми. Принцип стерилізаційного ефекту цього випромінювання ґрунтується на спроможності спричинити в живих клітинах при певних дозах поглиненої енергії такі зміни, які неминуче призводять їх до загибелі через порушення метаболічних процесів і коагуляції білка. Джерелом іонізаційних γ -випромінювань служать довгоживучі ізотопи $^{60}\text{Co}_{27}$, $^{137}\text{Cs}_{55}$, прискорювачі електронів прямої дії і лінійні прискорювачі електронів. Для бактерицидного ефекту досить від 15 до 25 кГр, причому верхня межа необхідна для інактивації спорових форм.

Нині накопичений великий досвід застосування цього методу, точно встановлені типові дози випромінювання, необхідні для надійної стерилізації, розроблено радіаційне устаткування для високопродуктивного процесу стерилізації, вирішені питання безпеки роботи установок для обслуговуючого персоналу. Цей метод за економічними показниками перевершує асептичне виготовлення розчинів зі стерильною фільтрацією, але дещо поступається тепловій стерилізації. Однак у майбутньому може наблизитися до неї через неминуче зниження відносної вартості ізотопів як побічного продукту атомної енергетики.

Ультразвукова стерилізація. Проходження ультразвуку (УЗ) у рідкому середовищі супроводжується перемінними стисками, розрідженнями і великими змінними прискореннями. У рідині утворюються розриви, так звані кавітаційні порожнини. У момент стиснення ці порожнини захоплюються. Надлишковий тиск, створюваний УЗ-хвилею, накладається на постійний гідростатичний і сумарно може складати в бульбашках кілька атмосфер. «Зародками» кавітаційних порожнин можуть бути бульбашки

газу, пари в рідині, тверді частинки і місця нерівностей твердої поверхні. Великі імпульсні тиски кавітацій призводять до руйнації цілісності клітинної мембрани мікроорганізмів, спорових утворень та інших частинок. Важливо встановити оптимальні параметри процесу стерилізації, оскільки високі імпульсні тиски можуть призводити до механічного руйнування ампул. Стерилізаційна частота звуку має бути в межах 18—22 кГц.

І хоча цей метод дуже ефективний, він не знайшов широкого застосування через складності апаратурного оснащення і можливі складні хімічні перетворення компонентів розчинів. Питання стабільності компонентів при УЗ-стерилізації мають багато спільного з аналогічними проблемами радіаційної стерилізації. Для підвищення стійкості ліків при ультразвуковій дії необхідно підібрати такі умови стерилізаційної обробки, які забезпечать зниження енергії, що вводиться в систему, на тих частотах ультразвуку, які одночасно зі стерилізацією не призведуть до розкладання компонентів лікарських препаратів.

Найчастіше метод застосовують при виробництві емульсій і суспензій для кращого диспергування речовин у них і одночасно одержання стерильних гетерогенних систем для парентерального застосування.

Стерилізація струмами високої і надвисокої частот. Дотепер немає єдиної точки зору на механізм інактивації мікроорганізмів при ВЧ- і НВЧ-опроміненні. Існує думка про винятково тепловий механізм дії струмів високої частоти на біологічні об'єкти. Принцип дії високочастотного поля полягає в його активній дії на орієнтацію молекул речовини. Зміна спрямованості поля викликає зміну орієнтації молекул і поглинання частини енергії поля речовиною. У результаті відбувається швидке нагрівання речовини в усіх точках її маси. Менш поширене уявлення про те, що, крім теплових процесів, на загибель мікроорганізмів впливає специфічна дія ВЧ- і НВЧ-випромінювання.

За допомогою НВЧ-енергії можна стерилізувати в розфасованому вигляді готову продукцію: очні мазі, пасти в тубах, лікарські засоби в блістерах, порошки, таблетки, пористі ліофілізовані маси, які не містять гідрофільні рідини. Стерилізація ампульованих розчинів і рідких лікарських форм, закупорених герметично, небажана, тому що в замкнутій посудині виникає надлишок тиску парів випареної рідини, який руйнує її. У результаті настає розгерметизація у вигляді розтріскування стінок ампул або зриву закупорювального матеріалу.

Метод також не знайшов широкого застосування через складні конструкційні особливості апаратурного обладнання і можливості несприятливої дії швидкого короткочасного нагрівання ін'єкційного розчину.

Стерилізація ультрафіолетовим випромінюванням. Через можливе утворення отруйних продуктів і розкладання біологічно активних компо-

ментів парентеральних розчинів під дією УФ-випромінення *метод не знайшов (!)* свого застосування для стерилізації препаратів парентерального призначення. Проте він широко використовується для стерилізації порошків, води для ін'єкцій, допоміжних матеріалів, повітряного середовища виробничих приміщень, технологічного устаткування та інших об'єктів.

При стерилізації повітряного середовища виробничих приміщень як джерела УФ-радіації використовують спеціальні лампи БУВ (бактерицидна увіолева), які виготовляють у вигляді трубки зі спеціального увіолевого скла, здатного пропускати УФ-промені, з електродами з довгої вольфрамової спіралі, покритої барій і стронцій гідрокарбонатами. У трубці міститься ртуть і аргон при тискові в кілька сотень паскалів. Джерелом УФ-променів є розряд ртуті, що відбувається між електродами при подачі на них напруги. Випромінювання лампи БУВ має велику бактерицидну дію, тому що максимум випромінювання лампи близький до максимуму бактерицидної дії (254 нм).

Для стерилізації води застосовують *апарати із зануреними і незануреними джерелами УФ-радіації*. В апаратах першого типу джерело УФ-випромінювання (бактерицидна увіолева лампа, покрита кожухом із кварцового скла) міститься всередині водопроводу й обтікається водою. Цей спосіб стерилізації великих об'ємів води для ін'єкцій є найбільш економічним.

У апаратах із незануреними лампами останні поміщаються над поверхнею води, що опромінюється. У зв'язку з тим, що звичайне скло практично непроникне для ультрафіолетових променів, водопровід у місцях опромінювання роблять із кварцового скла, а це значно підвищує вартість апарату. Нині розроблена можливість заміни кварцового скла поліетиленовим, що вільно пропускає УФ-радіацію.

Як позитивний чинник слід зазначити, що при стерилізації води не відбувається накопичення пероксидних сполук та під дією УФ-випромінення інактивуються деякі пірогенні речовини, що потрапили у воду.

Стерилізація інфрачервоним і лазерним випромінюванням. Електронна стерилізація. Ці перспективні види стерилізації практично не знаходять сьогодні застосування, хоча можливості для цього є.

Опромінювання парентеральних водних систем інфрачервоним (ІЧ) випромінюванням на ділянці поглинання води ($\lambda = 2,7$ мкм) може бути ефективним засобом її нагрівання і тим самим, по суті, ще одним варіантом теплової стерилізації. Наявність досить потужних джерел ІЧ-випромінення дозволяє сподіватися на можливість створення устаткування для високопродуктивної технології. Перевагою цього методу перед традиційним автоклавуванням може вважатися можливість відмови від небезпечної в обслуговуванні і нетехнологічної перегрітої пари. Метод добре зарекомендував себе для стерилізації скляної первинної тари.

небезпечної в обслуговуванні і нетехнологічної перегрітої пари. Метод добре зарекомендував себе для стерилізації скляної первинної тари.

Принципово можливі способи стерилізації із застосуванням лазерного і електронного випромінювання. При цьому можна досягти високої ефективності стерилізації як шляхом інтенсивного нагрівання внаслідок поглинання потужного випромінювання у воді, так і за рахунок селективного поглинання випромінювання макромолекулами мікроорганізмів у багатоквантових процесах. При електронному опромінюванні продукція переміщається через безперервний або пульсаційний пучок високоенергетичних електронів (β -випромінювання), який проходить через траєкторію руху продукції. Проте вичерпних досліджень стосовно якоїсь конкретної системи, сукупність яких дала б підставу для створення промислового устаткування такими методами стерилізації, поки що не проведено.

Біологічні індикатори. Це стандартизовані препарати певних мікроорганізмів, які використовуються для оцінки ефективності стерилізації. Вони являють собою популяцію спор бактерій, нанесених на інертний носій. Індикатори рекомендується розміщувати в зонах, найменш доступних для стерилізаційного агента. Ці зони визначають емпірично або на підставі попередніх фізичних вимірювань, якщо такі можливі. Після завершення дії стерилізаційного агента носій спор переносять у живильне середовище, дотримуючись правил асептики. Якщо після інкубації спостерігається ріст простерилізованих еталонних мікроорганізмів, це свідчить про неякісно проведenu процедуру стерилізації.

14.10. ВИРОБНИЦТВО ПРЕПАРАТІВ В АСЕПТИЧНИХ УМОВАХ

Виробництво багатьох парентеральних лікарських засобів вимагає створення спеціальних асептичних умов. Поняття «асептика» включає комплекс заходів, які дозволяють звести до мінімуму можливість потрапляння мікроорганізмів або механічних включень у лікарські препарати на всіх етапах технологічного процесу. Створення асептичних умов — нерозривний ланцюг обов'язкових заходів, які доповнюють один одного. Помилка, допущена на одному етапі, може звести нанівець усю виконану роботу.

Для забезпечення асептичних умов необхідно враховувати джерела мікробної контамінації препаратів. До них, як зазначалося раніше, належать виробничі приміщення, вентиляційне повітря, що подається, допоміжні матеріали, лікарські речовини, розчинники, використовуване устаткування, а також працюючий персонал і недотримання ним виробничої дисципліни.

Асептичні умови виробництва стерильних препаратів забезпечуються у виробничих зонах з класом чистоти А і навколишнім її середовищем кла-

су В. Клас чистоти А призначений для виробництва продукції, коли ризик забруднення має повністю виключатися, такі препарати надалі не піддаються стерилізації у кінцевому пакуванні. Рівень контамінації має бути менше 0,1 % з довірчою вірогідністю 95 %.

Валідація технологічного процесу, що проводиться в асептичних умовах, повинна включати моделювання процесу із використанням живильних середовищ. Контрольне моделювання процесу має якомога повніше імітувати його рутинне ведення в асептичних умовах і включати всі подальші критичні стадії виробничого процесу. Моделювання технологічного процесу необхідно повторювати через установлені проміжки часу, а також після будь-якої істотної зміни в устаткуванні або процесі.

За асептичних умов можуть здійснюватися такі операції виробничого процесу, як розкриття посудин зі стерильною сировиною, матеріалами, стерильною первинною тарою і закупорювальними засобами; змішування або розчинення інгредієнтів; стерильна фільтрація розчину крізь стерильний фільтр з розміром пор 0,22 мкм (або менше); наповнення і герметизація первинних контейнерів тощо. Уся сировина, що надходить, розчинники, матеріали, первинна тара мають бути заздалегідь простерилізовані або їх мікробіологічна контамінація повинна бути мінімальною.

Приготування ін'єкційних розчинів, що не підлягають тепловій стерилізації. Дотримання всіх умов асептики особливо важливе при виробництві лікарських препаратів для парентерального застосування, що не підлягають стерилізації в кінцевому пакуванні. Це відноситься до приготування ін'єкційних розчинів з термолабільних речовин (барбамілу, адреналін гідрохлориду, еуфіліну, аміназину, дипразину, гексаметилентетраміну, антибіотиків або інших препаратів мікробіологічного походження, ферментів і гормонів, препаратів, які одержують з людської крові або плазми, тощо).

Розчини *гексаметилентетраміну* при звичайній температурі порівняно стійкі і мають бактерицидну дію. При підвищенні ж температури відбувається гідроліз гексаметилентетраміну з утворенням формальдегіду та амоніаку, тому приготування його 40 %-вого розчину проводять в асептичних умовах (клас чистоти А) без теплової стерилізації. Лікарська речовина, яка використовується для приготування ін'єкційного розчину, має бути вищої якості, ніж фармакопейна. Вона не повинна містити амінів, солей амонію і параформу.

Водні розчини *аміназину* і *дипразину* легко окиснюються навіть при короткочасній дії світла з утворенням червонозабарвлених продуктів розкладання. Для одержання стабільних препаратів додають антиоксиданти і натрій хлорид — для ізотонування розчинів. Виготовляють у строго асептичних умовах без проведення теплової стерилізації.

Важливе значення в технології приготування ін'єкційних розчинів, що не підлягають тепловій стерилізації, відіграє процес фільтрування крізь бактерійні фільтри, при якому мікроорганізми видаляються з розчину, тим самим забезпечується його стерильність і апірогенність. Стерильна фільтрація досягається використанням глибинних і мембранних фільтрів. Препарати, які готують в асептичних умовах, можуть містити антимікробні консерванти у відповідних концентраціях.

Ліофілізовані форми парентерального призначення. Нині розширюється виробництво ліофілізованих препаратів.

Ліофілізація (холодна сублімація) — один з ефективних шляхів підвищення стабільності малостійких і термолабільних ЛР, таких як антибіотики, ферменти, гормони та інші біологічно активні рідини. Для деяких препаратів це єдино можливий метод одержання. При висушуванні методом сублімації створюються умови, за яких речовини зазнають мінімальних хімічних перетворень, тим самим зменшується кількість дестабілізаційних чинників і підвищується стабільність і якість препарату.

Ліофілізовані препарати являють собою пористі порошки, що містять незначну кількість води і поміщені в стерильні контейнери. Ін'єкційні розчини ліофілізованих речовин готують безпосередньо біля ліжка хворого за допомогою стерильного розчинника, який додається в пакованні. При струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини ліофілізовані речовини швидко утворюють вільний від механічних включень розчин, який має відповідати вимогам, висунутим до ПЛЗ.

Процес ліофілізації проводять в асептичних умовах і розділяють на чотири етапи:

- підготування матеріалу до сублімації (наповнення водними розчинами ампул, флаконів, балок-форм і т. ін.);
- заморожування підготовленого матеріалу;
- власне сублімаційне висушування;
- обробка ліофілізованого продукту (закупорювання флаконів, герметизація ампул або подальше розподілення ліофілізату).

Матеріал, призначений для сублімаційного висушування, після наповнення контейнерів в асептичних умовах заморожують так, щоб утворилася максимально можлива поверхня при максимальній товщині шару 1 см. Температура заморожування залежить від виду висушуваного матеріалу і може коливатися від -20 до -60 °С. Заморожений матеріал разом з контейнерами поміщають у камеру сублімації, яка герметично закривається. У камері створюють вакуум у межах $0,133$ — $13,33$ Па та одночасно підводять тепло. Ці умови ідеальні для сублімації водяної пари без підвищення температури висушуваного матеріалу і без переходу пари в рідкий стан.

1935 рік вважається початком промислового використання цього методу у світовій практиці. У колишньому СРСР спосіб сублімаційного висушування був запатентований 1921 року Лаппа Страженецьким, хоча активне застосування методу почалося з 60—70-х років минулого століття. Тоді ж були розроблені апарати сублімаційні КС-30 (пізніше моделі LZ-9, LZ-45) підприємства «Фригера» (колишня Чехословаччина), серія установок ТГ-5, ТГ-15, ТГ-50 фірми «Хохвакум» (колишня НДР), устаткування фірм «Юзифруа» (Франція), «Лейбольд» (Німеччина), «Едвардз», «Брізіо Базі» (Італія). Нині устаткування для ліофільного сушіння постачається багатьма фірмами, серед яких — Secfroid” (Швейцарія), — Martin Christ” (Німеччина), — Luxun International Group” (Китай) та ін.

Сублімаційні установки складаються з охолоджувального агрегата, вакуумного насоса, сублімаційної камери (субліматора), конденсатора, системи нагрівання, системи управління і реєстрації процесу. Відтоді як ліофілізація стала промисловим виробничим процесом, увага розробників устаткування приділяється насамперед економічності виробництва, підвищенню продуктивності обладнання і розширенню можливості використання цього методу для одержання високоякісних лікарських препаратів.

Новітні конструкції ліофільних сушарок більш продуктивні, мають автоматичне завантаження і розвантаження продукту, а звичайна система охолодження замінена охолодженням рідким азотом. Такі сушарки виготовляють компанії — Tofflon” (Китай), — Martin Christ” (Німеччина), — Kyowa Vacuum Engineering, LTD” (Японія) та деякі інші.

Емульсії і суспензії для ін’єкцій. Зараз у медичній практиці використовують значну кількість суспензій та емульсій для парентерального введення. Суспензії для ін’єкцій вводять підшкірно, внутрішньом’язово, внутрішньосуглобно (інтрасиновіально), вони мають пролонгуючу дію ЛР. Номенклатура суспензій досить широка: суспензії гідрокортизон ацетату 2,5 %-вого, цинк-кортикотропін, різноманітні суспензії інсуліну тощо. Емульсії здебільшого представлені жировими емульсіями для парентерального живлення, які будуть розглянуті в наступних розділах.

Технологічний процес одержання суспензій та емульсій для ін’єкцій суттєво не відрізняється від загальної технологічної схеми виробництва інших ПЛЗ, але має свої особливості. Суспензії готують в асептичних умовах диспергуванням стерильної лікарської речовини в стерильному профільтрованому розчиннику. Для поліпшення якості одержуваної продукції в деяких випадках використовують ультразвукову дію, що сприяє додатковому здрібненню і диспергуванню лікарської речовини в розчиннику, а з іншого боку, надає лікарській формі стерильності. У цих умовах розмір частинок зменшується до 1—3 мкм, і такі суспензії та емульсії теоретично можуть бути придатними для введення навіть у кров’яне русло.

Для підвищення стабільності в технології виробництва суспензій та емульсій використовують співрозчинники, стабілізатори, емульгатори та консерванти.

Емульсії для ін'єкцій не повинні виявляти ознак розшарування. У суспензіях для ін'єкцій може спостерігатися осад, який має швидко диспергувати при струшуванні, утворюючи суспензію. Суспензія, що утворилася, має бути достатньо стабільною для того, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

14.11. ОСОБЛИВОСТІ ВИРОБНИЦТВА ДЕЯКИХ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

14.11.1. Виробництво неводних розчинів для ін'єкцій

Рослинні олії, як і раніше, основне неводне середовище для одержання ін'єкційних розчинів із речовин, нерозчинних у воді. Технологічний процес виробництва масляних парентеральних препаратів має деякі особливості:

1) рослинні олії попередньо піддаються стерилізації при 120 °С упродовж 2 год;

2) розчинення ЛР проводять у напівохолодженій (40—60 °С) олії. В окремих випадках для поліпшення розчинності вводять стерильні співрозчинники;

3) олійні розчини не взаємодіють з інгредієнтами скла і вплив ампульного скла виключається, тому їх можна поміщати в ампули, виготовлені зі скла 2-го гідрокласу;

4) при наповненні ампул неводними розчинами виникає небезпека забруднення капіляра олією, яке при подальшій закупорці може перешкоджати якісному запаюванню, тому раціональний метод запаювання — відтяжка капіляра;

5) запаяні ампули, що містять олійний розчин ЛР, стерилізують при 110 °С протягом 30 хв, якщо немає інших указівок;

6) визначення герметичності таких ампул проводять у воді або мильному розчині;

7) ампули з олійними розчинами миють у мильному розчині.

Асортимент олійних розчинів для ін'єкцій на фармацевтичному ринку представлений розчином камфори 20 %-вої в олії, 0,5 %-вим розчином дезоксикортикостерон ацетату, 1 і 5 %-вим розчином тестостерон пропіонату та інших гормонів, а також групою протипухлинних препаратів для ін'єкцій тощо.

14.11.2. Інфузійні лікарські форми

Для надання екстреної медичної допомоги та інтенсивної терапії при різних патологічних станах основний медикаментозний напрям — застосування інфузійних лікарських засобів парентерального призначення.

Інфузійна терапія — це складова частина комплексу лікувальних заходів, що проводяться при захворюваннях і пошкодженнях, які супроводжуються значними патологічними змінами в організмі. В основі інфузійної терапії лежить тривале парентеральне введення в організм значних об'ємів (понад 100 мл) ЛЗ, які являють собою стерильні апірогенні водні розчини або емульсії (що містять як дисперсійне середовище воду), звичайно ізотонічні плазмі крові та мають вибірку або поліфункціональну дію на організм людини.

Застосування інфузійних препаратів має величезне значення для медичної практики, тому що їх виготовлення дозволяє зменшити кількість донорської крові, їх уведення в кров'яне русло простіше, вони сумісні з усіма групами крові людини, але порівняно з кров'ю більш стабільні при зберіганні, доступніші та дешевші.

Серед нових розробок інфузійних препаратів слід відзначити створення концентратів для інфузій, що містять ЛР у малому об'ємі носія. Продовжуються дослідження зі створення комбінованих інфузійних засобів з амінокислотами, електролітами, вуглеводами, вітамінами для парціального та повного парентерального живлення. Розробляються інфузійні препарати протипухлинної, протимікробної і протипаразитарної дії на основі ципрофлоксацину, офлоксацину, пефлоксацину тощо. На підприємствах України, порівняно із закордонними фірмами, випускається обмежений асортимент інфузійних препаратів, у зв'язку з чим їхня розробка і впровадження у виробництво актуальні і є одним з провідних завдань вітчизняної фармації.

Інфузійні препарати — найскладніша група парентеральних ЛЗ, оскільки вони різняться за лікарською формою (розчини, концентрати, жирові емульсії, ліофілізовані порошки тощо), технологічною ознакою та широким спектром фармакологічної дії. До них належать так звані *фізіологічні розчини*, які за складом розчинених речовин здатні підтримувати життєдіяльність клітин і органів, не викликаючи істотних зміщень фізіологічної рівноваги в організмі. Розчини, які за своїми властивостями максимально близькі до плазми людської крові, називаються *кровозамінними рідинами*. За різних патологічних станів, що супроводжуються втратою крові, шоком, порушенням водно-електролітного та кислотно-лужного стану організму, виникає гостра необхідність введення в кров'яне русло значних об'ємів інфузійних розчинів.

Залежно від виконуваної функції при введенні в організм інфузійні лікарські засоби підрозділяють на шість груп.

1. Гемодинамічні, або протишокові препарати. Призначені для лікування шоку різного походження, заповнення об'єму циркулюючої крові і відновлення порушень гемодинаміки при використанні апаратів штучного кровообігу. До цієї групи належать поліглюкін, реополіглюкін, желатиноль, реоглюман, плазміон, гелофузин, реогез, онковертин та багато інших. Часто до протишових розчинів додають етанол, броміди, барбітурати, наркотичні речовини, що нормалізують збудження і гальмування центральної нервової системи, а також глюкозу, яка активує окисно-відновні процеси організму.

2. Дезінтоксикаційні розчини. Багато захворювань і патологічних станів супроводжуються інтоксикацією організму (інфекційні захворювання, великі опіки, ниркова і печінкова недостатність, отруєння різними отруйними речовинами та інші захворювання). Для їх лікування необхідні цілеспрямовані дезінтоксикаційні розчини, компоненти яких повинні зв'язуватися з токсинами і швидко виводитися з організму. До таких сполук належать розчини полівінілпіролідону, спирт полівініловий, гемодез, полідез, неогемодез, глюконеодез, ентеродез та інші речовини.

3. Регулятори водно-сольового балансу і кислотно-основної рівноваги. Такі розчини здійснюють корекцію складу крові при зневоднюванні, викликаному діареєю, при набряках мозку, токсикозі, ацидозі або алкалозі крові тощо. До них належать сольові розчини: 0,9 і 10 %-ві розчини натрій хлориду, розчини Рінгера і Рінгера — Локка, 4,5—8,4 %-вий розчин натрій гідрокарбонату, 0,3—0,6 %-вий розчин калій хлориду, осмофундин, стерофундин та деякі інші препарати.

4. Препарати для парентерального живлення. Ці препарати служать для забезпечення енергетичних ресурсів організму, доставки поживних речовин до органів і тканин, особливо після операційних втручань на органах ШКТ; при коматозних станах хворого, коли він не може споживати їжу природним шляхом, тощо. Їх поділяють за джерелами таких сполук:

— *амінокислот* (гідролізат казеїну, амінопептид, амінокровін, фібриносол, амінофосфатид, аміноплазмаль, нефроплазмаль, міріамін). Оскільки внутрішньовенне введення білків може привести до сенсibiliзації, тому для парентерального білкового живлення використовують розчини на основі сумішей індивідуальних амінокислот або препарати, що містять амінокислоти, які утворюються при глибокому синтезі білків;

— *вуглеводів* (розчини глюкози 5, 10, 25, 40 %-вої, глюкози і ксиліту з електролітами, розчини на основі поліоксикрахмалу);

— *жирних кислот* (ліпостабіл, ліпідин, ліпофундин, інтраліпід, веноліпід, ліпомуль, ліпіфізан, фатген та ін.). Дисперсійним середовищем жирових емульсій є водні розчини гліцерину або сорбіту, що забезпечують осмолярність препарату і підвищення його стабільності.

Зараз розвивається напрям комбінованого вживання амінокислотних розчинів у поєднанні із розчинами глюкози, жировими емульсіями і вітамінами.

5. Препарати з функцією перенесення кисню. Ці препарати призначені для відновлення дихальної функції крові. До них належать препарати на основі перфторовуглецевих сполук. Ця група інфузійних лікарських засобів перебуває в стадії вивчення і розвитку. Більш детально про них буде викладено далі.

6. Комплексні препарати з широким спектром дії. Ці поліфункціональні препарати, що мають широкий діапазон дії, можуть комбінувати кілька перелічених вище функцій. До них належать сорбілакт, реосорбілакт, метронідазол, концентрати противірусної дії зовіракс, ретровір (перший у світі препарат, що використовується для лікування хворих на СНІД) і т. ін.

Особливості застосування інфузійних препаратів (значна кількість, тривалість уведення, особливі нестабільні патологічні захворювання або екстремальна терапія) зумовлює високі вимоги до них. Крім загальних вимог до ПЛЗ (апірогенність, стерильність, стабільність, відсутність механічних включень), до інфузійних препаратів висувають і специфічні вимоги. При введенні в кров'яне русло вони мають виконувати своє функціональне призначення, при цьому повністю виводитися з організму, не кумулюючись. Вони не повинні ушкоджувати тканини і порушувати функції окремих органів. У зв'язку з великими об'ємами, що вводяться, кровозамінні препарати не повинні бути токсичними, викликати сенсibilізацію організму при повторних уведеннях, подразнювати судинну стінку і спричиняти емболію. Їхні фізико-хімічні властивості мають бути стабільними. Багато інфузійних розчинів обов'язково повинні бути ізотонічними, осмолярними, ізоіонічними, ізогідричними; їхня в'язкість має відповідати в'язкості плазми крові.

Ізотонічність — здатність розчинів мати осмотичний тиск, рівний осмотичному тискові рідин організму (плазми крові, слізної рідини, лімфи тощо). Указане не має відношення до тих випадків, коли з терапевтичною метою використовують гіпер- або гіпотонічні розчини.

Ізоіонічність — властивість інфузійних розчинів містити певні іони в співвідношенні та кількостях, типових для сироватки крові. Тому до складу інфузійних препаратів уходять іони K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} та деякі інші. Нині випускають плазмозамінні розчини, що мають у своєму складі до 40 мікроелементів, які виконують важливу фізіологічну роль.

Ізогідричність — здатність зберігати сталість концентрацій водневих іонів, яка дорівнює рН плазми крові. У крові ця постійність досягається присутністю буферів (регуляторів реакції) у вигляді карбонатної і фосфатної систем, а також білкових систем, які за природою є амфолітами і залежно від рН середовища можуть утримувати і водневі, і гідроксильні іони. Ці системи приймають на себе і регулюють усі дії, спрямовані на зміну реакції середовища. Проте при деяких патологічних станах виникають зміни рН крові (алкалоз або ацидоз), тобто в значних кількостях утворюються лужні або кислі продукти обміну чи токсинів. Буферні системи

організму не в змозі нейтралізувати таку дію, тому вводять інфузійні розчини, які сприяють нормалізації рН рідин організму. Ізогідричність фізіологічних розчинів досягається введенням натрій гідрокарбонату, натрій гідрофосфату і натрій ацетату.

При використанні інфузійних розчинів часто виникає необхідність у тривалій їхній циркуляції під час введення в кров'яне русло. У такі розчини додають речовини, що підвищують в'язкість, наближаючи її до в'язкості плазми крові людини: продукти білкового походження і високополімерні сполуки натурального та синтетичного походження. З-поміж синтетичних ВМС найбільш часто використовують декстран, на основі якого готують багато препаратів (поліглюкін, рондекс, реоглюман, макродекс, інтрадекс, декстравен та деякі інші); до групи натуральних відносять розчини желатину (желатиноль, плазмажель, геможель і т. ін.).

Фізіологічні константи деяких показників крові у нормі: значення рН крові 7,36—7,47; в'язкість 0,0015—0,0016 Н·с/м². Осмотичний тиск плазми крові тримається на рівні 725 кПа, або 7,4 атм. Температура депресії сироватки крові — 0,52 °С.

Промислове виробництво інфузійних лікарських засобів — особливий і самостійний розділ фармацевтичної технології ліків, який постійно вдосконалюється, використовуючи новітні досягнення світової науки. Сучасні вимоги до якості препаратів парентерального призначення якнайповніше реалізуються у великомасштабних виробництвах, що забезпечують високий ступінь чистоти, стабільність, стерильність, автоматизацію технологічних процесів виробництва тощо.

Інфузійні ЛЗ за технологічною ознакою можна класифікувати як:

- розчини для внутрішньовенних інфузій;
- емульсії для внутрішньовенних інфузій;
- концентрати для внутрішньовенних інфузій;
- порошки і ліофілізовані форми для внутрішньовенних інфузій;
- інфузійні препарати, приготовані методом заморожування.

Загальна технологічна схема виробництва інфузійних розчинів і емульсій несуттєво відрізняється від послідовності операцій при отриманні ін'єкційних ЛЗ, але має відмінності при виробництві інфузійних препаратів методом заморожування.

Концентрати для внутрішньовенних інфузій. Інфузійні розчини випускаються як у готових до застосування формах без попереднього розведення, так і у формі концентрованих розчинів, що містять ЛР в малому об'ємі носія. Концентрати — це стерильні розчини, призначені для інфузій після розведення до вказаного об'єму відповідною рідиною. Після розведення отриманий розчин має відповідати вимогам, що висуваються до інфузійних розчинів.

Одна з додаткових вимог, що висуваються до концентратів,— їхня сумісність з розчинниками, які використовуються для розведення; стабільність після розведення і можливість внутрішньовенного введення. Як розчинники концентратів для внутрішньовенних інфузій застосовуються сольові розчини і низькоконцентровані (5 і 10 %-ві) розчини глюкози, спеціальні склади на основі одно- і багатоатомних спиртів, суміші неводних розчинників з неіонними ПАР, рідше — інфузійні розчини інших груп.

Розробка концентратів для інфузій дозволяє значно збільшити номенклатуру лікарських засобів і розширити можливості інфузійної терапії.

Інфузійні лікарські препарати, приготовані методом заморожування. За кордоном останнім часом розвивається новий напрям виробництва заморожених інфузійних розчинів, що випускаються в 0,9 %-вому розчині натрій хлориду або 5 %-вому розчині глюкози у спеціальних контейнерах місткістю 50 і 100 мл. Суть цієї технології полягає в тому, що приготований стерильний розчин у контейнері заморожують і зберігають при температурі не вище -20°C . Після розморожування розчини потрібно негайно використати протягом 24 год або зберігати нетривалий час при температурі $2-8^{\circ}\text{C}$.

Цю технологію застосовують для одержання готових до вживання інфузійних розчинів з нерозчинних у воді цефалоспоринових антибіотиків і антибіотиків інших груп.

Емульсії для парентерального живлення. Одне із завдань інфузійної терапії — це забезпечення потреби організму в пластичних і енергетичних матеріалах та вітамінах. При деяких патологічних станах (різке утруднення ковтання, звуження або повна непрохідність стравоходу або входу в шлунок, стан після різних операцій на ШКТ, поранення та опіки цих органів, зневоднення організму, несвідомий стан, психози з відмовою від їжі) виникає необхідність у парентеральному живленні — внутрішньовенному введенні препаратів, які містять збалансовану суміш амінокислот, вуглеводів, жирових емульсій, для профілактики білкової недостатності і забезпечення енергетичних потреб організму.

Винятково важливе завдання парентерального живлення — задоволення білкових потреб — здійснюється введенням азотовмісних препаратів, які випускаються у вигляді білкових гідролізатів, або розчинів синтетичних сумішей кристалічних амінокислот. Значення білків полягає в тому, що вони використовуються для оновлення та утворення різних клітинних структур і міжклітинних речовин, складовою частиною яких вони є. Функціонування білків лежить в основі найважливіших процесів, що відбуваються в організмі. Білкові речовини (ферменти) виконують роль високоспецифічних каталізаторів біохімічних процесів. Важливу групу складають регуляторні білки, до яких належать пептидно-білкові гормони,

які виділяються ендокринними залозами, і специфічні рецепторні білки плазматичних мембран, що передають регуляторні сигнали в клітину і забезпечують їх сприйняття. Уведення цих препаратів дозволяє заповнити азотні втрати, але мало впливає на загальний енергетичний баланс організму. Енергетична цінність білкових препаратів складає приблизно 17 кДж/г.

На фармацевтичному ринку України представлена незначна кількість білкових препаратів парентерального призначення і лише один препарат «Амінол» вітчизняного виробництва (фірма «Юрія-фарм»). Препарати «Аміноплазмаль», «Аміноплазмаль НЕРА», «Амінорозток», «Аміностерил КЕ», «Інфезол» містять амінокислоти в поєднанні з електролітами. «Аміносол», «Гепасол» і «Глутарсол» містять амінокислоти, електроліти і вітаміни групи В та мають дезінтоксикаційну та гепатопротекторну дію.

Незначні енергетичні потреби організму при парентеральному живленні покриваються завдяки введенню препаратів енергетичного призначення (розчини глюкози, інших вуглеводів, багатоатомних спиртів). Широке використання вуглеводів пояснюється тим, що вони найдоступніші джерела енергії для організму хворого, але їх застосування має обмеження. Ураховуючи, що добова потреба в енергії складає близько 6280—8370 кДж (1500—2000 ккал), то для її забезпечення буде потрібно 7—10 л ізотонічного розчину вуглеводів, що може привести до серйозних ускладнень (гіпергідратація, набряк легенів, серцево-судинні порушення). При вживанні більш концентрованих розчинів глюкози виникає небезпека гіперосмолярності плазми, а також подразнення вен з розвитком флебітів і тромбофлебіту. Серед численних вуглеводів у практиці парентерального живлення застосовують глюкозу, фруктозу, сорбітол, гліцерин, декстран.

Значне місце в парентеральному живленні посідають інфузійні препарати жирів, що є дрібнодисперсними стійкими емульсіями *олія — вода* з розміром частинок не більше 3 мкм. Препарати емульгованих жирів для парентерального живлення порівняно з білковими і вуглеводними відрізняються найвищою енергетичною цінністю (понад 38 кДж/г, або 9 ккал/г), що полегшує складання парентеральних раціонів без підвищення фізіологічно допустимої кількості рідини, що спостерігається при введенні розчинів, які містять вуглеводи.

Значення жирових емульсій у парентеральному живленні не обмежено їхньою енергетичною цінністю. Рослинні жири і фосфоліпіди, що входять до складу цих препаратів, містять значну кількість незамінних поліненасичених жирних кислот (лінолеву, ліноленову, арахідинову), які відіграють винятково важливу роль у метаболічних процесах, складають постійні структурні елементи клітинних мембран (мембранні ліпіди) і є попередниками тканинних гормонів — простагландинів. До складу рослинних жирів уходять жиророзчинні вітаміни А, D, Е, К.

Тривалий час уведення ліпідів у парентеральному живленні розглядалося винятково як засіб забезпечення енергії і кореляції дефіциту незамінних жирних кислот. За своєю фізіологічною і фармакологічною дією надходження їх більш значуще, ніж забезпечення організму енергією. Ненасичені жирні кислоти — це структурні компоненти всіх клітинних мембран, сприяють відновленню їх структур, проникності та осмотичної резистентності. Крім того, вони як попередники простагландинів, тромбоксанів і лейкотриєнів виконують важливу роль у відновленні метаболічної та газообмінної функцій легенів, забезпечують транспорт ліпідів, є модуляторами імунних процесів. У зв'язку з цим зараз жирові емульсії розглядаються як джерела есенціальних ліпідів для організму і як незамінні компоненти парентерального живлення.

Розмір частинок диспергованої олії в емульсіях у багато разів менший від діаметра еритроцитів (7—8 мкм). Основна маса частинок у жирових емульсіях має розмір 0,5—1,0 мкм, тобто відповідає розмірам хіломікронів крові. Завдяки мілкодисперсності та ізоосмолярності жирові емульсії не подразнюють стінку вени і навіть зменшують подразнювальну дію інших речовин.

Включення жирів до парентерального живлення має ряд переваг:

- скорочення сумарного об'єму інфузії для досягнення необхідного споживання енергії;
- поліпшення утилізації субстратів і зниження ризику гіперглікемії;
- забезпечення організму незамінними жирними кислотами.

До складу жирових емульсій для парентерального живлення входять: фракціонована і спеціально очищена *рослинна олія* (соєва, соняшникова, маслинова і т. ін.) — 10—20 %, *емульгатори* — фракціоновані фосфоліпіди (соєві, яєчні) — 1,2 %, *вуглеводна добавка* для забезпечення ізотонічності (гліцерин, ксиліт, сорбіт) і *вода для ін'єкцій*. В емульсії вводять також токоферолі і метіонін для досягнення антиоксидантного ефекту і поліпшення утилізації жиру. Подальше удосконалення жирових емульсій привело до появи нових типів емульсій для парентерального живлення — СМОФ-ліпід, структуроліпід, омегавен тощо.

Склад емульгатора підбирається залежно від складу емульсії і концентрації нейтральних ліпідів, найчастіше як емульгатори застосовують фосфоліпіди, виділені з яєчного жовтка, мозку великої рогатої худоби, соняшнику, сої. Фосфоліпіди практично не виявляють фармакологічної дії, але корисні для організму енергетичними фосфоровмісними сполуками. Виконуючи функцію стабілізатора, вони одночасно і потрібні речовини для ослабленого організму хворого. Окрім фосфоліпідів рослинного і тваринного походження, можливе вживання й інших емульгаторів: неіоногенних ПАР (блок-кополімери пропілен- і етиленоксиду, естери поліоксіетилену і сорбітану), похідні кислоти холевої, вищих жирних кислот

(олеїнової, стеаринової, пальмітинової і т. ін.) або їх фізіологічно прийнятні солі, амінокислоти, лецитин, деякі ВМС (альбумін, декстран, желатин) тощо. Обов'язкова умова — відсутність у складі емульгаторів речовин з високою гемолітичною активністю, що утворюють малоактивний комплекс із протромбіном.

Часто для стабілізації жирових емульсій до їхнього складу вводять ПАР, що утворюють навколо жирових мікрокрапель молекулярні шари, орієнтовані гідрофобними (ліпофільними) радикалами до жиру і гідрофільними до водної фази. Так створюються структури, відомі під назвою *ліпосоми*. Таке роздвоєння надає фосфоліпідним молекулам властивість спонтанно утворювати у воді мембрани, які мають подвійний шар ліпідних молекул, який звичайно називають ліпідним бішаром.

Для практичного використання ліпосом винятково важлива їхня здатність включати та утримувати речовини різної природи — від неорганічних іонів і низькомолекулярних органічних сполук до крупних білків і нуклеїнових кислот. Речовина, що знаходиться в ліпосомі, захищена її мембраною від дії несприятливих чинників, а з іншого боку — та ж мембрана не дозволяє перевищити допустиму концентрацію речовини в біорідинах організму. Ліпосома в цьому разі відіграє роль сховища (мікрорезервуара), з якого препарат вивільняється поступово, у потрібних дозах і протягом необхідного проміжку часу. Тому емульсії для парентерального живлення можна віднести до лікарських форм третього покоління.

Ліпосоми одержують з природних ліпідів, тому вони нетоксичні, не призводять до небажаних імунних реакцій і біодеградують під дією звичайних ферментів, присутніх в організмі.

Технологічний процес отримання емульсій для парентерального живлення суттєво не відрізняється від загальної технологічної схеми виробництва інфузійних препаратів і здійснюється в приміщеннях із класом чистоти не нижче С.

Слід зазначити, що оптимальний розмір частинок емульсій для парентерального живлення (*не більше 0,8—1 мкм*) одержують за допомогою методів механічного та ультразвукового диспергування.

Складне завдання технології жирових емульсій — питання їхньої стерилізації (крім емульсій, отриманих методом ультразвукового диспергування). Основним способом стерилізації є термічна обробка, однак це призводить до окислення фосфоліпідів і тригліцеридів, що знижує стійкість жирових емульсій при зберіганні. Більш прогресивний метод стерилізації — ультрафільтрація крізь різні мембранні ультрафільтри.

Особливу групу складають жирові емульсії, що містять різні носії, здатні доставляти ЛР до певних органів і тканин, — «ультраемульсії». Вони здатні проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр, вибірково накопичу-

ватися в гліобластомі і саркомі (наприклад, жиророзчинний цитостатик), з їхньою допомогою можна доставляти в тканини транквілізатори, вітаміни та інші АФІ.

Розробка і приготування жирових емульсій для парентерального живлення, які відрізняються надвисокою дисперсністю, що зберігаються протягом років, нетоксичних, апірогенних, придатних для внутрішньовенного введення у великих дозах (до 200 г жиру на добу для дорослої людини) — дуже складне і відповідальне завдання. Жирові емульсії для парентерального живлення на сьогодні найбільш складні за своєю фізико-хімічною природою препарати в трансфузіології. Водночас не можна не враховувати, що через свої фізико-хімічні особливості ці препарати дуже чутливі до всіляких несприятливих механічних, фізичних та інших дій, таких як тривале зберігання при кімнатній температурі, замерзання, часті збовтування, дія сонячного світла тощо, що можуть призвести до порушення їхньої стабільності і накопичення продуктів окиснення — пероксидів, альдегідів, кетонів, що негативно відбивається на їхній нешкідливості. Тому вони потребують жорстке виконання умов зберігання.

Використання ліпідних лікувальних емульсій розширює арсенал лікувальних препаратів з природної сировини. Пошуки нових лікарських засобів в цьому напрямі актуальні.

Інфузійні емульсії на основі перфторовуглеців. Останніми десятиліттями почали розвиватися нові підходи до проблеми забезпечення штучного газообміну в живих системах. Створення трансфузійних середовищ, здатних здійснювати транспорт кисню і вуглекислого газу у більшій мірі, ніж традиційні кровозамінники, украй важливо для багатьох напрямів клінічної медицини. Інтерес до штучних газотранспортних препаратів пов'язаний не лише з небезпекою, недоліками або нестачею донорської крові та її компонентів, а й зі зростанням кількості ситуацій, коли потрібна велика кількість донорської крові (стихійні лиха, значні транспортні і промислові аварії, регіональні воєнні конфлікти тощо), коли спостерігається дефіцит часу для надання першої медичної допомоги потерпілим. Такі препарати також необхідні для тривалої консервації ізольованих органів, призначених для пересаджування, при лікуванні анемії, гемофілії і навіть СНІДу.

На сьогодні існують два основні напрями створення штучних газоносіїв-кровозамінників.

Перший — на основі використання природних кисневопереносних білків (в основному модифікованого гемоглобіну із еритроцитів крові).

Другий напрям, основою якого є синтетичні — перфторорганічні сполуки (ПФОС), суттєво відрізняється від першого, оскільки в цьому напрямі не вимагається забору донорської крові для отримання еритроцитів із подальшим виділенням гемоглобіну. У «штучній крові», яку

одержують за допомогою перфторорганічних емульсій, немає природних компонентів, а як сировину використовують сполуки, одержані хімічним шляхом.

Цей напрям, на думку фахівців, більш перспективний. Використання штучних кровозамінників на основі ПФОС має принципові переваги перед донорською кров'ю: відсутність проблем, пов'язаних з груповою, підгрупповою несумісністю і іншими фактами; відсутність імунологічного конфлікту; відсутність проблеми передачі вірусного гепатиту, збудників СНІДу та інших інфекцій; тривалий час циркуляції в кровоносному руслі пацієнта зі збереженням газотранспортної функції; дуже високі швидкості розчинення і виділення газів; при тривалому зберіганні не погіршується газотранспортна функція; можливість організації масового виробництва.

Дослідження останніх років показують, що хімічно інертні ПФОС можуть безпосередньо впливати на біологічні системи, і це не може бути пояснено лише здатністю перфторвуглеців транспортувати газ. Відомо, що ПФОС споріднені з фосфоліпідами — найважливішими компонентами клітинних мембран. Експериментально доведено можливість гідрофобної взаємодії ПФОС з мембраною і подальшими конформаційними змінами в ній.

Наприкінці слід зазначити, що застосування ПФОС для медико-біологічного призначення як перфторовуглецевих кровозамінних емульсій з газотранспортною функцією — не найголовніший чинник. Нині, усвідомлюючи, що перфторемульсії — це універсальні наноносії, здатні проникати та активно впливати на будь-які ділянки організму та окремого органа, транспортувати на своїй поверхні не лише будь-який газ і органічні сполуки, а й механічні частинки, маркери, активні фармакологічні елементи, діючі активні речовини і так далі, необхідно по-іншому поглянути на використання цієї складної багатофункціональної системи під назвою *перфторовуглецеві емульсії*, що складаються з дисперсної фази — перфторовуглецевих наночастинок і дисперсного середовища — структурованих водних кластерних систем, для більш ефективного і нетрадиційного їхнього застосування.

14.12. МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Рідкі лікарські засоби для парентерального застосування контролюють за такими показниками якості: *опис; ідентифікація; прозорість; кольоровість; рН; супутні домішки; об'єм, що витягається; стерильність; пірогени або бактерійні ендотоксини; аномальна токсичність; механічні включення; кількісне визначення діючих речовин і антимікробних консервантів.*

Для рідких лікарських засобів для парентерального застосування у вигляді в'язких рідин додатково контролюють *густину*.

Для рідких лікарських засобів парентерального призначення у вигляді суспензій додатково контролюють *розмір частинок, однорідність вмісту* (у випадках суспензій в однодозових контейнерах), *стійкість суспензій*.

У порошках для ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій додатково контролюють: *час розчинення; втрату в масі при сушінні або воду; однорідність вмісту або однорідність маси*.

Для проведення випробувань «Прозорість», «Кольоровість», «рН» при контролі порошків для ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій використовують розчин лікарського засобу в тому розчиннику і в тій концентрації, які зазначені в інструкції для застосування, якщо немає інших указівок у НД.

В інфузійних препаратах додатково контролюють *осмолярність, реактогенність* (для високомолекулярних розчинів), *специфічні домішки* (конкретно вказувані), *супутні* (сторонні) *домішки, важкі метали, правильність пакування і маркування*.

Під час технологічного процесу виробництва ПЛЗ обов'язково проводять проміжний (післяопераційний) контроль якості, тобто після кожної технологічної операції або стадії здійснюють бракераж контейнерів з лікарським засобом, що не відповідає певним вимогам. Так, після розчинення (ізотонізації, стабілізації тощо) лікарської речовини, контролюють якісний і кількісний склад, рН розчину, густину та інші показники; після фільтрації розчину — відсутність механічних включень, під час наповнення — періодично перевіряють об'єм наповнення посудини і так далі. По закінченні основних етапів технологічного процесу проводиться стандартизація ПЛЗ за всіма показниками відповідної НД.

Прозорість. Розчини мають бути прозорими (ДФУ, п. 2.2.1) порівняно з водою або відповідним розчинником, якщо немає інших указівок в окремій НД.

Кольоровість. Забарвлення лікарських засобів для парентерального застосування визначають шляхом порівняння з еталонами відповідно до вимог статті «Визначення ступеня кольоровості рідин» (ДФУ, п. 2.2.2) або до вказівок окремої нормативної документації.

Об'єм, що витягається. Визначення проводять відповідно до вимог статті «Об'єм, що витягається» (ДФУ, п. 2.9.17). Фактичний об'єм наповнення посудин має бути більшим від номінального, щоб забезпечити потрібну дозу при наповненні шприца.

Однорідність вмісту. Порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, а також однодозові суспензії для ін'єкцій повинні відповідати вимогам статті «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» (ДФУ, п. 2.9.6), якщо немає ін-

ших указівок в окремій НД. Це випробування не проводять для полівітамінних препаратів і препаратів, що містять мікроелементи.

Стерильність. Випробування на стерильність проводять, застосовуючи метод мембранної фільтрації або метод прямого висівання (ДФУ, п. 2.6.1) з інкубацією на спеціальних тест-середовищах зразків кожної серії продукції. Визначенню стерильності піддають контейнери з лікарським засобом кожної серії, що одночасно піддавалися стерилізації в одному стерилізаційному апараті. При вираженій антимікробній дії ЛЗ, а також для продукції, фасованої в контейнери місткістю понад 100 мл, застосовують метод мембранної фільтрації.

Пірогени. Випробуванню на наявність пірогенів мають піддаватися всі ЛЗ для парентерального застосування незалежно від дози, об'єму і шляхів введення, що використовуються в клініці. Випробування проводять відповідно до вимог статті «Пірогени» (ДФУ, п. 2.6.8) або «Бактерійні ендотоксини» (ДФУ, п. 2.6.14). Якщо вказано випробування на бактерійні ендотоксини, то випробування на пірогени не проводять, якщо відсутні інші вказівки в окремій НД.

Аномальна токсичність. Випробування проводять відповідно до вимог статті «Аномальна токсичність» (ДФУ, п. 2.6.9).

Обов'язковим випробуванням на пірогени і аномальну токсичність підлягають ЛЗ для парентерального застосування в тих випадках, коли їхнє виробництво не відповідає вимогам НВП і якщо немає інших указівок в окремих НД:

— парентеральні препарати, що вводяться в центральну нервову систему і внутрішньоартеріально;

— парентеральні препарати, що вводяться внутрішньовенно, якщо об'єм їхньої одноразової дози складає 1 мл і більше;

— парентеральні препарати, що вводяться будь-яким іншим шляхом, якщо об'єм їхньої одноразової дози складає 5 мл;

— парентеральні препарати природного походження (з тканин людини, тварин, рослин або іншої природної сировини), а також препарати, одержувані методами мікробіологічного синтезу і генної інженерії, антибіотики, ферменти, препарати крові, лізати білків, амінокислоти.

Механічні включення. Випробуванню піддається 100 % парентеральної продукції, його проводять відповідно до вимог статті «Механічні включення» (ДФУ, п. 2.9.19—2.9.21) шляхом проглядання контейнерів на чорному і білому фоні при освітленні 60 Вт. На чорному фоні перевіряють прозорість і наявність *видимих механічних включень* — скляний пил, волокна фільтрувальних матеріалів, нерозчинені частинки ЛР і так далі; на білому — зміну кольоровості розчину, відсутність механічних включень чорного кольору і цілісність скляного контейнера. Метод має недоліки:

суб'єктивізм контролера — гострота зору, досвід роботи, утомленість тощо. Допустима похибка методу складає до 30 %.

В 70-х роках минулого століття були розроблені напівавтоматичні системи візуально-оптичного контролю видимих частинок, які побудовані на використанні проекторів, систем збільшувальних лінз, поляризаційного світла. Вони мають більшу продуктивність, знижують утомленість контролера, але повністю не гарантують відсутність помилок визначення. Для більш об'єктивної оцінки якості розчину за цим параметром були розроблені і застосовуються інструментальні методи, які побудовані на автоматичній реєстрації фотоелементами поглинання або розсіювання прохідного світла і порівняння з еталонним зразком, занесеним у пам'ять комп'ютера.

Для кількісного визначення вмісту *невидимих* неозброєним оком механічних включень використовують мембранно-мікроскопічний метод, описаний більшістю фармакопей. Автоматизований метод мікроскопії дозволяє виміряти, підрахувати, встановити природу частинок і визначити можливе джерело забруднення. Для контролю невидимих включень широко застосовують автоматичні інспекційні машини, дія яких ґрунтується на принципі світлоблокування з автоматичним визначенням кількості і розміру частинок. Такі машини продуктивністю до 300 ампул за хвилину входять до складу автоматичних ліній ампулювання.

Стійкість суспензій та інші показники. Суспензії для парентерального застосування після струшування до одержання однорідної суспензії мають зберігати однорідність протягом 5 хв, якщо в НД немає інших указівок. Розмір частинок контролюють за методиками, визначеними в окремих НД. Суспензія має вільно проходити в шприц крізь голку № 0840, якщо немає інших указівок в окремій НД.

Кількісне визначення. Вміст АФІ у рідких ЛЗ для парентерального застосування виражають у грамах або міліграмах в 1 мл препарату, якщо немає інших указівок в окремих НД. Вміст ЛР у порошках для ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій в одноклизових контейнерах виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в одній дозі, якщо немає інших указівок в окремих НД.

Після одержання задовільних результатів контролю за всіма показниками контейнери з ПЛЗ маркують і пакують.

14.13. МАРКУВАННЯ І ПАКУВАННЯ

Нині на фармацевтичних підприємствах для нанесення маркування на контейнери з парентеральними лікарськими засобами застосовується кілька методів:

-
- фарбою глибокого друку;
 - тонкодисперсним струменем (краплеструминне маркування);
 - нанесенням самонаклеювальних етикеток;
 - рельєфним тисненням на полімерні контейнери.

зі збільшенням кількості вологи в повітрі нестабільність і час висихання фарби підвищуються; весною і восени на цих стадіях виникають затримки, оскільки підвищується кількість бракованих ампул. Вони знову перемиваються, висушуються, маркуються, а це пов'язано з певними витратами праці і часу. Крім того, останнім часом збільшилися спроби фальсифікації препаратів, тому що фарба глибокого друку легко змивається спиртом.

Для усунення перерахованих недоліків був розроблений новий метод нанесення напису на ампули — **краплеструминним маркіратором** за допомогою спеціального швидковисихаючого чорнила. Продуктивність автоматів — до 15000 ампул за годину.

Найбільш оптимальним методом маркування ампул, флаконів і пляшок слід вважати використання **самоклеїчних етикеток** за допомогою спеціальних автоматів продуктивністю до 600 етикеток за хвилину, що використовують різний формат етикеток (мінімальна висота — 10 мм, максимальна — 60 мм).

Маркування первинних контейнерів має містити найменування препарату, його концентрацію і кількість, номер серії, склад препарату (для багатокомпонентних), осмоляльність або осмолярність (для інфузійних препаратів), спосіб введення, апірогенний чи вільний від ендотоксинів, термін придатності; умови зберігання. У деяких випадках допускаються попереджувальні написи («Стерильно», «Не допускати заморожування!» тощо).

Захист пакувань ПЛЗ від можливих підробок гарантує нанесення маркування на полімерні контейнери методом **рельєфного** (гарячого) **тиснення**.

Після нанесення друку або етикетування контейнери з ПЛЗ передаються для пакування у вторинне пакування. Пакування ампул і флаконів може здійснюватися в контурно-коміркову тару з поліхлорвінілової плівки і фольги, картонні пачки або коробки по 1, 5 або 10 штук. Докладніше про принципи роботи пакувальних автоматів або ліній з пакування у вторинну і групову тару описано в главі 2.

Наприкінці слід зазначити, що створення нових лікарських засобів парентерального призначення і розроблення сучасних технологій і виробничого обладнання, які відповідають світовим стандартам, — дуже складне і відповідальне завдання вітчизняної фармації.

Очні лікарські засоби

Серед різноманітного асортименту лікувальних засобів, які використовує сучасна медицина, лікарські форми для очей посідають особливе місце, а їх виробництво — предмет окремого розділу фармацевтичної технології. Це пояснюється як унікальними особливостями органа зору людини (своєрідність будови і властивостей), так і специфічними механізмами всмоктування, розподілення та взаємодії лікарських речовин з різними тканинами та рідинами ока.

Уразливість очних тканин, велика кількість захворювань органів зору людини (абсцеси повіки та очної ямки, аніома, блефарит, глаукома, трахома, катаракта і ціла низка інших захворювань), соціальна складова (виняткова роль ока в забезпеченні працездатності та якості життя) зумовили необхідність створення та постійного вдосконалювання препаратів, які застосовують в офтальмологічній практиці.

Не менш важливе завдання — створення простого, зручного, естетичного, інформативного та економічно-рентабельного пакування очних ЛЗ, яке дозволить упродовж тривалого часу зберігати їх у стерильному та хімічно незмінному стані, а в момент використання забезпечувати швидкість і простоту введення препарату.

15.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ТА ВИМОГИ ДО НИХ

Відповідно до визначення ДФУ *очні лікарські засоби* — це стерильні рідкі, м'які або тверді препарати, призначені для нанесення на очне яблуко і (або) кон'юнктиву чи для введення в кон'юнктивальний мішок. Очні лікарські засоби класифікують таким чином:

- очні краплі;
- очні примочки;
- очні спреї;
- очні м'які лікарські засоби;
- очні вставки.

Крім того, до них також належать: *офтальмологічні ін'єкції*; *мазі для повік, призначені для застосування на зовнішній поверхні очної повіки*; *рідини для обробки контактних лінз*.

Нині вимоги до препаратів, які застосовуються в офтальмологічній практиці, значно зросли. Сучасні фармацевтичні кодекси, специфікації різних країн, ДФУ не роблять суттєвої різниці між ліками для лікування захворювань очей і парентеральними препаратами. І ті та інші повинні бути максимально звільненими від механічних і мікробних забруднень.

Лікарські засоби для очей мають бути: стерильні, стабільні, ізотонічні (осмолярні або осмоляльні), містити точне дозування ЛР, не мати видимих неозброєним оком механічних забруднень, деякі повинні мати пролонговану дію, бути зручними в застосуванні.

Принцип стерильності та стабільності. Необхідність виготовлення очних лікарських форм у асептичних умовах зумовлюється тим, що вони наносяться на кон'юнктиву хворого ока. За нормальних умов слізна рідина містить особливу антибіотичну речовину — лізоцим (за сучасною класифікацією ферментів має назву «мурамідаза»), який здатний до лізису мікроорганізмів, що потрапляють на кон'юнктиву. У більшості захворювань очей кількість лізоциму в слізній рідині знижується, у результаті чого око стає недостатньо захищеним від дії мікроорганізмів, тому застосування нестерильних ліків може призвести до важких наслідків, іноді навіть до втрати зору.

Мікробна контамінація неприпустима не лише з санітарно-гігієнічної точки зору, а й з позиції збереження хімічної стабільності ліків, оскільки обсіменіння мікроорганізмами прискорює розкладання лікарських препаратів під дією бактеріальних ферментів і призводить до їх псування внаслідок різноманітних реакцій (окиснення, відновлення, полімеризації тощо). У зв'язку з цим умови проведення технологічного процесу виробництва очних лікарських засобів та всі підготовчі операції мають бути такими, як і під час приготування інших стерильних лікарських препаратів. Сучасні вимоги до виробництва стерильної продукції з урахуванням правил Належної виробничої практики наведені в главі 14.

Особливо зростає роль асептичних умов при виготовленні очних лікарських засобів, що не підлягають термічній стерилізації, а також тих, що містять термолабільні лікарські речовини (спреї, гелі, суспензії тощо). При нагріванні в них різко посилюються процеси кристалізації, флокуляції і коалесценції. Дотримання правил асептики — єдиний спосіб забезпечення належної якості таких ліків.

На практиці термолабільні речовини в асептичних умовах розчиняють у попередньо простерилізованому розчиннику або в основі для мазі в стерильному реакторі, додаючи за необхідності консерванти і стабілізатори. Для гарантування стерильності деякі розчини фільтрують крізь фільтри, здатні затримувати мікроорганізми. Наповнення первинної тари та закупорювання теж слід проводити в асептичних умовах. Ці маніпуляції здійснюються в спеціальних зонах (модулях, боксах тощо), де ступінь чистоти дорівнює класу А або В.

Очні лікарські препарати, що містять термостабільні речовини, готують у виробничих приміщеннях класу С або D з обов'язковою стерилізацією (термічною, газовою або радіаційною) у кінцевому пакуванні.

Додавання консервантів проводиться в тому разі, коли не можна гарантувати збереження стерильності під час застосування лікарської форми або тоді, коли запобігти мікробній контамінації іншими засобами немож-

ливо. Але вибір консерванту має бути науково обґрунтованим і валідованим, щоб не завдати шкоди хворому та забезпечити високу якість препарату.

Принципи ізотонічності та ізогідричності. Ізотонічність — необхідна умова приготування ЛФ для лікування очей. Відомо, що як гіпертонічні, так і гіпотонічні розчини погано переносяться хворими. В обох випадках ці явища супроводжуються сильним відчуттям болю, тому зрозуміло важливе технологічне завдання — виготовлення очних препаратів, осмотичний тиск яких відповідав би осмотичному тискові слізної рідини, який у нормі дорівнює приблизно 730 кПа.

Способи визначення і розрахунку ізотонічної концентрації, а також осмолярності (осмоляльності) розчинів наведено в главі 14. Не спричиняють болю на здорове око розчини з осмолярністю, еквівалентною концентраціям натрій хлориду в інтервалі 0,6—2,0 %, що відповідає 220—680 мОсмоль/л.

Велике значення при застосуванні очних ЛФ має показник рН розчину. Середнє значення рН слізної рідини — 7,4. Офтальмологічні засоби з таким значенням рН найбільш сприятливі з огляду на сприйманість організмом. Однак відносно комфортні також препарати, що мають рН від 5,8 до 9,0. Очні засоби з іншими значеннями рН спричиняють сильну слезотечу, відчуття печії, різі. Для регулювання значення рН очних крапель застосовують буферні розчинники (фосфатні, боратно-ацетатні, цитратно-фосфатні і т. ін.), прагнучи при цьому забезпечити як терапевтичний ефект, так і добру сприйманість крапель при інстиляціях.

Принцип пролонгування дії. Біологічна доступність очних ЛЗ значною мірою залежить від часу контакту лікарської речовини з тканинами в передрогівковій ділянці ока. Збільшення тривалості дії АФІ дозволяє зменшити дозу та частоту вживання лікарського засобу, нерідко нейтралізувати побічну дію. Пролонгування дії ЛР має важливе значення в терапії багатьох захворювань, оскільки забезпечує стабільну концентрацію активних інгредієнтів на терапевтичному рівні протягом тривалого часу.

Серед способів пролонгування виділяють: використання в'язких розчинників, додавання до складу біорозчинних полімерних речовин або розробку нових лікарських форм з регульованою швидкістю вивільнення діючих речовин.

15.2. ОЧНІ КРАПЛІ

Очні краплі — найбільш розповсюджена лікарська форма в офтальмології. Вони являють собою стерильні водні та олійні розчини або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин, призначених для інстиляції в око. Інстилювання проводиться крапельним способом на

рогівку ока або в кон'юнктивальний мішок нижньої повіки. В окремих випадках для забезпечення стабільності очних крапель їх можуть випускати в сухій, стерильній формі, яка безпосередньо перед використанням розчиняється або суспендується в запропонованій стерильній рідині.

Очні краплі — найпростіша форма введення ЛР при діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань очей. Інстиляції розчинів очних крапель нескладні і їх легко здійснюють самі хворі.

Як розчинники для очних крапель застосовують воду високоочищену або для ін'єкцій, стерильні жирні олії (персикову, мигдалеву і т. ін.), вазелінове масло. Широко використовують буферні розчинники для збільшення стійкості та терапевтичної активності лікарських речовин, а також зменшення подразнювальної дії очних крапель.

Основні вимоги, що ставляться до якості очних крапель, — стерильність, певна величина рН і осмотичного тиску, кількісний вміст АФІ, відсутність механічних включень, в'язкість, прозорість, відсутність токсичної і подразнювальної дії — описані в усіх провідних фармакопеях світу.

Необхідна умова для виробництва очних крапель — стабільність, оскільки багатосерійне виробництво вимагає, щоб терміни придатності препаратів були досить тривалими. Основні причини нестабільності водних очних крапель: гідроліз ЛР, їх окиснення і забруднення розчинів мікроорганізмами. До стабілізаційних чинників належать: введення стабілізаторів (кислота борна, натрій гідроксид або гідрокарбонат, натрій тетраборат, натрій цитрат), буферних розчинів, антиоксидантів (натрій сульфід і метабісульфід), консервантів.

До недоліків очних крапель відносять те, що при введенні їх у кон'юнктивальний мішок ЛР швидко вимивається слізною рідиною і як результат — значна частина препарату втрачається і не виявляє лікувальної дії. Для досягнення необхідного терапевтичного ефекту потрібно доводити кількість інстиляцій до 5—8 у день, а іноді й більше. Унаслідок цього часто розвивається стійкість мікрофлори ока до введених антибіотиків і сульфаніламідних препаратів; іноді спостерігаються алергічні реакції.

З метою продовження дії ЛР в очних краплях робилися спроби збільшити в'язкість розчинів застосуванням натуральних олій (стерильної персикової, мигдальної), але значного поширення ці розчинники з різних причин не отримали. До їх вад відносять утворення жирової плівки, неповне вивільнення речовин, підвищену сльозотечу. Рекомендована в'язкість очних крапель має перебувати в межах 15—30 мПа•с при 37 °С, а коефіцієнт заломлення — 1,334—1,338.

Віднедавна з метою пролонгування дії очних крапель використовують біорозчинні полімерні матеріали синтетичного походження — полівінілпіролідон (ПВП), полівініловий спирт (ПВС), поліакриламід та

інші матеріали. Широкого використання набули водні розчини метилцелюлози (МЦ) в концентрації 0,5—2 %, що мають високу в'язкість і коефіцієнт заломлення (1,336), близький до аналогічного коефіцієнта у воді (1,334), що має суттєве значення для забезпечення нормального зору. Однак МЦ затримує процеси регенерації епітелію рогівки, а в деяких випадках спричиняє подразнення тканин ока, у зв'язку з чим окреслилася тенденція до скорочення виробництва очних крапель з використанням МЦ. Для пролонгування дії очних крапель використовують й інші похідні целюлози — карбоксиметилцелюлозу, а також її сіль натрій-КМЦ, метилоксипропілцелюлозу, які добре розчиняються у воді та легко змішуються зі слізною рідиною.

Для підвищення в'язкості водних очних крапель використовують 1,5 %-вий ПВС. Він не подразнює слизової оболонки ока, не порушує цілісність епітелію рогівки і прискорює епітелізацію еродованої рогівки, а також сприяє загоєнню виразок і опіків рогівки. Розчини ПВС можна вводити у відкриту очну рану. ПВС сумісний з більшістю ЛР і консервантів. В'язкість його розчинів нижча, ніж у похідних целюлози, що позитивно впливає на око, оскільки на його поверхні утворюється більш тонка плівка, яка не заважає нормальному зору.

Застосування ПВП і ПВС викликає деяке зниження поверхневого натягу и забезпечує більш тривалий контакт розчинених у них речовин з тканинами ока. Щоб лікарський розчин рівномірно розподілявся рогівкою, його поверхневий натяг має бути близьким до 31 мН/м. Поверхневий натяг слізної рідини при 32,1 °С (середня температура рогівки) складає 46,29 мН/м.

Необхідна умова для крапель — відсутність вегетативних і спорових форм життєздатної флори, оскільки слизова оболонка ока легко інфікується. Стерильності очних крапель легко досягти дотриманням правил асептики під час приготування, а також стерилізацією. Стерильності очних крапель можна досягти, застосовуючи методи теплової, хімічної або радіаційної обробки, часто в поєднанні зі стерилізаційною фільтрацією.

Імовірність мікробного забруднення очних лікарських форм у значній мірі зростає при багаторазовому їх використанні, що вимагає частого розкриття пакування і відмірювання розчину піпеткою. Уже при відкритті флакона та першому застосуванні краплі обсіменяються мікрофлорою. У зв'язку з цим поряд з термічною обробкою і стерилізаційною фільтрацією до їх складу вводять консерванти, що мають бактерицидну або бактеріостатичну дію.

Як консерванти для очних крапель використовують: спирт фенілетиловий (0,3—0,5 %), бензиловий (0,9 %), ніпагін (0,025—0,05 %), ніпазол (0,03—0,08 %) та їхню суміш (0,18 і 0,2 % відповідно), кислоту сорбінову (0,05—0,2 %), левоміцетин (0,15 %), солі четвертих амонієвих сполук —

бензалконій хлорид, етоній хлорид, цетилпіридиній хлорид, хлорогексидин (у концентраціях 0,005—0,01 %), мертіолат (0,005 %) та інші речовини.

При вивченні консервантів було встановлено, що багато з них подразливо діють на очі. Тому в кожному конкретному випадку слід не лише враховувати сумісність консерванту з АФІ, а й можливість використання його при тому або іншому патологічному процесі органу зору.

Запобігти мікробному обсіменінню лікарських препаратів без застосування консервантів можна лише завдяки використанню одноразових пакувань, характеристика яких і особливості технології виробництва будуть наведені далі.

Технологія виготовлення очних крапель практично повністю повторює загальну технологію виробництва парентеральних розчинів у флаконах.

Очні суспензії — найтонші суспензії порошків ЛР у водному або олійному дисперсійному середовищі. Одержують їх *дисперсійним способом*, коли суспензія утворюється внаслідок поступового зменшення ступеня дисперсності вихідної нерозчинної речовини (тобто її подрібнювання), або *конденсаційним способом*, коли утворення суспензії має місце внаслідок збільшення ступеня дисперсності вихідного матеріалу, який раніше перебував в іонному, молекулярному або колоїдному ступені дисперсності. У разі подолання седиментаційної нестійкості суспензій і збереження в них тонких частинок одержані препарати не відчуються пацієнтом і мають такий же терапевтичний ефект, що і очні краплі.

Останнім часом у промислових умовах для отримання офтальмологічних суспензій застосовують *ультразвуковий метод* диспергування компонентів, при якому величина частинок, що утворилися, може досягати 3—10 мкм, а ультразвукове озвучування приводить до стерильності лікарської форми. Для підвищення стабільності при виробництві суспензій використовують співрозчинники, стабілізатори, консерванти.

Іноді для приготування очних крапель і примочок з нестабільних речовин використовують **стерильні порошки**, які розчиняють у стерильному розчиннику безпосередньо перед застосуванням. У цьому випадку порошки мають легко і без залишку розчинятися у відповідному розчиннику, не містити подразнювальних або травмуючих очі компонентів, а отриманий розчин повинен відповідати всім вимогам, що висуваються до очних крапель. Здебільшого таку лікарську форму одержують на заводах в асептичних умовах і пакують в стерильні флакони з контролем розкриття.

15.2.1. Проблеми виробництва очних крапель в оптимальному пакуванні

Проблема пакування офтальмологічних препаратів потребує постійної уваги у зв'язку з тим, що нераціональний її вибір, незручність використання, вплив матеріалу первинної тари на препарат може призвести до зниження якості засобу та значних втрат лікарських речовин і матеріалів.

Первинне пакування має гарантувати неможливість інфікування очних крапель і ока при багаторазовому використанні препарату, а його конструкція повинна виключати можливість занурення очної піпетки в розчин, застосування якої призводить до забруднення розчину.

Дослідження вчених і виробників виділили два основні напрями в технології виробництва очних крапель, які зумовлені видом пакування.

Поширеним видом первинного пакування очних крапель є флакон скляний місткістю 5—10 мл, закупорений гумовою пробкою і металевим ковпачком, з прикладеним до нього спеціальним дозувальним пристроєм (рис. 15.1). Після розкриття флакона хворий самостійно фіксує полімерну крапельницю.

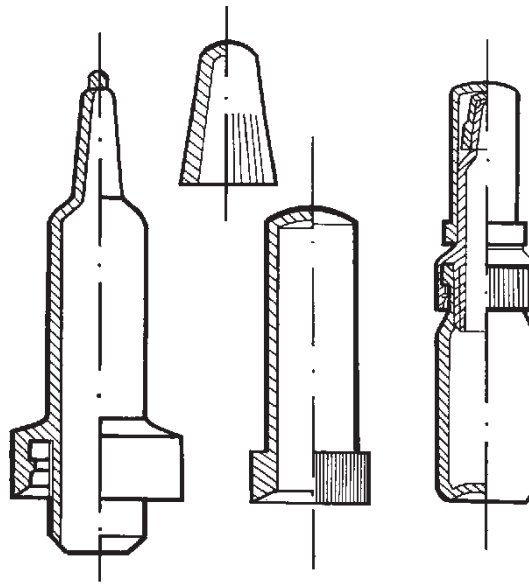


Рис. 15.1. Загальний вигляд пластмасової пробки-піпетки

Певним успіхом користуються флакони, забезпечені гвинтовими піпетками з центральним або примусовим краплеутворювачем, але вони також мають деякі вади. Так, виникає небезпека, що піпетки можуть стикатися з поверхнею забруднених предметів й інфікувати розчин; діти легко можуть розкрити флакон; скляний флакон може піддаватися процесу вилужування, а значний об'єм вмісту флакона не можна використати упродовж 3—5 днів, що призводить до нераціонального використання ЛР або мікробної контамінації розчину. Гумові пробки також можуть являти певний ризик через можливу міграцію компонентів складу гуми в розчин очних препаратів до початку їх використання. Більш докладно про види первинної тари для очних крапель наведено в главі 2.

Технологія виробництва очних крапель у скляних флаконах складається з таких основних стадій і операцій:

- підготовка виробництва (підготовка виробничих приміщень, повітря, обладнання, персоналу і спецодягу та інші заходи);
- підготовка первинної тари та закупорювальних засобів;

- приготування розчину (у разі потреби стабілізація, ізотонування або введення консервантів) і його стерилізаційна фільтрація;
- наповнення флаконів та їхня герметизація;
- термічна стерилізація флаконів з розчином;
- маркування флаконів; пакування готової продукції.

За такою технологією працює обладнання зарубіжних фірм Німеччини (група «Бош», «Рота»), Індії («Клейндзайдс», «Форчун»), Італії («Фармомак»), Росії (фірми «ВІПС-мед», НПФ «Сакта») та інші, які випускають автоматичні технологічні лінії, що забезпечують увесь комплекс операцій з підготовки склотари, пробок і ковпачків, розливання розчинів, закупорювання флаконів і подальшого їх пакування в групове пакування. Монтаж такого обладнання має проводитися в чистих приміщеннях певних класів чистоти. Використання автоматичних ліній гарантує високу якість отриманого продукту, стерильність, практично повну автоматизацію процесів, мінімальну участь персоналу тощо.

Останнім часом визначився і почав стрімко розвиватися другий напрям виробництва очних розчинів — у полімерних контейнерах. Полімерне пакування дозволяє ще на стадіях виробництва ізолювати ЛР від дії шкідливих чинників навколишнього середовища і надійно забезпечити її стерильність та стабільність та донести ЛФ безпосередньо до застосування без порушення її герметичності. Полімерні контейнери для очних лікарських засобів (тюбик- або флакон-крапельниці) виготовляються з одного або кількох полімерів, які не містять шкідливих для організму речовин, що можуть екстрагуватися з них рідинами.

Тюбик-крапельниця являє собою поліетиленовий контейнер місткістю найчастіше $1,5 \pm 0,15$ мл для пакування, транспортування, стерильного зберігання й інстиляції водних розчинів ліків для очей (рис. 15.2). Вона складається з корпусу, що герметизується в асептичних умовах після заповнення стерильним розчином, і захисного ковпачка з проколювальним пристроєм.

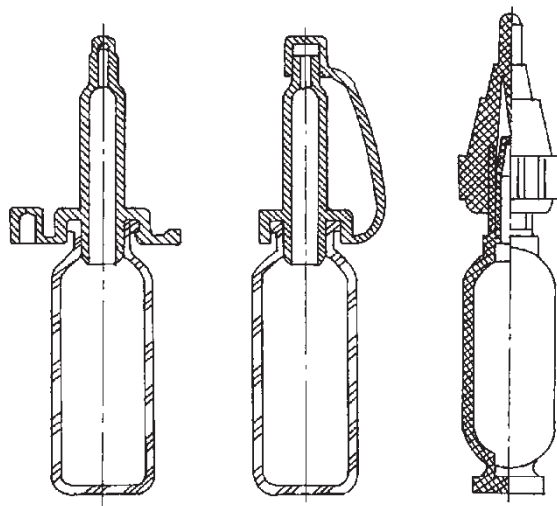


Рис. 15.2. Види тюбик-крапельниці

Нині в Україні на деяких фармацевтичних заводах застосовують **технологію BFS (Blow-Fill-Seal) «видування — наповнення — герметизація»** у виробництві офтальмологічних препаратів у полімерному пакуванні. Обладнання для цієї технології являє собою складне устаткування спеціальної конструкції, в якому протягом одного безперервного технологічного циклу з термопластичного грануляту формуються контейнери, наповнюються і потім герметизуються в рамках одного автоматичного комплексу.

Упровадження цієї технології у виробництво офтальмологічних препаратів у полімерному пакуванні різної конфігурації гарантує повну стерильність продукції і відповідає сучасним вимогам GMP. За цією технологією виготовляють очні краплі практично всі іноземні виробники.

Використання вказаної технології дозволяє:

- ✦ виключити трудомістку стадію підготовки (миття, сушіння або стерилізацію) первинної тари і закупорювальних засобів;
- ✦ виготовляти корпуси з одночасним наповненням їх стерильним розчином у зоні класу А в межах одного комплексу обладнання з навколишнім середовищем не нижче за клас С;
- ✦ мінімізувати час між приготуванням розчину, наповненням і герметизацією корпусу (1—2 с), що приводить до підвищення стабільності і якості препарату;
- ✦ виключити термічну стерилізацію як дестабілізаційний чинник;
- ✦ здійснювати маркування первинного пакування методом рельєфного тиснення безпосередньо при видуванні корпусу за рахунок використання прес-форм, оснащених маркувальними вставками;
- ✦ значно знизити собівартість препарату, оскільки вартість полімерного пакування значно нижча за скляне;
- ✦ виключити можливість фальсифікації препарату завдяки оригінальному маркуванню на корпусі полімерного пакування.

Загальна технологія виробництва очних розчинів у полімерних флаконах або тюбик-крапельницях складається з таких стадій:

- формування захисних ковпачків (кришок);
- виготовлення полімерних стерильних корпусів;
- приготування розчину та його стерилізаційна фільтрація;
- наповнення корпусів та їхня герметизація;
- маркування корпусів крапельниці (флаконів);
- складання корпусів та ковпачків (кришок);
- пакування готової продукції.

Отримані тюбик- або флакони-крапельниці з розчином піддають візуальному контролю на відсутність механічних включень та проводять

вибіркову перевірку за всіма показниками — 5 % контейнерів від кожної серії.

Полімерні пакування поміщають в одномісні футляри або фольгу, по 5—10 штук у картонні пачки або в контурну поліхлорвінілову плівку.

15.3. ОЧНІ ПРИМОЧКИ

Очні примочки — це стерильні водні розчини, призначені для змочування і промивання очей, а також для просочування матеріалів, які накладають на око. Вони мають відповідати всім вимогам, що висуваються до очних лікарських форм. Очні примочки, що використовують при хірургічних процедурах і для надання першої медичної допомоги, не повинні містити антимікробних консервантів і мають випускатися лише в контейнерах для однократного використання.

Водні розчини очних примочок, що випускаються в багатодозових контейнерах, повинні містити антимікробні консерванти в необхідних концентраціях, за винятком тих випадків, коли сам препарат виявляє достатню антимікробну дію. Вибрані консерванти мають бути сумісні з іншими інгредієнтами препарату і зберігати ефективність протягом всього періоду застосування очних примочок. Багатодозовий контейнер може містити не більше 200 мл розчину очної примочки і використовується в стаціонарних медичних установах.

Очні примочки можуть містити допоміжні речовини для забезпечення ізотонування, в'язкості, створення або підтримання необхідного значення рН, збільшення розчинності діючих речовин, стабілізації препарату. Ці речовини в концентраціях, що використовуються, не повинні негативно впливати на ефективність лікарського засобу і виявляти місцеву подразливу дію.

До цієї ж групи очних лікарських засобів слід віднести **рідини для обробки контактних лінз**. Це стерильні, зволожувальні і дезінфікувальні водні розчини, які використовують для зберігання, очищення і полегшення аплікації контактних лінз або контактних стекол офтальмологічних приладів, що застосовують для досліджень ока.

Технологія виробництва очних примочок і рідин для обробки лінз аналогічна виробництву очних крапель у флаконах.

15.4. ОЧНІ СПРЕЇ

Віднедавна за кордоном з'явилася нова лікарська форма для лікування офтальмологічних захворювань — очні спреї.

Очні спреї — це дозований (або такий, що дозується) аерозоль, який містить розчини для вприскування в око. Розчини для вприскування ма-

ють бути щадними, зручними та гігієнічно бездоганними для амбулаторного лікування, оскільки наносяться на око безконтактним способом.

Для **дозувальних аерозолів** невеликого об'єму (20—50 мл) як носій застосовуються азот і азот діоксид. Щоб точно дозований викид вмісту потрапляв на око не струменем, тиск пропеленту повинен бути не вищим 210 кПа при 20 °С. Стерильність такої ЛФ досягається складніше, ніж інших лікарських форм для очей. Як консерванти не повинні застосовуватися четвертинні амонієві сполуки через небажане легке піноутворення при розпиленні.

Аерозольні частинки добре адсорбуються на слизовій оболонці, що забезпечує швидке всмоктування лікарської речовини. Застосування спреїв і аерозолів безболісне, а завдяки високій дисперсності частинок їх використання дозволяє значно підвищувати терапевтичну ефективність ліків.

Технологія виробництва очних спреїв та аерозолів аналогічна технології виготовлення препаратів, що знаходяться під тиском (глава 13 цього підручника).

15.5. ОЧНІ М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Очні м'які лікарські засоби — це однорідні стерильні мазі, креми або гелі, призначені для нанесення на кон'юнктиву ока. Вони можуть містити одну або більше діючих речовин, розчинених чи диспергованих у придатній основі. До очних м'яких лікарських засобів належать і мазі для повік, які застосовуються для змазування зовнішньої поверхні або країв очної повіки.

Очні мазі мають відповідати таким показникам якості: стерильність, відсутність подразливої дії, необхідна терапевтична дія, стабільність, однорідний розподіл ЛР або її розчину в мазі, м'якість консистенції, швидке утворення найтоншої плівки на очному яблуці, добрий контакт з оком і відсутність злипання повік. рН мазі повинен відповідати рН слізної рідини, оскільки в протилежному разі виникає сльозотеча і швидко вимиваються АФІ.

Важливий критерій у технології виготовлення очних мазей — консистенція. Очні мазі мають бути м'якими та в температурному інтервалі 15—50 °С виявляти стабільну в'язкість. При температурі 30 °С в'язкість мазі повинна складати 0,3—1,0 Па•с. Необхідну консистенцію забезпечують мазеві основи, які поділяють на *гідрофобні*, *гідрофільні* (*водозмивні*, *водорозчинні*), *адсорбційні*. Мазева основа не повинна мати сторонніх включень і домішок; необхідно, щоб вона була стерильною, нейтральною, легко і рівномірно розподілялася на слизовій оболонці ока і кон'юнктиви.

Які гідрофобні основи використовують сплави вазеліну, який не містить відновлювальні речовини, і безводного ланоліну в різних співвідношеннях. Запропоновані основи, що містять продукти переробки ланоліну: основа, що складається зі спиртів шерстного воску, церезину,

вазелинового масла і вазеліну в співвідношенні 4:24:60:10, а також гідролін (гідрогенізований ланолін) та інші речовини.

Поряд з гідрофобними мазями розробляються також гідрофобні гелі із силіцій діоксидом, стеаратами або ж полімерами в ролі гелеутворювачів. Однак до цього часу вони не отримали належного визнання, оскільки після антимікробної теплової обробки спостерігається значна зміна їхньої в'язкості.

Альтернативою гідрофобним основам є гідрофільні основи, такі як гідрогелі (желе), гелі на основі ПЕГ, емульсійні та гідрофільні основи на метилцелюлозних гелях, емульсії типу олія — вода. Лікарські форми, отримані на гідрофільних основах, також мають недоліки. Мазі на гідрофільних основах спочатку не викликають печії в очі, однак спричиняють неприємне відчуття «піску» і мають здатність після висихання склеювати повіки. Час їхнього перебування в кон'юнктивальному мішку менший, ніж у гідрофобних мазей, що забезпечує меншу тривалість терапевтичної дії. Застосування очних мазей на ПЕГ-основі обмежене через подразливу дію, спричинену високою осмолярністю.

Останнім часом при вивченні біофармацевтичних характеристик очних мазей встановлено, що ефективність вивільнення ЛР збільшується при застосуванні офтальмологічних основ емульсійного типу порівняно з водними краплями. Вивільнення АФІ залежить від їх розподілення між олійною і водною фазами емульсійної маzewої основи, дифузії ЛР з основи.

Традиційні офтальмологічні ЛФ для місцевого застосування мають низьку біодоступність через швидке виведення ЛР, абсорбцію на кон'юнктиві, часткове виведення дози через лакримацию та нормальну сльозотечу. Для посилення терапевтичної дії можна збільшувати або концентрацію діючих речовин, або частоту інстиляцій, що часто є недоцільним. Це примушує зробити висновок про необхідність пролонгування дії, що, з одного боку, дозволить збільшити час контакту між ліками та рогівкою і поліпшити терапевтичний ефект, а з іншого боку, зменшення кількості інстиляцій сприятиме комфортності в застосуванні.

Один з підходів для забезпечення необхідного часу вивільнення АФІ, що практикується нині, полягає в застосуванні в'язких препаратів, найчастіше гідрогелевого типу. Гідрогелі — це полімери, що мають здатність набухати у воді або у водних розчинах й утворювати желеподібну структуру. Удосконалюванню технології очних мазей сприятиме спрямований пошук нових мазевих основ. Нині на основі гелю карбополу (рідкозшитого кополімеру кислоти акрилової) готують мазі з протизапальними препаратами (кортизон, дексаметазон, актовегін, солкосерил), антибіотиками і антивірусними речовинами (гентаміцин, тетрациклін, хлорсиг, зовіракс, віролекс), вітамінами (В₂, В₆, В₁₂, А, Е, D), антиглаукомними препаратами (пілогель, суспензія бетаксололу і т. ін.).

Технологія одержання очних мазей типова і охоплює такі стадії:

- підготовку виробництва (підготовку виробничих приміщень, повітря, обладнання, персоналу, спецодягу);

- підготовку лікарських речовин і маzewої основи;
- одержання багатокомпонентної маzewої основи;
- введення лікарських речовин в основу;
- гомогенізацію мазі;
- фасування, пакування і маркування готової продукції.

Очні мазі повинні готуватись з найсуворішим дотриманням правил асептики; термостабільні лікарські і допоміжні речовини мають бути попередньо простерилізовані, а лікарські речовини, нерозчинні в маzewій основі, повинні бути подрібнені до мінімального ступеня дисперсності, що забезпечує високу біодоступність і відсутність відчуття дискомфорту при нанесенні мазі. Особливості зміни технології одержання очних мазей указуються в окремій НД.

Для пакування очних мазей використовують стерильні металеві туби з лакованою внутрішньою поверхнею для запобігання контакту металу з лікарською речовиною. Усе більшого поширення знаходять і полімерні матеріали для пакування одноразової дози мазі. Вміст туби має бути не більше 5 г, вони повинні бути герметично закупореними, щоб запобігти мікробному забрудненню.

Очні олівці — останнім часом дуже рідкісна лікарська форма. В офтальмологічній практиці їх застосовують для припікання слизових оболонок. Олівці для очей одержують шляхом плавлення основи і діючих речовин з наступним виливанням у спеціальні форми, де вони застигають і, втрачаючи вологу, тверднуть.

15.6. ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ВСТАВКИ

Значне досягнення в галузі фармації очних лікарських засобів — це створення очних лікарських вставок. Очні вставки — це альтернативна форма пролонгованих препаратів для очей.

Очні вставки являють собою стерильні тверді або м'які препарати, призначені для вставки в кон'юнктивальний мішок. Їхній розмір і форма спеціально призначені для офтальмологічного застосування. Вони зазвичай складаються з матриці, в яку або включена ЛР, або діюча речовина оточена мембраною, що контролює швидкість її вивільнення. Діюча речовина має добре розчинятися у фізіологічній рідині і вивільнятися протягом певного періоду часу.

Очні вставки можна використовувати для місцевої або системної терапії. Основне їхнє завдання полягає в збільшенні часу контактування препарату і кон'юнктиви. Вони мають суттєві переваги перед традиційними очними ЛФ.

Очні лікарські вставки дозволяють здійснювати точне контрольоване дозування ЛР, забезпечувати пролонгування їхньої дії в результаті поступового розчинення вставки в слізній рідині та збільшення часу контактування з поверхнею ока, зменшити кількість уведень препарату, підвищити його терапевтичну концентрацію в тканинах очей, скоротити курс лікування у 2—3 рази, а також проводити лікування в умовах, коли інші способи застосування ліків утруднені або неможливі.

Сучасна класифікація очних вставок побудована на їхній **розчинності**: *розчинні, нерозчинні і біорозчинні*.

Розчинні офтальмологічні вставки. Цей клас найдавніший. Оскільки вставки повністю розчинні, немає необхідності їх видаляти з ділянки застосування, що має позитивне значення для пацієнта. Розчинні вставки досить добре вивчені та оцінені тестами *in vitro* і *in vivo*. Але для них характерні такі вади, як висока швидкість проникнення слюзової рідини до вставки; затуманювання зору, викликане солубілізацією компонентів; недостатність контактування з поверхнею ока через їхню структуру, бо вони сухі і гладкі.

Залежно від **природи використаних полімерів** розчинні очні вставки поділяються на отримані на основі:

- натуральних полімерів;
- синтетичних або напівсинтетичних полімерів.

Уперше **розчинні очні вставки на основі натурального полімеру** — колагену були розроблені С. М. Федоровим у вигляді пов'язки після хірургічних операцій ока. Відтоді наукові дослідження в основному спрямовані на поліпшення механізму вивільнення ЛР і способів їхнього введення до вставки. Такі системи дають можливість зменшити кількість ускладнень і прискорити загоєння ушкоджених тканин ока. Кінетику вивільнення ліків зі вставок цього виду доцільно порівняти з кінетикою вивільнення лікарських речовин з гідрофільних контактних лінз.

Переваги **розчинних очних вставок на основі синтетичних і напівсинтетичних полімерів** полягають у простому дизайні і матеріалах, які традиційно використовуються в офтальмології, легкій технології одержання (повільне випаровування, екструзія, стискання або пресування у формах).

Вивільнення діючих речовин з таких систем характеризується двома різними фазами: перша відповідає проникненню слюзової рідини у вставку, що викликає дифузію речовини та утворення шару гелю навколо пори вставки. Таке зовнішнє гелеутворення спричиняє другу фазу, що відповідає зменшенню швидкості вивільнення, яке продовжує контролюватися дифузією.

Нерозчинні офтальмологічні вставки. Цю групу очних вставок класифікують у такий спосіб: а) *дифузійні системи*; б) *осмотичні системи*; в) *гідрофільні контактні лінзи*. Основний вада нерозчинних вставок — необхідність обов'язкового видалення після їх використання.

Дифузійні офтальмологічні вставки складаються із центрального резервуара і АФІ, поміщених у ньому. Резервуар побудований із спеціальних напівпроникних або мікропористих мембран, завдяки чому ЛР дифундують з певною швидкістю. Вивільнення з таких систем контролюється слізною рідиною, що проникає через мембрану і сприяє досягненню необхідного внутрішнього тиску, який дозволяє керувати вивільненням речовин із резервуара.

Резервуар може складатися з гліцерину, етиленгліколю, пропіленгліколю, води, суміші метилцелюлози з водою, натрій альгінату, полівінілпіролідону, поліоксіетиленстеарату, жирних кислот. Мікропористі мембрани можуть виготовлятися з полікарбонатів, полівінілхло-

ридів, поліамідів, полісульфонів, поліетерів, полівінілацетатів, поліуретану, акрилових смол, естерів целюлози, крос-зшитих поліетиленоксиду, полівінілпіролідону, спирту полівінілового.

Швидкість вивільнення ЛР з таких систем характеризується трьома фазами. Початкова швидкість звичайно висока, що відповідає досягненню стану рівноваги між резервуаром і поверхнею ока. Потім швидкість зменшується до деякого сталого значення, що відповідає рівномірній швидкості вивільнення речовин. У третій фазі відбувається остаточне зменшення швидкості вивільнення, що відповідає зниженню кількості діючих речовин.

Осмотичні офтальмологічні вставки складаються з центральної частини, оточеної периферійною. Центральна частина може складатися як із простого резервуара, так і з двох різних відділів. У першому випадку резервуар складається з ЛР, розподілених у полімерній матриці. Водопроникна матриця може бути виготовлена з кополімерів етиленвінілових етерів, пластифікованих полівінілхлоридів або поліамідів, поліізобутилену, поліетилену, крос-зв'язаного полівінілпіролідону, поліуретану.

Резервуар разом з ЛР може містити розчинені допоміжні речовини для створення осмотичного тиску. З цією метою використовують натрій хлорид, натрій і калій сульфати, кальцій сульфат, калій гідрофосфат, магній хлорид або сульфат, літій хлорид, кальцій лактат, магній сукцинат, кислоту винну, ацетамід, сорбітол, манітол, глюкозу і лактозу.

В іншому випадку активна субстанція і речовини для створення осмотичного тиску вміщують у два різні відділення. Резервуар із АФІ оточений еластичною непроникною мембраною, а резервуар із допоміжними речовинами — напівпроникною мембраною.

Периферійна частина осмотичних вставок містить плівку з нерозчинного напівпроникного полімеру на основі, наприклад, похідних ацетилцелюлози, етиленвінілацетату, поліестерів акрилової та метакрилової кислот, естерів полівінілалкілу, полістиролу. Характер вивільнення лікарських речовин з осмотичних вставок різний і залежить від їхньої будови.

Нині клас **гідрофільних контактних лінз** розвивається найшвидше. Контактні лінзи являють собою когерентну систему — ковалентно крос-зв'язаний гідрофільний або гідрофобний полімер, структура якого дозволяє утримувати воду, водні розчини ЛР або тверді компоненти. Полімерна сітка складається з повторюваних одиниць тих же самих або різних мономерів, які утворюють довгі ланцюги. Ці ланцюги з'єднані внутрішніми містками, або крос-лініями, які відповідають за когерентну структуру системи. Такі крос-лінійні системи не розчиняються, але можуть набухати, абсорбуючи воду.

Великою перевагою контактних лінз є те, що це єдиний клас офтальмологічних лікарських форм, здатних одночасно коректувати рефракційні вади зору і забезпечувати лікування деяких патологій ока.

Використання контактних лінз як систем доставки ЛР ускладнене з двох причин. По-перше, у процесі застосування відбувається постійне контактування рук пацієнта з лінзами, що призводить до високого ризику контамінації і частих процедур промивання, а це спричиняє втрату ліків. По-друге, це відносно висока ціна. Тому перспективи розвитку контакт-

них лінз як носіїв лікарських речовин пов'язані з вирішенням питань щодо створення лінз для постійного носіння протягом усього періоду лікування.

Біорозчинні офтальмологічні вставки являють собою матрицю з гомогенно диспергованою ЛР, яка включена або не включена в гідрофобний шар. Цей шар непроникний для діючих речовин. Основними компонентами цього виду вставок є так звані біорозчинні полімери, тобто матеріали, що піддаються гідролізу хімічних зв'язків і, отже, розчиненню. Біорозчинність тут визначається як властивість матеріалу протягом тривалого часу розпадатися на складові частини або виділятися зі структури внаслідок дії на нього середовища ока. Цей процес не повинен чинити токсичної дії на око.

З біорозчинних очних вставок важко контролювати процес вивільнення лікарських речовин. Але сьогодні запропоновані різноманітні методи контролю вивільнення: використання нових перспективних біорозчинних матеріалів; зміна складу введенням різних допоміжних речовин для збільшення або зменшення швидкості ерозії вставки (як правило, аніонні ПАР прискорюють процес ерозії, катіонні — сповільнюють його). Вдалі біоерозійні матеріали для офтальмологічного застосування — поліортоестери і поліортокарбонати. При вивільненні ліків з таких систем дуже важливий контакт засобу зі слізною рідиною, включаючи поверхневу біоерозію матриці. Але основна користь цих біоерозійних полімерів полягає в можливості модуляції швидкості їх ерозії через модифікацію їхньої кінцевої структури впродовж синтезу.

Сучасні офтальмологічні вставки належать до препаратів третього покоління, але історія їх розвитку почалась зі створення та удосконалення мінімсів, ламелів та очних плівок.

Мінімси — це невеликий резервуар з високополімерного матеріалу, розрахований на невелику кількість рідких (4—12 крапель) або мазеподібних (близько 0,5 г) ліків. Форма мінімса дозволяє легко розкрити його, выдавити 1 краплю розчину або 100 мг мазі, струснути для очищення вихідного отвору, а потім нанести на слизову оболонку в кон'юнктивальний мішок одного або обох очей кілька крапель розчину або порцію мазі.

Виготовляються мінімси за кордоном багатьма фармацевтичними підприємствами на спеціальних формувальних машинах. Як вихідний матеріал використовують гранульований поліетилен високого тиску, що стерилізується етиленоксидом і подається на автоматичне заповнення за допомогою дозувального автомата стерильним розчином або маззю з вмістом відповідної ЛР. Після наповнення мінімси герметизують в асептичних умовах або знову стерилізують етиленоксидом, пакують у фольгу або інші матеріали, на які наносять необхідні дані (назву ліків, дозу, термін придатності, серію, спосіб вживання тощо).

Очною ЛФ одноразового застосування, призначеною для закладання в кон'юнктивальний мішок, є **ламелі** — невеликі желатинові овальні диски діаметром 3 мм, які містять у складі желатинової маси різні ЛР, що застосовуються в офтальмологічній практиці.

Оригінальною офтальмологічною ЛФ одноразового застосування слід назвати **очні плівки** — пластинки овальної форми (середньою масою 0,015 г і розміром 9,0×4,5×0,35 мм), які виготовляються з біорозчинного і

сумісного з тканинами ока полімеру та лікарських речовин. Вони призначені для введення цих речовин у кон'юнктивальну порожнину при вірусних, бактеріальних, алергічних та інших захворюваннях ока, а також для прискорення репаративних процесів після ушкодження ока. Очні плівки використовують для заміни частих інстиляцій очних крапель і пролонгування дії ЛР за рахунок подовження часу їх контактування з тканинами ока. Розчинність плівок визначається складом основи і може складати 35—90 хв. Промисловістю освоєний випуск очних плівок з сульфапіридазин-натрієм, неоміцин сульфатом, флореналем, дикаїном, пілокарпін гідрохлоридом, канаміцином та іншими лікарськими засобами.

15.7. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Очні краплі згідно з ДФУ та фармакопеями провідних країн Європи контролюють за такими показниками якості: *опис; ідентифікація; прозорість; кольоровість; рН; супутні домішки; об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів); стерильність; механічні включення; кількісне визначення діючих речовин і антимікробних консервантів.*

В очних краплях, до складу яких входять речовини, що забезпечують певну в'язкість, додатково контролюють *в'язкість*.

Для очних крапель у вигляді олійних (масляних) розчинів додатково контролюють *кислотне й перекисне числа*.

Для очних крапель у вигляді суспензій додатково контролюють *розмір частинок*; не допускається наявність частинок розміром понад 90 мкм. Багаторазовий контейнер має містити не більше 10 мл препарату.

Очні примочки мають бути прозорими, вільними від частинок та стерильними. На етикетці багатодозових контейнерів зазначають термін зберігання препарату після розкриття контейнера, який не має перевищувати чотирьох тижнів.

Очні м'які лікарські засоби повинні відповідати вимогам загальної статті «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». Додатково очні мазі контролюють за такими показниками якості: *маса вмісту контейнера, металеві частинки, стерильність, герметичність контейнера.* Для очних мазей, основи яких містять тригліцериди жирних кислот, додатково контролюють *кислотне й перекисне числа*. Очні м'які лікарські засоби, що містять дисперговані тверді частинки, мають витримувати випробування на *розмір частинок* (не допускається наявність частинок розміром понад 90 мкм).

Для очних лікарських вставок проводять контроль відповідності до вимог статті «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» визначають; *дозу діючої речовини, що вивільняється за одиницю часу; стерильність, розчинність* (для розчинних і біорозчинних вставок); *фізико-хімічні властивості* (прозорість, суцільність, шорсткість поверхні, еластичність, міцність та інші показники).

15.8. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

Перспективи розвитку лікарських засобів для застосування в офтальмології пов'язані з розробкою і випуском очних терапевтичних систем (ОТС) нових поколінь з регульованим вивільненням і спрямованою доставкою діючих речовин у зону патології.

Насичення фармацевтичного ринку офтальмологічними лікарськими засобами можливе за рахунок постійного розширення асортименту на основі оригінальних субстанцій, пошуку і вивчення нових допоміжних речовин, вдосконалення технологій виготовлення, оснащення виробників передовим технологічним обладнанням, яке дозволило б випускати нові препарати високої якості, що мають високу біодоступність, стійкість у процесі зберігання, які б відрізнялися простотою і зручністю при користуванні пацієнтами.

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

16.1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СИСТЕМ

Для фармацевтичної промисловості, як і для інших галузей виробництва, характерна зміна поколінь продукції, що випускається. За останні десятиліття серед лікарських форм змінилося кілька поколінь:

- 1) *традиційні лікарські форми;*
- 2) *продовжані лікарські форми;*
- 3) *лікарські форми з контрольованим вивільненням активних речовин;*
- 4) *лікарські форми для спрямованого транспорту і доставки лікарських речовин у мішені.*

Деякі вчені (Bhaskara R. Jasti and Tapash K. Ghosh) виділяють п'яте покоління ліків — *генну терапію*, яку пов'язують зі спрямованою доставкою терапевтичних агентів у генетично уражені клітини методами генної інженерії та нанотехнології.

Традиційні лікарські форми (у яких коротка біофармацевтична фаза, незадовільна біодоступність і висока частота застосування) і навіть препарати з продовжаним ефектом характеризуються тим, що концентрація активних речовин у кровотоку не регулюється і часто відрізняється від терапевтичної. Оптимальне наближення до природних фізіологічних процесів організму людини мають лікарські форми третього і четвертого поколінь, головною перевагою яких є регульованість і програмованість вивільнення АФІ.

Удосконалення регульованості та спрямованості дії БАР віднедавна — головний напрям у розвитку фармацевтичної технології. Найбільшої уваги серед лікарських форм з регульованою швидкістю вивільнення ЛР заслуговують терапевтичні лікарські системи.

Терапевтичні системи (ТС) на відміну від традиційних не розпадаються відразу ж після їх введення в організм, а функціонують протягом необхідної тривалості терапевтичної дії. Велика перевага терапевтичних систем полягає в тому, що їх одноразове введення в організм забезпечує тривалу дію, забезпечуючи на постійному рівні терапевтичну концентрацію. Такі форми гарантують стабільне постачання організму ЛР і зменшення їх побічних ефектів, забезпечують точність дозування, безпечність, широкий спектр дії і зручність для пацієнта. Застосування ТС дає мож-

ливість зменшити курсову дозу ЛР. Терапевтичні лікарські системи мають частково або повністю характеризуватися:

- пролонгованою дією;
- регульованим або програмованим вивільненням ЛР;
- цільовим транспортом ЛР до органу-мішені.

Час вивільнення АФІ залежить від виду терапевтичної системи. Він може складати від кількох діб до кількох років, що особливо важливе для лікування хронічних захворювань. У цей період терапевтичні системи повинні забезпечити постійну концентрацію лікарської субстанції в організмі. Швидкість вивільнення ЛР не залежить від їх кількості в системі і узгоджується з кінетикою нульового порядку, вона не зменшується одночасно зі зменшенням кількості субстанції в цій формі, а залежить від властивостей допоміжних речовин, терапевтичної програми і виду системи. ТС характеризується не дозою, а кількістю лікарської субстанції, що надійшла до організму за одиницю часу.

До «ідеальної» терапевтичної системи висувається низка *вимог*: простота отримання; стабільність при зберіганні та прийманні (зокрема стерильність); відсутність токсичності та алергенності; забезпечення захисту активних речовини від деградації; акумулювання препарату в місці дії і вивільнення його в терапевтичній дозі; біодеградування при мінімальній токсичності тощо.

ТС здебільшого складається з таких елементів:

- лікарської речовини (яка приєднана до носія або включена в нього);
- терапевтичної програми;
- носія всієї системи або джерела енергії;
- елемента зв'язку з біологічною системою — акцептора або елемента «упізнавання», що забезпечує процес специфічного впізнавання і з'єднання.

16.2. ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

До переваг терапевтичних систем з контрольованим вивільненням ЛР належать: ефективніша терапія; виключення можливості як передозування, так і недодозування; підтримання концентрації активної речовини на необхідному рівні; нечасті введення препарату; зручність для пацієнта.

Водночас системи з контрольованим вивільненням мають деякі недоліки, які полягають у можливій токсичності та біонесумісності матеріалів, що входять до складу таких систем, утворенні небажаних продуктів розпаду, необхідності хірургічного втручання для інсталяції або видалення системи, можливого дискомфорту пацієнта, достатньо високій вартості порівняно з традиційними ЛФ. На підставі перелічених вище переваг і не-

доліків систем з регульованим вивільненням ЛР можна сформулювати вимоги до такої системи: вона має бути інертною, біосумісною, механічно міцною, зручною для пацієнта, здатною інкорпорувати в себе достатню кількість АФІ, легко інсталюватися і видалятися з організму, технологія її виготовлення повинна бути простою, а система має легко піддаватися стерилізації.

Терапевтичні системи з контрольованим вивільненням розподіляють на групи залежно від **механізмів вивільнення і шляхів проникнення лікарського засобу в організм хворого**. Їх поділяють:

- на *пасивні*, у яких сили, що спричиняють вивільнення ЛР, виникають усередині системи (дифузія, осмос тощо);
- *активні*, у яких сили, що вивільняють ЛР, виникають під дією набухання або біодеструкції в організмі;
- *системи, що самопрограмуються*, вивільнення з яких відбувається за ендосигналом (наприклад, системи, що містять інсулін, реагують на рівень глюкози в крові).

Зараз розглядають три основні типи контрольованого вивільнення ЛР, при яких спостерігаються різні концентраційні профілі їх вмісту в плазмі. Для *1-го типу вивільнення* характерне підтримання сталої концентрації БАР упродовж заданого проміжку часу. Такий механізм вивільнення використовується у випадках, коли необхідне підтримання концентрації ЛР в крові на стабільному терапевтичному рівні впродовж тривалого проміжку часу.

2-й тип забезпечує циклічне вивільнення АФІ протягом тривалого періоду. Терапевтичні системи з таким механізмом вивільнення можуть бути використані в терапії, яка вимагає епізодичного збільшення концентрації ЛР, що настає після періоду «відпочинку» (тобто коли концентрація БАР різко знижується за терапевтичний рівень).

При *3-му типі* контрольоване вивільнення відбувається під дією змін в організмі або яких-небудь інших зовнішніх чинників (зміна рН, температури або концентрації БАР може спровокувати вивільнення ЛР із системи). Наприклад, при лікуванні діабету важливо те, щоб виділення інсуліну відбувалося лише після того, як вміст глюкози в крові досягне певного критичного рівня. Таким чином, цей тип систем доставки ЛР повинен мати у своєму складі чутливі до концентрації глюкози кур'єри, які регулюватимуть вивільнення інсуліну в кровоток.

ТС можуть вивільняти ЛР шляхом таких механізмів:

- *дифузії* — резервуарні і матричні, виготовлені зі стабільних і деградуючих полімерів;
- *хімічного руйнування полімеру* за осмотичним механізмом або активацією розчинниками;

➤ з магнітним і ультразвуковим регулюванням вивільнення, а також з управлінням мікрокомп'ютерами.

Дифузія відбувається, коли ЛР виходить із системи з контрольованим вивільненням у навколишнє середовище. Така дифузія може відбуватися на *макроскопічному* (через отвори в матриці системи) або на *молекулярному* (проходження між молекулами матриці) рівні. Полімер і активна речовина можуть утворювати гомогенну систему. Прикладом матричних систем з контрольованим вивільненням є полімерні мікросфери.

Системи, що реагують на зміни навколишнього середовища, забезпечують вивільнення ЛР тільки в особливих умовах. До того поки така система не потрапляє в певне середовище, вона непроникна для БАР. Такі системи принципово відрізняються від резервуарних і матричних систем, які є стабільними в біологічних середовищах і не змінюють своїх розмірів шляхом набухання або деградації.

Системи контрольованого набухання спочатку сухі, а після потрапляння в організм вони абсорбують воду чи іншу рідину організму і набухають. При набуханні збільшується розмір полімерної системи, і розчинник проникає всередину системи, забезпечуючи дифузію ЛР через сітку набряклої системи в навколишнє середовище. Як матеріал для таких систем використовують гідрогелі, які набухають без розчинення при потраплянні у воду чи іншу біологічну рідину. Такі гідрогелі можуть абсорбувати значну кількість рідини (60—90 %). Склад гідрогелів може бути підібраний таким чином, що набухання відбуватиметься лише при зміні певних параметрів навколишнього середовища, наприклад температури, рН, іонної сили та інших параметрів.

Набухання гідрогелів може бути оборотним після припинення дії певного чинника і це викличе припинення вивільнення ЛР із системи. Більшість рН-чутливих гідрогелів набухають при високих значеннях рН і повертаються в початковий стан при низьких значеннях рН. Таким чином, найприйнятніше їх застосовувати при пероральному шляху введення: АФІ залишатиметься всередині системи при низьких значеннях рН у шлунку і вивільнятиметься при потраплянні в тонкий кишечник при високих значеннях рН.

Усі описані раніше системи не змінюють своєї хімічної структури при введенні в організм. Проте останнім часом велика увага і значна кількість досліджень була проведена з розробки *біодеградуючих систем*. Такі матриці руйнуються всередині тіла під впливом природних біологічних процесів, тому видалення системи з організму після вивільнення з неї ЛР не потрібне.

Лікарські форми з контрольованим вивільненням, залежно від фізико-хімічних принципів дії і будови, поділяють на кілька типів.

У **резервуарних (мембранних) системах** ЛР поміщена всередину резервуара, обмеженого мембраною. Залежно від хімічної будови мембрана може бути проникна для речовин, розчинних у воді або ліпідах. Завдяки мікропористій будові мембрани вихід АФІ може відбуватися за допомогою дифузії залежно від різниці концентрації речовини по обидві сторони мембрани. Швидкість дифузії ЛР крізь мембрану і визначає швидкість вивільнення. При цьому враховується проникність мембрани для ЛР, розміри, однорідність і звивистість пор, гідро-, ліпофільність та інші параметри мембрани. Простою моделлю такої системи є мікрокапсули.

Для транспорту ЛР з резервуара до видавального отвору потрібне джерело енергії. У більшості ТС видавальним отвором є поверхня мембрани. Як матеріал для мембрани широко використовують полімери типу «Хрономер». Ця назва характерна для групи полімерів з різними фізичними властивостями (тверді, желеподібні, гумоподібні речовини).

Матричні (монолітні) системи являють собою ЛР, поміщену в полімерну матрицю, яка або розчиняється (система, що біодеградує), або набухає (система, що не руйнується) під дією біологічних середовищ організму. Системи, що не руйнуються, є розчином або суспензією ЛР у полімері, і виготовляють їх у вигляді плівок, куль, паличок або іншої форми, які вводять в порожнини організму або імплантують під шкіру.

Особливий інтерес викликають системи на основі біодеградуючих носіїв, які при контакті з рідинами організму поступово переходять у розчинений стан або піддаються біоерозії. Швидкість дифузії ЛР залежить від швидкості набухання або розчинення полімеру. Основою для створення матриць є полімери, які гідролізуються або біодеградують. Їх залежно від природи поділяють:

- на *гідрофільні* (похідні целюлози, альгінової та акрилової кислот, агар-агар, колаген і т. ін.);
- *гідрофобні* (натуральний віск, синтетичні тригліцериди жирних кислот, вищі жирні спирти тощо);
- *інертні*, утворені нерозчинними полімерами (ПВХ, поліетилен, кополімери вінілацетату, вінілхлориду і т. ін.);
- *неорганічні* (бентоніти, цеоліт, кальцій фосфат, барій сульфат тощо).

Серед переваг матричних систем доставки порівняно з резервуарними

виділяється можливість суттєвого зменшення розміру і відсутність необхідності введення для резервуара регульовальних елементів. Недоліком матричних систем, що не руйнуються, є необхідність видалення їх з організму по закінченні терапевтичної дії.

В **осмотичних системах (міні-насоси)** швидкість вивільнення ЛР залежить від значення осмотичного тиску всередині системи. Вони здебільшого являють собою суміш ЛР і осмотичного агента (солі), оточену напівпроникною мембраною.

ТС з *магнітним регулюванням* дозволяють при одноразовому застосуванні протягом тривалого часу підтримувати рівень ЛЗ усередині бажаного терапевтичного діапазону концентрацій; забезпечувати вибірковість транспорту ЛР і тим самим знижувати його рівень в іншій частині організму; зменшувати необхідність у подальшому втручанні медперсоналу; запобігати руйнуванню лікарського засобу і робити лікування комфортнішим для хворого.

Більш перспективними вважаються ТС, *що працюють за принципом зворотного зв'язку*: швидкість вивільнення ЛР з них регулюється мікропроцесором з урахуванням фізіологічної необхідності.

У перспективних системах доставки має здійснюватися не лише зовнішнє регулювання і програмування, але й *саморегулювання розподілу ЛЗ* на основі замкнутого циклу обігу за участі сенсорів. Принцип сенсорного регулювання ґрунтується на біохімічних процесах організму. Саморегулювання може здійснюватися за рахунок гормонів, вуглеводів, жирів, ферментів, електролітів, що містяться в організмі, співвідношення глюкоза — глікоген, значення рН, електричних сигналів біосистем тощо. Терапевтичні системи повинні бути мінімальних розмірів і піддаватися біоруйнуванню, щоб знизити ризик сторонніх реакцій.

ТС за механізмом дії поділяють на *системи загальної дії* (для перорального, трансдермального і парентерального шляхів введення) і на *системи локальної дії* (для введення в око, матку, ректальний і внутрішньопорожнинний шляхи введення).

Залежно від шляху введення системи доставки ЛР поділяють на такі групи:

- *пероральні і захищні*: оральні системи контрольованого вивільнення; осмотичні системи для вивільнення ЛР в ШКТ; колоїдні системи; системи з «пульсуючою» подачею активного компонента; системи з миттєвим розчиненням ЛЗ; букальні таблетки і коржики; адгезивні пластирі;
- *трансдермальні (ТТС)*: наскірні смужки з вивільненням ЛЗ протягом 1—7 днів; системи «Azone»; наскірні системи з «пульсуючою» подачею ЛЗ (мазі, креми, лосьйони, аерозолі, пластирі);
- *офтальмологічні*: системи з введенням ЛЗ під віко; пролонговані очні системи, плівки, очні вставки;
- *внутрішньопорожнинні*: вагінальні терапевтичні системи, супозиторії і таблетки; осмотичні міні-насоси для ректального введення; системи для введення ліків через ніс;
- *системи різного типу*: інфузійні системи, що імплантуються; зовнішні осмотичні насоси; стоматологічні системи; матричні системи на гідрофільних і гідрофобних композиціях; багатofазні ліпосомальні системи та інші.

16.3. ПЕРОРАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

Цей вид ТС слід розглядати як подальший розвиток і вдосконалення лікарських форм, оскільки вони є переважно системами з саморегуляцією і зворотним зв'язком. Основний компонент цієї системи — макромолекулярна полімерна мембрана, яка регулює віддачу і фіксацію ЛР залежно від її вмісту в крові. Така саморегуляція здійснюється завдяки тому, що макромолекули використовуваного полімеру мають здатність змінювати свою конформацію залежно від концентрації ЛР в крові.

На вивільнення ЛР із них впливають такі чинники, як природа допоміжних речовин; співвідношення кількості полімеру і ЛР; форма матричної системи; наявність оболонки.

Основні технологічні способи отримання пероральних ТС — *покриття їх оболонкою та інкорпорування*.

Серед ТС, отриманих шляхом інкорпорації, велику зацікавленість викликають **матричні таблетки**. У них допоміжні речовини утворюють безперервну сітчасту структуру (матрицю), в якій рівномірно розподілена ЛР. Матриця поволі розчиняється в ШКТ або виводиться з організму у вигляді пористої маси, пори якої заповнені рідиною. Такі таблетки ще називають *скелетними*, або *каркасними*. Крім того, матриця є бар'єром, який обмежує контакт ЛР з рідинами ШКТ і контролює її вивільнення.

Залежно від природи допоміжних речовин матриці підрозділяють на гідрофільні, гідрофобні, інертні і неорганічні.

Гідрофільні (гідроколоїдні) матриці містять похідні целюлози, кислоти альгінової, агар-агар, полімери кислоти акрилової та інші речовини.

Гідрофобні (ліпідні) — це натуральний віск (карнаубський) або синтетичні тригліцериди жирних кислот: міристинової, пальмітинової, стеаринової; гідровані рослинні олії, вищі жирні спирти.

Інертні матриці утворені нерозчинними полімерами (полівінілхлорид, поліетилен, кополімери вінілацетату, вінілхлориду, мікрокристалічна целюлоза).

Неорганічні матриці отримують за допомогою нерозчинних речовин (двозаміщений кальцій фосфат, аеросил, барій сульфат, бентоніт, цеоліт і т. ін.).

Як правило, матричні таблетки отримують шляхом прямого пресування із суміші лікарських і допоміжних речовин; мікрогранул і мікрокапсул або сухого грануляту з використанням полімеру.

Швидкість вивільнення речовин із системи можна регулювати зміною площі поверхні, товщини і проникності мембрани. Пористість матриці має значний вплив на швидкість вивільнення ЛР, яку регулюють силою тиску пресування, ступенем здрібнення компонентів матриці, кількістю легко-розчинних речовин-перетворювачів. Як перетворювачі використовують натрій хлорид, ПЕГ та інші сполуки. Ці речовини, розчиняючись у рідині, що проникає крізь матрицю, збільшують у ній кількість заповнених розчинником капілярів, що підвищує швидкість дифузії ЛР. Однак наявність у матриці великої кількості пор, заповнених повітрям, є бар'єром і зменшує швидкість дифузії ЛР. Перетворювач звичайно вводять до складу таблетки простим змішуванням з компонентами матриці, що веде до рів-

номірного їх розподілу. Є інші шляхи отримання таких таблеток. Нині апробовані пероральні ТС з літій сульфатом, залізо сульфатом, індометацином та іншими сполуками. Відомі системи типу «Орос», призначені для важкорозчинних у воді ЛР, які мають дві камери, відокремлені еластичною перегородкою. Одна з камер з отвором містить суспензію ЛР. Друга — відокремлена від першої еластичною оболонкою і заповнена осмотично активною речовиною (натрій хлоридом). Осмотичний тиск, який виник при розчиненні натрій хлориду, діє на еластичну перегородку і виштовхує зі сталою швидкістю лікарську субстанцію через мікроотвори назовні.

При розробці *лікарських систем для ротової порожнини* необхідно враховувати дві основні відмінності між *букальним* і *сублінгвальним* шляхами введення ЛР. По-перше, ці дві слизові оболонки значно розрізняються за їх здатністю всмоктувати ЛР. По-друге, гладка мускулатура *букальної* ділянки відносно малорухлива, на відміну від *сублінгвальної* ділянки, яка, до всього іншого, густо омивається слиною. Таким чином, *букальна* слизова оболонка більше підходить для пролонгованого вивільнення ЛР, для транспорту молекул з меншою проникною здатністю, і, можливо, для ЛР білкової природи.

У зв'язку з низькою проникністю *букальної* слизової оболонки до складу ТС часто вводять речовини, що підсилюють проникність ЛР крізь слизову оболонку (пенетранти). Для цих цілей використовують різні етери, аprotинін, азон, бензалконій хлорид, цетилпіридинові солі, циклодекстрини, кислоту лаурилову та її солі, пропіленгліколь, фосфоліпіди, ментол, саліцилати, ЕДТА та її солі, сульфоксиди та алкільні глікозиди.

Більшість *букальних* ТС було розроблено для подолання двох основних обмежувальних чинників для цього шляху введення: недостатньо швидке вивільнення ЛР з системи і вимивання їх із зони всмоктування. Останнє пов'язане з наявністю слини, яка є розчинником для ЛР, тому при створенні *оральних резервуарних* ТС використовують гідрофільні матеріали. Для *букальних* ТС часто використовують біoadгезивні полімери, які можуть приєднуватися до біологічного субстрату. Термін «*мукоадгезивні*» використовують, коли субстратом є тканина слизової оболонки. До них належать синтетичні полімери: кислота поліакрилова, гідроксипропілметилцелюлоза, похідні поліметакрилату, поліуретани, епоксидні смоли (гуми) і натуральні полімери, такі як кислота гіалуронова і хітозан (похідна хітину, який є амінополісахаридом, що виробляється зі здрібнених оболонок ракоподібних, таких як креветки і краби). Хітозан за своєю хімічною структурою схожий із целюлозою і рослинною клітковиною, має з ними багато спільних властивостей, але несе позитивний заряд і тому активно притягає жири.

Загалом, *мукоадгезивні* ТС можуть використовуватися як для *сублінгвального*, так і *букального* застосування. Вони забезпечують настання фармакологічної дії ЛР протягом 1—3 хв після введення і тривалість дії від 30 хв до 5 год.

ТС для контрольованого вивільнення ЛР через слизову оболонку *ротової порожнини* зазвичай складається з непроникної основи і шару *мукоадгезивного* полімеру, який містить ЛР (рис. 16.1, а). Розмір і форма зале-

жать від місця аплікації (букальний, сублінгвальний або гінгівальний). Тривалість адгезії до слизової оболонки залежить від типу і густини полімеру. Швидкість вивільнення ЛР регулюється кінетикою розчинення полімеру в більшій мірі, ніж швидкість дифузії ЛР крізь полімер.

ТС для місцевого застосування в ротовій порожнині також зазвичай складається з трьох шарів (рис. 16.1, б): верхній — з неадгезійної воскоподібної речовини, що містить ЛР; середній — з антиадгезійного матеріалу (магній стеарату), а нижній призначений для кріплення до слизової оболонки і складається з полімеру. Така трирівнева система забезпечує постійну концентрацію ЛР в слині (зазвичай антисептичні препарати) упродовж 3 год.

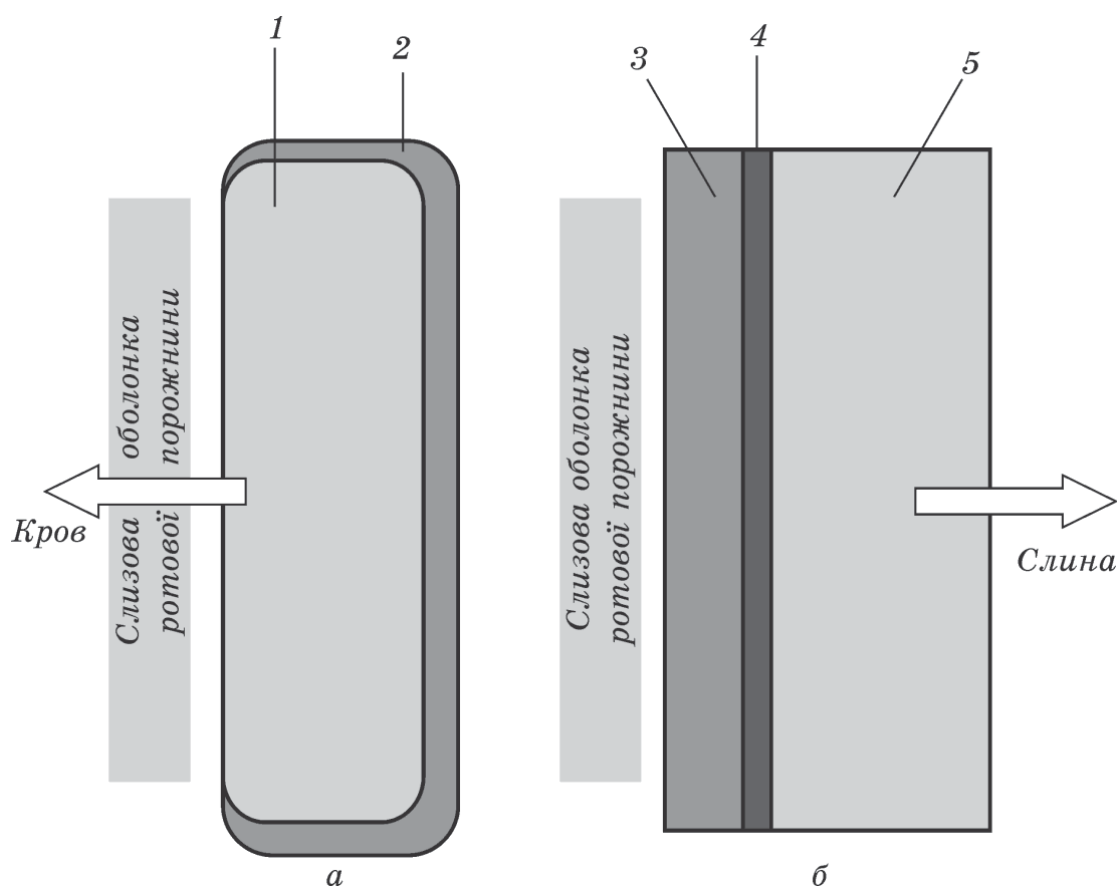


Рис. 16.1. Терапевтичні системи:

- а* — для системного транспорту ЛР через слизову оболонку ротової порожнини: 1 — мукоадгезивний полімерний шар з ЛР; 2 — непроникна основа;
- б* — для місцевого застосування в ротовій порожнині: 3 — адгезив; 4 — антиадгезив; 5 — воскоподібний матеріал з ЛР

На основі біорозчинних полімерів розроблено лікарські плівки для профілактики ішемічної хвороби (тринітролонг і динітросорбілонг, які містять нітрогліцерин і нітросорбід).

Букальні і сублінгвальні ТС — перспективний напрям у сучасних дослідженнях, мета яких — вирішення питань системного транспорту ЛР, для яких неприйнятний шлях введення через ШКТ.

16.4. ТРАНСДЕРМАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

Відомо, що багато лікарських речовин (кислота ацетилсаліцилова, індометацин, скополамін, нітрогліцерин і т. ін.), які вводяться через рот, значно впливають на ШКТ і часто спричиняють його захворювання. Уведення ж у кров за допомогою ін'єкцій хоча й запобігає їх шкідливій дії на ШКТ, але не може забезпечити рівномірне, дозоване і тривале введення ліків.

Тому в багатьох країнах світу розроблено лікарські форми дозованого, безперервного введення ЛР у кровотік через шкірний покрив, оминаючи ШКТ та уникаючи недоліків ін'єкційного введення. Це *трансдермальні терапевтичні системи* (ТТС).

Трансдермальна доставка ліків має низку переваг:

- можливість уникнути проблем, пов'язаних з пероральним прийманням: інактивація або зниження активності ліків у результаті метаболізму в ШКТ і печінці, а також пов'язані з цим несприятливі реакції;
- забезпечення постійної концентрації препарату в крові без коливань концентрації і пов'язаних з цим несприятливих реакцій;
- можливість негайного припинення лікування при розвитку несприятливих реакцій;
- зниження частоти призначення за рахунок доставки необхідної дози препарату в більш тривалий період часу;
- зручність застосування препарату пацієнтами;
- зменшення необхідної дози препарату, оскільки знижуються втрати препарату, пов'язані з метаболізмом.

У той же час для трансдермальної доставки ЛР існують деякі обмеження:

- можливе подразнення або контактна сенсibiliзація шкіри, причина яких несприятлива взаємодія активних або неактивних компонентів системи зі шкірою;
- трансдермальна система доставки препаратів може бути використана тільки для речовин, що мають певні фізико-хімічні властивості і здатність проникнення в шкіру в терапевтично ефективній кількості.

При застосуванні ТТС потрібно враховувати не лише фізико-хімічні властивості ЛР, а й фізіологічний стан поверхні шкіри (запалення, ступінь пошкодження рогового шару, проникність, вікові та етнічні відмінності тощо).

Процес шкірної абсорбції ЛР залежить від інтенсивності кровопостачання і хімічного складу поверхні шкіри. Кровозабезпечення шкіри йде з глибокої частини дерми. У шкірі кров на 60 % венозна. Здорова шкіра — хороший бар'єр по відношенню до різних чинників середовища. Кератин, що утворюється в клітинах епідермісу, додає йому стійкості до різних ме-

ханічних, фізичних і хімічних дій. Ліпіди, які виштовхуються сальними залозами, змішуючись з ліпідами кератиноцитів, утворюють на поверхні шкіри жирове мастило, яке забезпечує її проникність і бактерицидність. З точки зору фізико-хімічних законів дифузії шкіра розглядається як проста мембрана.

Для опису транспорту ЛР крізь поверхневий епітелій була запропонована рандомізована модель. Згідно з цією моделлю транспорт ЛР може відбуватися за трьома паралельними маршрутами:

- 1) крізь клітинний і міжклітинний простір;
- 2) через внутрішньоклітинний простір;
- 3) крізь ліпідні шари, поміщені між багатими білком клітинами і поверхневим епітелієм.

Швидкість вивільнення ЛР залежить від площі поверхні ділянки шкіри, на якій знаходиться ЛР, а також від складу ТТС і способу нанесення.

Серед чинників, що впливають на проникність шкіри, виділяють:

- *гідратацію поверхневого епітелію* — чим вища гідратація, тим вища проникність;
- *розчинність ЛР в поверхневому епітелії*;
- *наявність допоміжних речовин* — розчинники і ПАР можуть підсилювати проникність ЛР через шкіру;
- *значення рН* — згідно з теорією рН-розподілу лише неіонізовані форми ЛР можуть подолати бар'єр ліпідних мембран у значних кількостях. Дифузія іонізованих препаратів крізь шкіру буде незначна, особливо при значеннях рН, які сприяють іонізації молекул;
- *зв'язування ЛР зі шкірою* — шкіра виступає як резервуар для деяких молекул ЛР. При цьому зв'язана фракція ЛР не здатна дифундувати в глибші шари, що знижує ступінь проникності і підвищує час абсорбції;
- *метаболізм ЛР у шкірі* — метаболізм ЛР упродовж транспорту крізь шкіру впливає на біодоступність і є причиною істотної відмінності між результатами досліджень *in vivo* та *in vitro*. Окиснення, відновлення, гідроліз — це кінетичні процеси, які впливають на транспорт ЛР крізь шкіру;
- *наявність пенетрантів* — транспорт ЛР крізь шкіру може бути інтенсивніший при використанні спеціальних речовин, що підсилюють проникність шкіри, — пенетрантів.

Іоногенні ПАР забезпечують транс-дермальне проходження за рахунок руйнування ліпідних шарів поверхневого епітелію і шляхом денатурації кератину.

В основу існуючих класифікацій ТТС покладено технологічний і фармакокінетичний принципи.

Класифікація ТТС за технологічним принципом вирізняє чотири типи:

- 1) *системи на базі напівпроникних мембран* (трансдерм-скоп — зі скополаміном; трансдерм-нітро — з нітрогліцерином; катапрес ТТС — з клонідином; естрадерм — з естрадіолом);

2) полідисперсні системи на базі насичених лікарських речовинами адгезивів (системи з нітрогліцерином — нітродур II, депоніт, мінітран; система з ізосорбітдинітратом — франдоль);

3) дисперсні системи на базі полімерних некогезійних матриць, що забезпечують задану швидкість дифузії (системи з нітрогліцерином — нітродур, НТС);

4) полідисперсні системи мікрорезервуарного типу (з нітрогліцерином — нітродиск; контрацептивна система з прогестином та естрогеном).

Мембранні трансдермальні системи — складна структура, що складається з чотирьох шарів:

- а) непроникна верхня мембрана;
- б) проникний шар, в якому міститься лікарська речовина;
- в) мікропориста мембрана, заповнена неполярним матеріалом (наприклад, парафіном);
- г) адгезійний шар, що забезпечує контакт системи зі шкірою.

У ранніх моделях ТТС кожна функція забезпечувалася окремо одним з компонентів (рис. 16.2). Ці системи, відомі як «равиолі» (raviolli systems), виготовляються шляхом уведення розчину або гелю з ліками в простір між основною мембраною і резервуаром з ліками, потім термоспособом їх зварюють з мембраною, яка контролює рівень вивільнення ліків, по периметру покривають клеєм, що склеює при натисканні, і захисною плівкою. Процес виготовлення незручний, а сам пластир досить громіздкий.

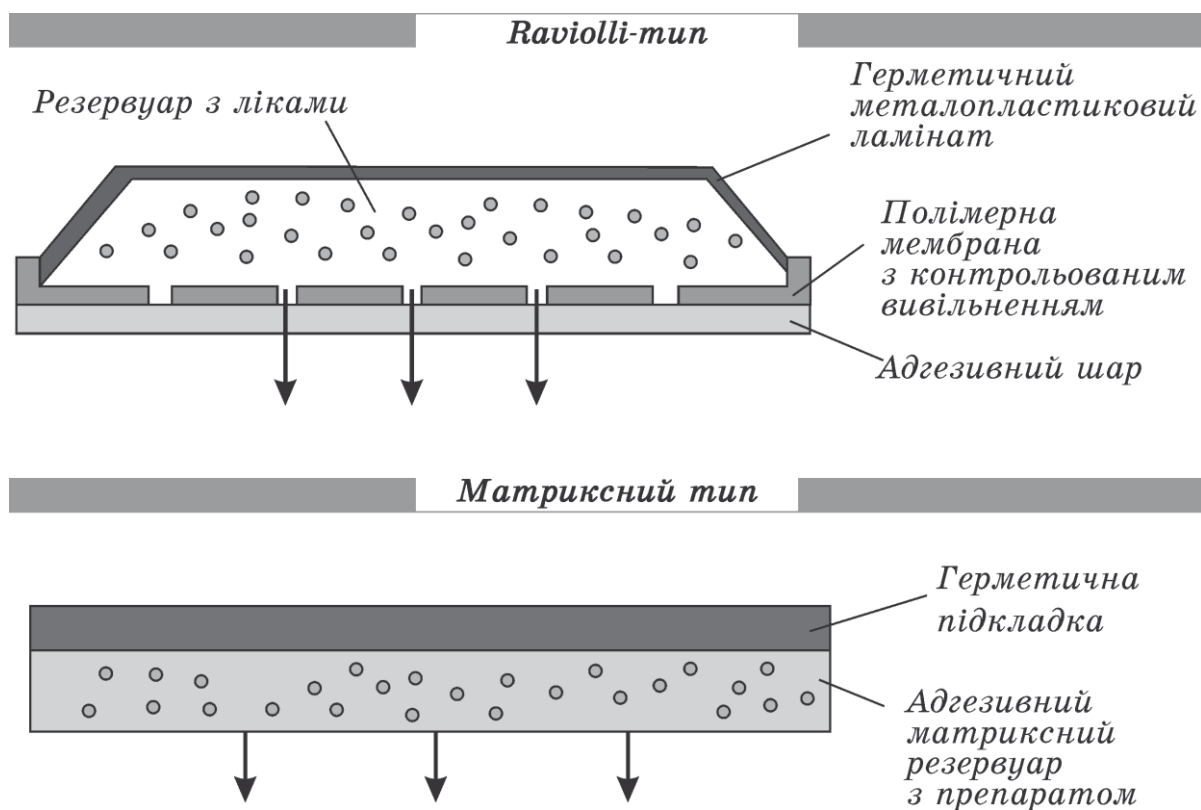


Рис. 16.2. Будова трансдермальних терапевтичних систем

У нових ТТС, так званих матриксних системах (matrix systems), клей, що склеює при натисканні, виконує різні функції: прилипання, зберігання, вивільнення ліків і контроль за рівнем вивільнення препарату (рис. 16.2). Процес виготовлення матриксної системи порівняно простий, а пластир дуже тонкий. Проте іноді складно знайти клей, який упродовж часу дії ТТС може розчинити ліки і вивільнити їх без кристалізації або фази сепарації. Більше того, розчинення і вивільнення препарату може зменшити силу склеювання і зчеплення зі шкірою.

Технології вдосконалення ТТС. Сьогодні досліджується багато підходів, щоб подолати бар'єрні властивості шкіри і поліпшити можливості застосування ТТС. Щоб досягти нового рівня, необхідно розробити технології, за допомогою яких проникність ЛЗ могла б стати оборотною, передбаченою і контрольованою. Способи вдосконалення технологій поділяють на три категорії: хімічні, біохімічні і фізичні.

Хімічне вдосконалення ТТС веде до використання зовнішніх хімічних субстанцій для того, щоб допомогти лікам проникнути крізь шкірний бар'єр шляхом руйнування впорядкованої структури міжклітинного жирового шару *stratum corneum*. Ця модифікація веде до поліпшення текучості цього шару і розчинності ліків у роговому шарі.

При **біохімічному вдосконаленні** молекула ЛР піддається короткочасній фізико-хімічній зміні, яка полегшує її рух крізь роговий шар. Змінена молекула ЛЗ (проліки) терапевтично неактивна. Після проникнення в роговий шар вона піддається гідролітичній або ферментативній біотрансформації, щоб відновити початкову терапевтично активну лікарську речовину.

Ще один варіант — використання везикул жиру для зберігання ЛЗ (подібно до ліпосом), які можуть проникати крізь шкіру і самостійно депонуватися в роговому шарі. Там вони можуть діяти як системи з контрольованим вивільненням.

При **фізичному вдосконаленні** трансдермальних систем доставки ЛР використовуються зовнішні стимули для проведення ЛЗ через шкіру. Зовнішні сили проводять оборотні фізичні зміни в межах рогового шару. Використовуються три підходи: *іонофорез*, *фонофорез* й *електрофорез*. Ці підходи допомагають доставляти великі іонні молекули пептидів або білків, які не можуть бути доставлені пасивною дифузією крізь шкіру. До того ж рівень доставки добре контролюється величиною і тривалістю зовнішніх стимулів.

Нині дослідження з розробки ТТС проводять в таких напрямках: пошук нових полімерних матеріалів; розширення номенклатури розчинників; розширення асортименту ЛР, що можуть використовуватися у ТТС.

16.5. ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

Відомо, що об'єм слізної рідини в нормальних умовах складає $0,0007 \text{ см}^3$. У той момент, коли цей об'єм перевищує $0,03 \text{ см}^3$, з ока витікає слеза. Об'єм однієї краплі при введенні в око дорівнює $0,05 \text{ см}^3$. Це означає, що 80 % лікарських речовин виводиться негайно і втрачається, а те, що залишилося,— видалається в подальшому протягом 7—10 хв. Таким чином, терапевтичний ефект очних крапель у край низький, тому більш доцільно випускати очні препарати з пролонгованою дією АФІ.

Дія лікарських речовин при доставці в око може бути пролонгована за рахунок:

- зменшення вимивання ЛР шляхом введення загусників, суспензій, емульсій, деградуючих і недеградуючих матриць. Оптимальне значення в'язкості, що знижує вимивання препарату, складає 12—15 мПа•с. Як загусники використовують МЦ і ПВС, похідні акрилової кислоти, природні речовини тваринного і рослинного походження (желатин, колаген, хітин, пектин, трагакант, агар, камедь) та інші речовини;

- забезпечення проникності рогового епітелію за рахунок використання проліків і ліпосом.

Наведені механізми доставки ЛР враховані при створенні *очних терапевтичних систем (ОТС)*, що являють собою найсучасніше технологічне досягнення у створенні ліків подовженої дії, яке знайшло застосування при лікуванні різних захворювань очей. ОТС має переваги: точність дозування; стабільність рН слізної рідини; забезпечення тривалої дії в часі; зниження кількості введень до одного разу на тиждень, зниження витрати речовини; виключення потрапляння в очі допоміжних речовин, які зазвичай входять до складу очних крапель.

Прикладом таких систем є ОТС — Ocuser[®] фірми —Alza[®] (США), що містить пілокарпін. Вона складається із ядра з пілокарпіном (ЛР), поміщеного між двома прозорими мембранами з кополімеру етиленвінілацетату, які контролюють ступінь вивільнення ЛР з системи. Овальний пристрій розміром не більше ніж контактна лінза поміщається під нижню або верхню повіку, де вивільнення пілокарпіну проходить за рівнянням нульового порядку крізь мембрану, яка регулює швидкість цього процесу залежно від своєї поверхні і товщини. Енергію для процесу вивільнення ЛР дає різниця між тиском усередині резервуара і в слізній рідині. Однак ця система значно дорожча за традиційні ліки (мазь, краплі), і при її введенні спостерігається деякий дискомфорт.

Нині найбільш цікаві ОТС — очні вставки, що являють собою *гідрогелеві контактні лінзи*, які містять різні ЛР (антибіотики, вітаміни, протиглаукомні засоби тощо). Дуже перспективні ОТС, що містять біодеградуючі полімери.

Біодеградуючі ОТС (БОТС) були створені на основі мікрополімерних частинок, в які інкорпорована ЛР, а вся система може бути імплантована в око. Основні переваги таких систем: АФІ поставляється в певну ділянку ока; терапевтична система біодеградує і не вимагає видалення; практично повна біодоступність препарату; контрольоване вивільнення протягом заданого проміжку часу (від кількох днів до кількох років); мінімальні незручності при введенні і використанні пацієнтом. На основі біорозчинних полімерів (похідні акриламід, вінілпіролідону і етилакрилату) розроблені ОТС з анестетиками, антибіотиками, протівірусними засобами, сульфамідами і гіпотензивними речовинами.

16.6. ВНУТРІШНЬОПОРОЖНИННІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

До групи внутрішньопорожнинних терапевтичних систем (ВТС) входять вагінальні, внутрішньоматочні, ректальні та інші види ТС, що вводяться в природні порожнини організму.

Вагінальні кільця — це м'яка ТС, яка вводиться в піхву, з неї відбувається вивільнення і всмоктування в кровотік гормонів або іншої ЛР. Кільце призначене для контрацепції, може легко вводитися і витягуватися самостійно пацієнтом, не викликаючи відчуття дискомфорту. На відміну від оральних контрацептивів кільце не потребує дотримання режиму приймання препарату.

Вагінальне кільце складається з резервуара з препаратом, оточеного полімерною мембраною (рис. 16.3, а). Мембрана контролює вивільнення ЛР, підтримуючи постійну його концентрацію. Завдяки цьому добова доза препарату в такій ЛФ буде менша, ніж в оральних контрацептивах, що призводить до зменшення короточасних і тривалих побічних ефектів. Розроблені кільця з різними комбінаціями гормонів, і роботи в цьому напрямі тривають.

Прикладом **внутрішньоматочної ТС** є система «Прогестосерт», що містить прогестерон у вигляді суспензії на силіконовому маслі з додаванням барій сульфату, який покращує його радіолокалізацію. Ця ТС —

удосконалений протизаплідний засіб, має Т-подібну форму і спеціальну мономолекулярну нитку, яка сприяє утриманню її в матці (рис. 16.3, б). Резервуар з ЛР поміщається у вертикальному плечі. Прогестерон, що вивільняється, у результаті дифузії проходить крізь оболонку кополімеру (яка й контролює швидкість його вивільнення), а потім потрапляє в порожнину організму. Ефективність системи 98 %. Це означає, що лише 2 жінки зі 100 протягом року можуть завагітніти.

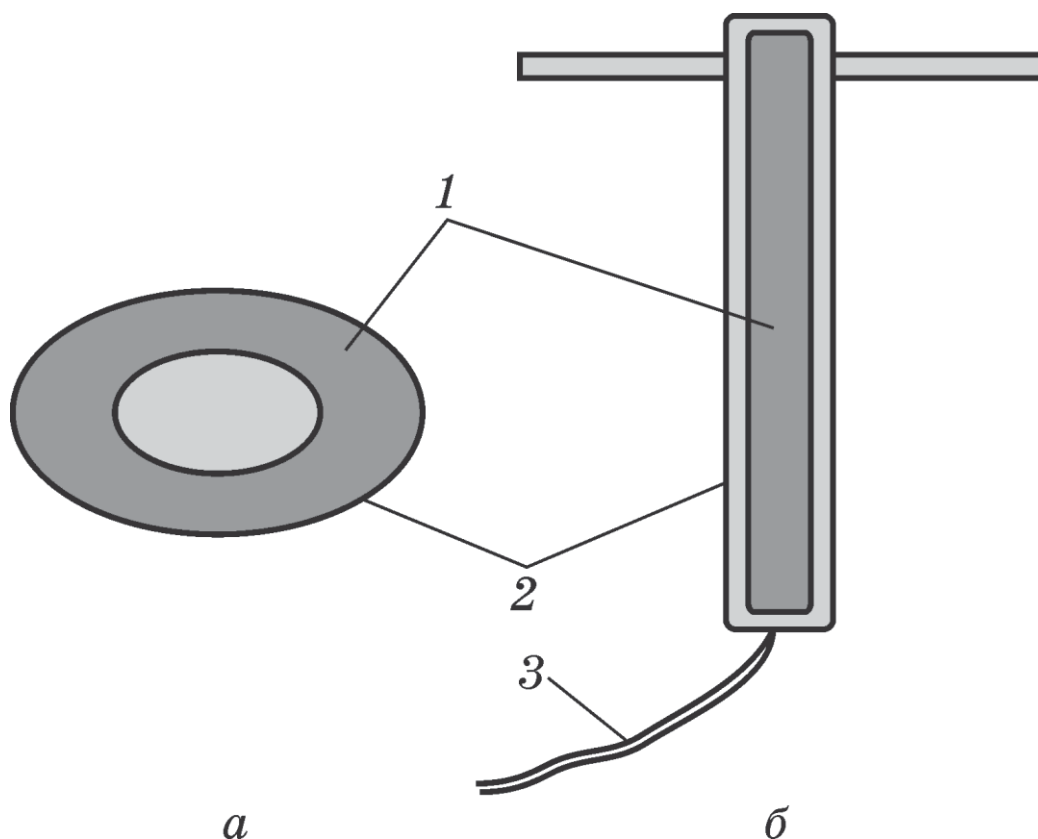


Рис. 16.3. Схематичне зображення ВТС:

а — вагінального кільця; *б* — внутрішньоматочної ТЗ; 1 — резервуар з ЛР;
2 — полімерна мембрана з контрольованим вивільненням ЛР;
3 — мономолекулярна нитка

Один з широко використовуваних у медицині «м'яких» способів введення ЛЗ є **ректальний**. За кордоном серед дитячих лікарських форм супозиторії посідають друге місце і складають приблизно 20—25 % уживаних у педіатрії. Широко цей шлях введення використовується і в геріатрії, що пов'язано з віковими порушеннями ШКТ, погіршенням процесу всмоктування, звуженням просвітів кровоносних судин тощо.

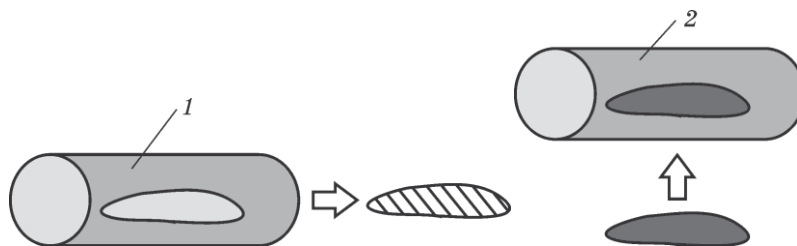
Застосування у складі нових полімерних гідрогелів забезпечує контрольоване вивільнення АФІ із супозиторіїв. Гідрогелі мають здатність поглинати рідину і набухати без зміни своєї фізичної форми. При цьому відбувається контрольоване вивільнення введеної в гідрогель ЛР. Регулюючи фізичні і хімічні властивості полімеру, можна задати певний період вивільнення — від кількох годин до кількох днів. Прикладом гідрогелевої системи контрольованого вивільнення ЛР є система Nycore, яка існує у двох основних формах: NYCORE-V — гідрогелеві песарії для вагінального застосування і NYCORE-R — ректальна система для системного вивільнення АФІ в прямій кишці.

16.7. ІМПЛАНТАЦІЙНІ ТА ІНФУЗІЙНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

ТС можна імплантувати безпосередньо в цільовий орган або тканину, що дозволить зменшити токсичні і побічні ефекти препарату на інші органи, локально підтримувати необхідну концентрацію ЛР і зменшити його дозування. Для системного і місцевого вивільнення ЛР може використовуватися кісткова тканина. Існує два типи кісткових імплантацій ТС:

1) **остеотропні ТС**, в яких ЛР або проліки сполучені з лігандом, який забезпечує тісний контакт з кісткою. Прикладом такої системи є остеотропний препарат диклофенак з бісфосфатом (DIC-BP). Якщо цю систему одноразово інстальовати в кісткову тканину, вивільнення диклофенаку відбуватиметься поступово і підтримуватиметься постійна доза в кістковій тканині впродовж понад 20 днів. Крім того, DIC-BP не надає подразливої дії на ШКТ, що характерно для нестероїдних протизапальних засобів;

2) **кісткові ТС** для місцевого застосування в більшості випадків використовуються для заміщення видаленої ділянки кісткової тканини наповнювачем, що містить ЛР (рис. 16.4). Якщо наповнювач біодеградує, то з часом відбудеться його заміщення кістковою тканиною. Приклад такої системи — керамічний імплантат на основі цинк сульфату і кальцій фосфату з введеним у нього тестостероном.



ТС з вмістом ЛР

Рис. 16.4. Приклад місцевої скелетарної системи доставки ЛР:

1 — видалення ураженої кісткової тканини; 2 — заміна ураженої тканини на спеціальну терапевтичну систему з вмістом ЛР

Між зубною і кістковою тканинами існує певна схожість, тому для **стоматологічних ТС** використовуються ті ж методи, що й для кісткових систем. У більшості випадків місцева доставка препарату не вимагає хірургічного втручання. У стоматологічній практиці знайшли застосування мембранні ТС у вигляді, так званих стоматологічних дисків. У таких системах оболонкою служить кополімер оксіетилметакрилату і метилметакрилату в співвідношенні 30:70 або 50:50. Система вивільняє натрій фторид протягом 30—180 днів.

Для лікування і профілактики пародонтозу використовують препарат Artidox (10 %-вий доксициклін хілат) в системі вивільнення ARTIGEL, який наноситься у вигляді гелю на уражені ділянки, де він заповнює

періодонтальні кишені (рис. 16.5, *а*) і твердне, при цьому вивільнення доксицикліну триває протягом 7 днів. Система складається з полімеру, який біодеградує, і не потребує анестезії та видалення після використання.

Інша система Perio-Chip — це маленький оранжево-коричневий чіп, який уводиться безпосередньо в періодонтальну кишеню (рис. 16.5, *б*). Кожний чіп містить 2,5 мг хлорогексидин глюконату, поміщеного в біодеградуєчу матрицю. За один візит до стоматолога можуть бути інсталювані до 8 систем.

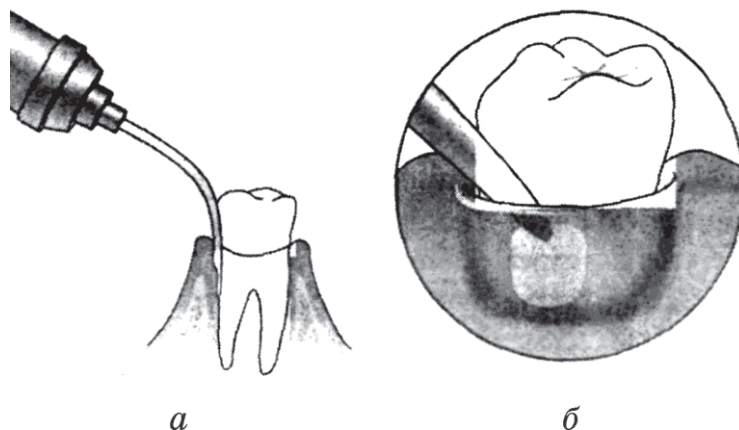


Рис. 16.5. Приклад періодонтальної ТС:

а — ARTI-DOX (хілат доксицикліну 10 %-вий) уміщений в систему ARTIGEL; *б* — PerioChip

Для місцевої доставки ЛР **в мозок** була розроблена імплантаційна полімерна ТС з пролонгованим вивільненням Hiadel, що являє собою маленьку пластинку з біодеградуєчого полімеру. Вона містить протиракову хімотерапевтичну речовину (кармустин, або BCNU). У порожнину мозку, зроблену хірургічним шляхом, можна інтегрувати до 8 таких пластинок після того, як пухлина мозку буде видалена. Вивільнення BCNU триває від 2 до 3 тижнів, створюючи в ділянці пухлини високі концентрації агента хімотерапії. У клінічних дослідженнях Hiadeg-пластини значно подовжили тривалість життя пацієнтів.

Парентеральні імплантанти з регульованим вивільненням ЛР вважають однією з перспективних ТС. У таких системах використовують полімерні матриці (поліциметилсилоксин, силікони, поліестерні носії, етиленвінілацетатний кополімер та інші речовини) або насоси як пристрої, що забезпечують задану швидкість вивільнення АФІ протягом заданого часу. Створені також біодеградуєчі полімери, які можуть використовуватися в препаратах для імплантацій: полімери на основі молочної та глікової кислот, колагену, поліаспартаміду, полімерів амінокислот. Такі системи забезпечують рівномірну концентрацію ЛР незалежно від часу і ви-

користовують менші дозування, а носії, які піддаються біоруйнуванню, не вимагають видалення хірургічним шляхом.

Інфузійні терапевтичні системи, з огляду на будову і місце застосування, дуже різноманітні. Як джерело енергії в них використовується явище дифузії, механічна або електрична енергія. Вони можуть знаходитися в організмі (імплантуватися під шкіру) і поміщатися зовнішньо (у ділянці передпліччя або грудної клітки).

Прикладом є інфузійний осмотичний насос (рис. 16.6). Його маса — 0,65 г, об'єм — $0,6 \text{ мм}^3$. Він має таку будову: резервуар, який містить розчин АФІ, виготовлений з вуглеводного еластомеру і вкритий ззовні осмотичною речовиною (натрій або калій хлоридом). Поверхнева оболонка сприяє проникненню води. Проникаючи всередину, вода розчиняє осмотично активну речовину, при цьому підвищується тиск на еластомер, він деформується, і розчин АФІ через капіляр виштовхується назовні. Довжина капіляра — 2 см, внутрішній діаметр його — 0,03 см, останній регулює дозування. Швидкість дозування постійна і залежить від розчинності речовин у рідині. Осмотичні міні-насоси призначені для імплантації, що дуже важливо при визначенні ефективності і токсичності ліків.

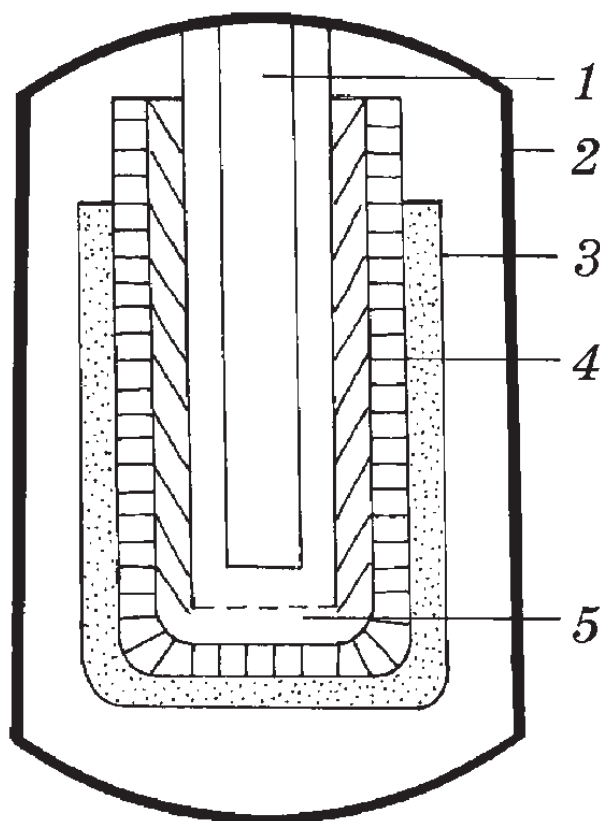


Рис. 16.6. Інфузійний осмотичний насос:

- 1 — дозувальний капіляр; 2 — оболонка, проникна для води;
3 — осмотично активна речовина; 4 — непроникна еластична оболонка;
5 — резервуар з ЛР

Таким же чином для імплантації можна використовувати системи у вигляді кола діаметром 8,6 мм і висотою 2,4 см. Ці системи більш об'ємні і працюють за допомогою механічної енергії. У корпусі системи, виготовленої з титану, знаходиться еластичний резервуар з ЛР і газом (наприклад, фторопентаном). Газ забезпечує постійний тиск на резервуар, поступово видавлюючи розчин ЛР крізь фільтр-капіляр. Швидкість інфузії можна регулювати за допомогою зміни довжини капіляра, в'язкості розчину (додаванням декстрину) і застосуванням пропеленту, який забезпечує певний тиск. Це система багаторазового використання, яку застосовують в основному для введення інсуліну і гепарину.

За кордоном розвивається виробництво комплексів ензимів з полімерами для створення препаратів пролонгованої дії, зокрема парентеральних імплантантів. Для лікування фенілкетонурії налагоджено виробництво фенілаланінової гідролази в полімерних мікрокапсулах для парентерального введення. Розвинене виробництво пролонгованих препаратів антибіотиків для парентерального введення шляхом утворення комплексів полімерів з антибіотиками. Такі препарати створені для пеніциліну в комплексі з аніонообмінними смолами і для антибіотиків типу стрептоміцину з різними протеїнами.

Віднедавна набули поширення системи, що містять стероїдні гормони. Вони вводяться в організм шляхом імплантації (оретон, перкортен, прогінон) з тривалістю вивільнення гормонів від 3 до 12 місяців.

Фахівці Ізраїлю розробили підшкірну систему доставки інсуліну, швидкість вивільнення з якої регулюється ультразвуковим датчиком, що реагує на рівень інсуліну в крові. Система складається з полімерної матриці, інсуліну і ферменту, який сприяє перетворенню глюкози на кислоту глюкуронову. Вивільнення інсуліну з системи починається одночасно зі зростанням вмісту цукру в крові. При цьому утворюється значна кількість кислоти глюкуронової, а полімерна матриця набухає і стає здатною до «викидання» інсуліну. Якщо потрібна підвищена кількість інсуліну, то система може бути стимульована за допомогою зовнішнього ультразвукового джерела.

Найбільш цікавими активними макромолекулярними ТС є системи, що містять біологічно активну тканину. Такі системи можна віднести до штучних органів, здатних синтезувати, видозмінювати або виділяти гормони.

Актуальний напрям лікування захворювань підшлункової залози — трансплантація клітин ізольованих панкреатичних острівців. Система є гідрофільною камерою у формі завареного з трьох сторін і заздалегідь радіаційно простерилізованого мішечка. Безпосередньо перед імплантацією камера наповнюється свіжозібраними панкреатичними клітинами, заварюється й імплантується. Система має перезаряджувальні пристрої у

вигляді шприца або катетера, через які вводять панкреатичні клітини, перезаряджаючи імплантовану камеру в міру необхідності. Рушійною силою або джерелом енергії в цих системах є сама біологічно активна тканина.

Наведені дані характеризують сучасний стан і перспективи у сфері створення лікарських систем, що імплантуються. Цей напрям фармацевтичної технології переживає бурхливий розвиток і в недалекому майбутньому дослідження мають привести до створення промислового випуску препаратів нового покоління.

16.8. СИСТЕМИ ЗІ СПРЯМОВАНОЮ ДОСТАВКОЮ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Великі перспективи у сфері лікарської терапії нині пов'язують зі спрямованою доставкою АФІ до органа, тканини або клітин. Спрямований транспорт ЛР в уражені органи і тканини має кілька переваг порівняно з неспрямованою системною дією: уникнення побічної дії препарату на здорові органи і тканини та забезпечення сприйняття ЛР цільовими клітинами.

Системи, що забезпечують спрямовану доставку ЛР, мають відповідати таким вимогам:

- мати субмікроскопічні розміри;
- мати добру проникну здатність та органоспецифічність;
- доставка ЛР до мішені повинна здійснюватися за допомогою пасивного або активного способу;
- носій системи повинен виготовлятися з біологічно інертного або полімерного матеріалу, який піддається біоруйнуванню;
- акумулювати ЛР у місці дії і вивільняти їх у терапевтичній дозі протягом заданого часу;
- мати високу ємність по відношенню до різних активних речовин, забезпечуючи їх захист від руйнування;
- мати технологічно простий спосіб виготовлення;
- тривалий час зберігатися і вводитися в організм без порушення стерильності за повної відсутності токсичності та алергенності.

При використанні систем спрямованої доставки вибіркове накопичення ЛР у зоні враження дозволяє підвищити ефективність, понизити їх витрату, усунути небажану дію на здорові органи і тканини.

Розробники систем спрямованого транспорту ЛР класифікують їх на *чотири покоління*:

- системи першого покоління забезпечують проникнення ЛР крізь ендотеліальні тканини;
- системи другого покоління призначені для цільового транспорту і забезпечення транспаренхімальної міграції ЛР;

➤ терапевтична ефективність систем третього і четвертого поколінь забезпечується на рівні лізосомального транспорту.

Слід зазначити, що при створенні систем доставки ЛР нових поколінь необхідно враховувати основні механізми проникнення речовин у внутрішньоклітинний простір — фагоцитоз, піноцитоз і опосередкований рецепторами ендоцитоз. Перспективні з цих позицій системи доставки, які імітують біомолекули, здатні використовувати природні шляхи потрапляння в клітини-мішені. Нині вважають, що спрямована *доставка ЛР усе-редину клітин складається з кількох стадій*, які включають:

- локалізацію ЛР і її носія в мішені;
- «упізнавання» і взаємодію носія зі специфічними клітинами-мішенями;
- доставку ЛР в терапевтичній концентрації в клітину-мішень з мінімальним захопленням клітинами, які не є мішенями.

16.9. НОСІЇ ДЛЯ СИСТЕМ СПРЯМОВАНОГО ТРАНСПОРТУ ЛІКІВ

При розробці систем спрямованого транспорту ліків, які забезпечують їх доставку безпосередньо до місць їх дії, на перший план виступає проблема пошуку *носія*. Носії ділять на три групи:

- *першого покоління* — мікрокапсули і мікросфери;
- *другого покоління* — пасивні колоїдні носії (ліпосоми, наносфери, нанокапсули);
- *третього покоління* — колоїдні носії з моноклональними антитілами як векторами, з молекулярною підкладкою і т. ін.

Лікарські форми з носіями ЛР, які відносяться до систем доставки *першого покоління*, зазвичай вводяться в судинне русло поблизу мішені —

певного органа або тканини, куди, вивільняючись, дифундують молекули ЛР. Мікрокапсули або мікросфери, які біодеградують, можуть бути використані для пролонгованого вивільнення білків і ферментів при ін'єкційному введенні лікарського препарату, пептидних гормонів, малих доз стероїдів при використанні як протизаплідних засобів, для пролонгації вивільнення антагоністів наркотиків і антибіотиків. Вони перспективні для застосування в онкології при хіміоемболізації, яка дозволяє не тільки перекрити артерію, що живить пухлину, але й проводити локальну терапію цитостатиками протягом декількох днів або тижнів. Методи отримання і більш повна характеристика мікрокапсул описані в главі 4.

Носії другого покоління, що мають розміри менше 1 мкм, об'єднують в групу колоїдних носіїв, типовим представником яких є *ліпосоми* — дрібні фосфоліпідні везикули, що містять водну фазу. Сухі фосфоліпіди при контакті з водою зазнають ряд молекулярних перегруповань, унаслідок чого утворюються смектичні мезофази — послідовності концентрично замкнених мембран, кожна з яких являє безперервний біомолекулярний

ліпідний шар і відокремлена від іншого шару водною фазою (рис. 16.7). Вони легко проникають через клітинні мембрани і тим самим забезпечують ефективніший транспорт лікарських речовин, що містяться в них, усередину клітин.

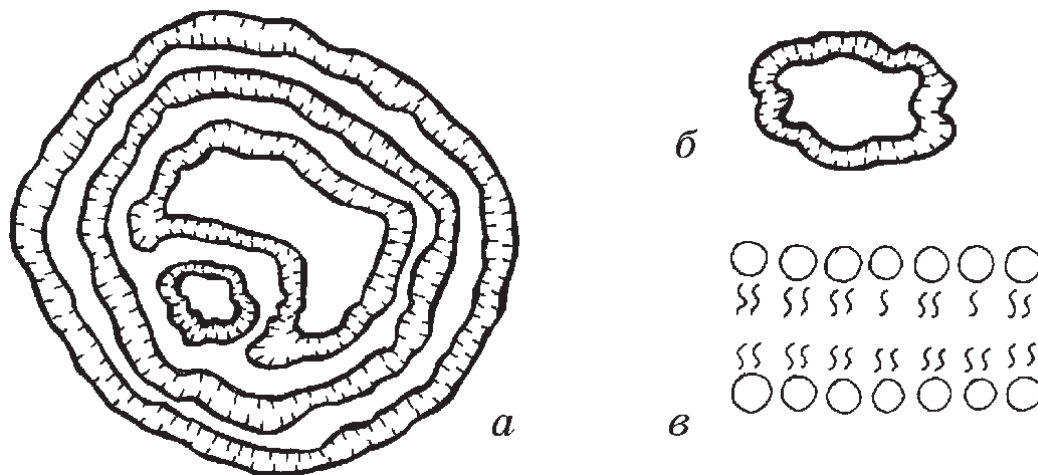


Рис. 16.7. Схема будови ліпосом:

а — багатошарова мембрана; *б* — бімолекулярна ліпідна мембрана;
в — бішарова мембрана

Нині ліпосоми перетворилися з предмета лабораторних досліджень у перспективний об'єкт практичного використання. Зараз отримують стабільні, стандартні за розміром і стерильні ліпосоми, які перетворюються на порошок (шляхом ліофілізації) і за необхідності повертаються в початковий стан.

Як носіїв ЛР використовують три види ліпосом:

- багатошарові везикули з діаметром 0,2—10 мкм;
- великі одношарові везикули з діаметром 0,05—0,2 мкм;
- малі везикули з діаметром 0,02—0,05 мкм.

Для їх отримання в основному використовують три технології: дві з них передбачають солюбілізацію ліпідів в органічних розчинниках або ПАР, які потім видаляють. Третя технологія отримання великих одношарових везикул являє собою екструзію під тиском до 5,5 МПа крізь фільтри з розміром отворів близько 0,03 мкм. Малі одношарові везикули часто отримують методом ультразвукової обробки, але такі ліпосоми нестабільні, тому краще використовувати інші види ліпосом.

Істотна перевага ліпосом, що визначає перспективність їх використання в медичній практиці,— відносна легкість, з якою можна змінювати властивості фосfolіпідної мембрани, вбудовуючи або ковалентно приєднуючи до них ті чи інші біологічні полімери або хімічні сполуки. З метою направленої доставки до тканин-мішеней до ліпосом можуть «пришивати» антитіла.

Можлива також доставка ЛР, включених у ліпосоми, до певної органели клітини, що дозволяє використовувати їх для транспортування лізосомальних ЛР, а також при лікуванні захворювань, викликаних генетичним недоліком ферментів у лізосомах.

Друга перевага ліпосом — можливість включення в них багатьох лікарських засобів з варіюванням ступеня їх включення, низька імуногенність і токсичність. Ступінь включення ЛР у ліпосоми залежить від будови, розмірів, заряду, ліпідного складу ліпосом, а також від фізико-хімічних властивостей самих АФІ.

Ліпосомальними лікарськими формами можна управляти, діючи ззовні локально в зоні ділянки патологічного процесу фізичними чинниками (нагрівання, статичні електромагнітні і магнітні поля, ультразвук) і тим самим забезпечувати спрямовану доставку лікарської речовини в організм. При обробці ультразвуком великі частинки розпадаються на маленькі, переважно двошарові. У процесі набухання водорозчинні активні речовини накопичуються між двома шарами, тоді як жиророзчинні речовини локалізуються в ліпідному шарі ліпосом.

Крім спрямованої доставки фармакологічних агентів, ліпосомальна лікарська форма дозволяє захистити БАС поліпептидної природи (гормони, ферменти) від руйнівної дії протеолітичних ферментів травного тракту.

Ліпосоми можуть бути введені в організм різними шляхами (внутрішньовенним, внутрішньочеревним, підшкірним, внутрішньосуглобним, пероральним, внутрішньотрахеальним і наскірним). Їх використовують для лікування внутрішньоклітинних інфекцій, захворювань печінки, в офтальмології. Ліпосоми надають буферну дію, знижують токсичність ЛР. Це дозволяє збільшити їх дозу, що дуже важливо для багатьох ліків, особливо протипухлинних.

Механізм доставки лікарських речовин в організм неоднаковий. Багатошарові ліпосоми проникають усередину клітини в незмінному вигляді і поглинаються лізосомами, в яких під дією ліпаз відбувається руйнування ліпосом і вивільнення інкапсульованих у них лікарських речовин. Одношарові ліпосоми зливаються з плазматичними мембранами клітини і вивільняють АФІ в цитоплазму.

Ліпосоми зберігають інтактність інкапсульованих у них лікарських речовин, оберігаючи їх від зв'язування білками плазми, руйнування ферментами, а також знижують можливість виникнення імунних та інших системних реакцій організму на речовини, що вводяться з ліпосомами, оскільки останні не проникають через зовнішній ліпідний шар ліпосом у кров. При цьому дія ЛР, уміщених у ліпосоми, значно пролонгується внаслідок повільного їх вивільнення.

При парентеральному введенні розподіл ліпосом в організмі залежить від складу ліпосомальної мембрани, їх розміру, заряду, інших хімічних і

фізичних параметрів везикул та іммобілізованих у них речовин, а також від способу введення. Так, наприклад, після *підшкірного введення* основна кількість ліпосом депонується в місці введення та елімінується звідти переважно лімфогенним шляхом. Тому місцеве введення ліпосомальних препаратів — оптимальний спосіб їх доставки в регіонарні лімфовузли. При *внутрішньом'язовому введенні* ліпосоми здатні створювати депо препарату в місці введення, швидкість елімінації з депо залежить від розміру та властивостей ліпосом і складає від кількох годин (якщо ліпосоми дрібні) до кількох днів (якщо великі). Дрібні бішарові ліпосоми, на відміну від великих, *при внутрішньочеревному або внутрішньом'язовому введенні* набагато швидше проникають у кровоносне русло. Ліпосоми, введені *внутрішньовенно*, переважно зв'язуються з органами ретикулоендотеліальної системи, здебільшого з печінкою і селезінкою.

Незважаючи на те що ліпосоми широко використовуються при доставці ЛР і для зменшення загальної токсичності препарату, вони розпізнаються імунною системою як чужорідні тіла і часто руйнуються, перш ніж необхідна кількість препарату досягне необхідного органа. Спеціально розроблені стерильні стабілізовані (*Stealth*) ліпосоми (*Alza*) не розпізнаються імунною системою, оскільки покриті поліетиленгліколем. Перевагами такої технології є: збільшення стабільності введених у них ЛР у кровоносній системі; пролонгація дії АФІ; зменшення дії імунної системи; спрямована доставка препарату до цільового органа.

У ліпосомальній формі розробляються препарати різних фармакотерапевтичних груп: серцево-судинні, протипухлинні, протиінфекційні, бронхолітики, протизапальні, офтальмологічні, пептиди. Провідне становище в дослідженнях і розробках ліпосомальних форм уведення лікарських засобів займають три американські компанії: —The Liposome Company” (TLC), — Liposome Technology Inc.” (LTI), —Vestar”. Завдяки їхнім дослідженням на ринок уже введені ліпосомальний амфотерицин В (TLC) для лікування системних мікозів, протипухлинні ліпосомальні препарати даунорубіцин (— Vestar”), доксорубіцин (TLC — Dox 99), цисплатин (TLC). Багато препаратів проходять завершальні стадії клінічних випробувань — це і ліпосомальні вакцини проти грипу, меланому, і протидіабетичний комплекс інсулін-ліпосоми, і противірусні нуклеозиди для лікування СНІДу, і серія ліпосомальних бронхорозширювальних препаратів тощо.

Важливою сферою застосування ліпосом стає генна терапія. Ліпосоми як засіб доставки генетичного матеріалу виступають і як захист від нуклеаз, і як компактувальний засіб (позитивно заряджені ліпосоми), і як ініціатор ендоцитозу. У багатьох випадках для генної терапії важлива адресна доставка в потрібний тип клітин. Як «молекулярна адреса» найчастіше вибирають імуноглобуліни, що мають відповідні мішені на цільових клітинах.

Використання ліпосомальних лікарських препаратів дозволяє понизити вірогідність побічних реакцій організму внаслідок біологічної інертності використаних допоміжних речовин, їх здатності біоруйнуватися, хорошої проникної здатності та органоспецифічності.

До групи **носіїв другого покоління** відносять також *наночастинки* на основі як природних, так і синтетичних полімерів. ЛР включають у наночастинки в процесі полімеризації, найчастіше шляхом адсорбції. Наночастинки розміром від 10 до 1000 нм з питомою поверхнею 10 м²/г, що диспергують у воді, утворюють опалесцентні розчини, які можуть бути використані для парентерального введення.

Основна вада ліпосом — відносно невелика стабільність при зберіганні. Цього недоліку позбавлені полімерні наночастинки, що мають практично ті ж сфери можливого застосування. Але на відміну від ліпосом полімерні наночастинки складаються з менш безпечного матеріалу, ніж фосфоліпіди. Цим в основному стримується їх просування як носія АФІ. Нині створені препарати на основі наночастинок з нейротропними (фенобарбітал, діазепам), протизапальними (кортикостероїди) і противірусними засобами, інсуліном, простагландінами, наносфери з цитостатиками, нанокапсули для доставки ферментів тощо.

До цієї ж групи належать і *ліпідні мікросфери* з розміром не більше 0,2 мкм, які виявилися надзвичайно корисними для розчинних у ліпідах ліків. На їхній основі розроблені ліпідні емульсії, які можуть бути використані для внутрішньовенного введення та парентерального живлення.

До перспективних носіїв цієї групи відносяться **ніосоми** — бульбашки, що отримують гідратуванням неіоногенних ПАР і холестерину. Ніосоми — осмотично активні системи, розміри їхні варіюють від 300 до 900 мкм, вони здатні вмішувати та утримувати водорозчинні речовини.

Для створення лікарських форм нового покоління необхідні і нові *допоміжні речовини*, які забезпечували б ті всі ефекти, про які йшлося вище. Для цього використовують:

- різні естери целюлози, що дозволяють створювати багат шарові композиції з різною здатністю полімерних шарів до деградації;
- суміші пропілцелюлози та етилцелюлози в різних співвідношеннях при створенні мікрокапсул;
- полі-*L*-лактиди з різною молекулярною масою для отримання оральних мікропелет;
- кополімери молочної, гліколевої та поліглутамінової кислот для отримання пористих біодеградуючих мікросфер для парентерального введення;
- водорозчинні полімерні носії на основі *N*-(2-гідроксипропіл)-метакриламиду для вибіркової доставки лікарських засобів і багато інших.

Доставка ЛР за допомогою колоїдних носіїв може здійснюватися *шляхом пасивної доставки*, коли розподіл активної речовини визначається пе-

реважно розміром частинок і фізико-хімічними властивостями носія; *при активній доставці* необхідна зовнішня дія — магнітне поле, локальна гіпертермія та інші чинники. Регулюванням розміру колоїдних частинок можна досягти вибіркової дії лікарських засобів.

З метою підвищення вибіркової дії ЛР на організм і її цілеспрямованої доставки в органи-мішені використовують дрібнодисперсні магнітні матеріали. *Метод магнітокерованого транспорту* ЛР ґрунтується на здатності колоїдних частинок магнітного матеріалу переміщатися і концентруватися в необхідній ділянці організму під дією магнітного поля.

Необхідний етап при розробці магнітокерованих систем — уміщення в полімерну матрицю магнітних частинок заліза, хрому, вуглецю, марганцю і кремнію. Поміщення таких систем у магнітне поле приводить до поперемінного розширення і стиснення пор матриці, що супроводжується прискоренням вивільнення ЛР у десятки разів. На швидкість вивільнення АФІ істотно впливають відстань між зовнішнім магнітом і магнітним матеріалом, потужність використовуваних магнітів, орієнтація магнітних частинок (перпендикулярна ефективніша), а також механічні властивості полімеру матриці.

Картина розподілу магнітних мікрочастинок після внутрішньовенного введення і динаміка їхньої елімінації підпорядковується загальним закономірностям, характерним для дисперсних і колоїдних речовин різної природи. Виведення магнітних мікрочастинок здійснюється переважно нирками.

Магнітні і ультразвукові системи доставки ЛР, що розробляються, незабаром вимагатимуть створення портативних пристроїв з програмованою дією та швидкою реакцією. Продовжується вивчення систем електротранспорту спрямованої доставки лікарських речовин.

Носії ЛР третього покоління (антитіла, глікопротеїди) відкривають великі перспективи для забезпечення високого рівня вибіркової та спрямованості їхньої дії. Вони утримують набагато більші кількості ЛР порівняно з ліпосомальними формами. Гідрофобні властивості поверхні колоїдних частинок — визначальний чинник у подоланні ретикулоендотеліального бар'єру. Заряд колоїдних частинок також має значення для розподілу ЛР в організмі та вибіркової дії. Як правило, колоїдні частинки розміром 1—2 мкм локалізуються в печінці. Основним місцем накопичення АФІ після внутрішньовенного введення колоїдних частинок є легені, в яких відбувається затримання частинок розміром 7 мкм і більше. Отже, регулюючи розмір колоїдних частинок, можна досягти вибіркової дії лікарських речовин.

Збереження нативних властивостей, захист від несприятливої дії навколишнього середовища, вибірковість і пролонгування дії ЛР часто досягаються за допомогою іммобілізації.

Імобілізація — фіксація низькомолекулярних лігандів, клітинної органели або клітин на певному носії. Серед методів імобілізації — *метод поперечних зшивань (cross-linking) з утворенням ковалентних зв'язків; уміщення в полімерний матеріал* (наприклад, у гель); *адсорбція на пористому носії* тощо.

В імобілізованих препаратах ЛР фізично або хімічно пов'язана з матрицею. Із синтетичних полімерів, які використовують як матриці, найбільш широке застосування знайшли полімери спирту вінілового, кислот акрилових, вінілпіролідону. На основі цих полімерів синтезовані кополімери, в яких як мономері використані вініламін, вініламідобурштинова кислота, малеїновий ангідрид, кротоновий ангідрид, кротонова кислота тощо. При цьому кополімери повинні мати строго певну молекулярну масу і не містити залишкових мономерів, що характеризуються високою токсичністю. Вони також повинні мати вузький молекулярно-масовий розподіл і високий ступінь композиційної однорідності, оскільки розподіл функціональних груп, що беруть участь в утворенні зв'язків при імобілізації, має бути рівномірним.

В Україні і за кордоном проводяться інтенсивні дослідження, спрямовані на створення імобілізованих ферментних препаратів. Для лікування гіпертонічної хвороби, інфаркту міокарда і захворювань периферичних судин пропонується використовувати імобілізований калікреїн, а в терапії тромбозів з успіхом застосовуються імобілізовані трипсин, хімотрипсин, плазмін, фібринолізин, урокіназа, стрептокіназа. Імобілізовані ферменти зберігають свою активність у десятки й сотні разів довше, при цьому їх терапевтична доза знижується в сотні разів. Імобілізація дозволяє зменшити дози і частоту введення ЛР, захищає тканини від їх подразливої дії. Зараз у лікувальній практиці використовують імобілізовані препарати ферментів, гормонів, амінокислот, полі- і моносахаридів, нуклеїнових кислот і основ, нуклеозидів, антибіотиків, стероїдів.

Терапевтичні системи для доставки нуклеїнових кислот. Генна терапія припускає кілька різних підходів. Спрямована доставка в клітини ДНК або РНК може підсилювати синтез білків або спричиняти синтез білків, які раніше не вироблялися в цих клітинах. Такий тип використовується при лікуванні різних імунодефіцитних станів, хронічних захворювань, при трансплантації органів і тканин. І навпаки, інгібування або повне блокування передачі генної інформації може привести до зменшення або повного припинення синтезу певного білка.

Найцікавіший приклад другого типу генної терапії — використання «олігонуклеотидів-антикодерів» (ОНА) для блокування або обмеження трансляції мРНК у специфічні білки. Перевага ОНА-терапії полягає в надзвичайно високій селективності блокування певних ділянок, значній ефективності і практично повній відсутності побічних ефектів. Проте при використанні систем ОНА *in vivo* виникають певні проблеми: швидке руй-

нування системи в біологічних рідинах і клітинах ендо- та екзонуклеотидами; слабка проникність при дифузії крізь клітинні мембрани. Ці проблеми можуть бути розв'язані за допомогою систем спрямованого транспорту і хімічною модифікацією олігонуклеотидів.

Так, для збільшення клітинної проникності та опірності нуклеотидам використовують хімічно модифіковані олігонуклеотиди, нуклеотиди, пов'язані з вірусами, синтетичні кур'єри, ліпосоми або наночастинки. Такі методи можуть бути застосовані як самостійно, так і в комбінації. Найбільшу транспортну здатність мають системи доставки ЛР, які можуть забезпечити доставку ДНК у внутрішньоклітинну органелу: ядро і мітохондрії.

Вірусні генетичні системи доставки. Віруси здатні проникати і вивільняти свої гени в клітини-господарі. Ця властивість може бути використана при доставці терапевтичних генів. Така система доставки генів називається «**вектором**». Зазвичай з генома вірусу видаляються гени, які відповідають за захворювання, і замінюються терапевтичними генами. Коли вектор проникає в цільову клітину, генетичний матеріал вивільняється в клітину.

Для векторної терапії використовують різні віруси. Ретровіруси здатні створювати копії ДНК або РНК генома, які можуть інтегруватися в хромосоми клітин-господарів і викликати захворювання. Вірус людського імунodefіциту (ВІЧ) належить до ретровірусів. Аденовіруси створюють подвійну спіраль ДНК, вони можуть викликати респіраторні, шлунково-кишкові, очні інфекційні захворювання в людини. ОРВІ обумовлена аденовірусом.

Перші клінічні випробування векторної генної терапії почалися в 90-ті роки минулого століття. Однак досі не зареєстровано жодного надійного препарату. Тому сучасна генна терапія має експериментальний характер. Існує кілька чинників, що обмежують упровадження генної терапії:

- одноразове введення вектора не забезпечує збереження терапевтичного ефекту;
- при введенні вірусного вектора виникає імунна відповідь;
- основна вада таких систем — висока токсичність і можливість виникнення запальних процесів;
- можливе виникнення генетичних мутацій.

З наведених відомостей про лікарські форми нового покоління можна зробити висновок, що зараз, а особливо в майбутньому, створення лікарських препаратів виходить далеко за межі фармації, оскільки розробка механічних і електронно-механічних екстракорпоральних пристроїв, що імплантуються, для регульованого вивільнення ЛР вимагає залучення фахівців і підприємств електронної промисловості, а дослідження ліпосомальних і «векторних» форм — участі фахівців у галузі клітинної біології, генетики і біофізики.

16.10. ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Цьому питанню були присвячені дослідження багатьох зарубіжних і вітчизняних фахівців-технологів. Згідно з твердженнями американських дослідників, до найбільш перспективних систем для введення ЛР слід віднести: системи з регульованим вивільненням ЛР (на основі біоруйнівних полімерів, лабіринтних пристроїв, систем введення АФІ через слизові мембрани, осмотичних пристроїв, рідких систем з регульованим вивільненням); магнітні системи (імплантовані пристрої і біосумісні мікросфери); насоси, що імплантуються; системи введення ЛР через дихальні шляхи; ліпосомальні системи. Можливо, у майбутньому будуть розроблені системи, що забезпечать уведення ЛП з регульованою змінною швидкістю, а також системи, з яких вивільнення ЛР контролюватиметься ферментами.

Французькі фахівці впевнені в тому, що в майбутньому не втратять своєї актуальності дослідження, спрямовані на пошук нових активних і допоміжних речовин. Лікарські препарати міститимуть не більше 2—3 лікарських компонентів. Серед ЛФ переважаючими будуть «плаваючі» таблетки або капсули, що дозволять подовжити час перебування ЛР в організмі, а також таблетки для жування, липкі гумоподібні лікарські препарати, трансдермальні форми.

Для спрямованої доставки ЛР знайдуть широке застосування синтетичні носії: мікро- і нанокапсули, мікросфери, зокрема магнітокеровані. Буде реалізована можливість отримання мікросфер строго певного розміру (5—20 мкм). З'являться мініатюрні апарати, що дозволять уводити в організм хворого необхідну кількість ЛР у певний момент. Уже нині проводяться клінічні випробування систем (чипів), з яких вивільнення ЛР регулюється за допомогою мікрокомп'ютера.

При опитуванні японських фахівців не вдалося виявити єдиної думки про лікарські форми майбутнього. Частина експертів вважає, що навіть через 30 років 30 % лікарських засобів випускатимуться у вигляді традиційних капсул, таблеток і розчинів для ін'єкцій; на думку інших, у ХХІ столітті лікарські форми піддадуться різкій зміні. Проте, якщо врахувати, що доля нових ЛФ багато в чому залежить від лікарів, які здебільшого до нововведень ставляться з великою обережністю, то навіть системи, що забезпечують поступове вивільнення ЛР, знайдуть широке застосування лише на початку ХХІІ століття.

Тенденцією, яка найбільше вплине на розвиток фармацевтичної індустрії в середньостроковій перспективі, є розширення використання біотехнологічних розробок у створенні нових лікарських препаратів. У світі спостерігається стрімке зростання кількості біотехнологічних компаній, фокусом досліджень яких є саме галузь фармакології. Фармацевтичні

гіганти або створюють у своїх структурах відповідні підрозділи, або використовують схему аутсорсингу, передаючи власні вузькоспеціальні дослідження субпідрядникам.

На стику традиційної фармакології і біотехнології виникає нова галузь — фармакогеноміка. Її мета — створення персоналізованих лікарських препаратів, «найбільш ефективних ліків для цього пацієнта зараз».

Таким чином, при створенні лікарських форм і систем буде збережена тенденція строго індивідуального режиму дозування ЛР при високій вибірковості дії на патологічно змінену ділянку організму. При цьому зростає роль наукових досліджень у розробці технології ЛП, а також роль науково обґрунтованих методів вибору допоміжних речовин, присутність яких у лікарських формах забезпечить максимальне виявлення фармакологічної дії АФІ. У всьому світі проводяться дослідження з розробки ліків з контрольованим вивільненням і спрямованою доставкою лікарських речовин. У вік науково-технічного прогресу не лише широкий асортимент лікарських речовин, а й різноманіття лікарських форм дозволить з успіхом лікувати пацієнтів з різними захворюваннями.

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Алкоголеметрія. Рекуперація та ректифікація етанолу : навч. посіб. / Є. В. Гладух, Д. П. Солдатов, І. В. Сайко [та ін.]. — Х. : НФаУ, 2014. — 116 с.
2. Бакеев, М. И. Основы теории гидратации и растворения солей / М. И. Бакеев. — Алма-Ата : Наука, 1990. — 192 с.
3. Биофармация : учеб. для фармацевт. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец [и др.] ; под ред. А. И. Тихонова. — Х. : Изд-во НФаУ ; Золотые страницы, 2003. — 240 с.
4. Божков, А. И. Биотехнология. Фундаментальные и промышленные аспекты : учеб. для студентов вузов / А. И. Божков. — Х. : Федорко, 2008. — 363 с.
5. Воробьев, С. И. Перфторан — плазмозаменитель с газотранспортной функцией / С. И. Воробьев. — М., 1997. — 48 с.
6. Глазные лекарственные препараты. Медико-биологические и фармацевтические аспекты : пособие / Е. Л. Халеева, И. М. Перцев, С. А. Тихонова, А. Ф. Пиминов. — Х. : НФаУ, 2006. — 116 с.
7. Гончарук, Т. «Фальсификаты» и «субстандарты» — две стороны одной монеты / Т. Гончарук // Провизор. — 2010. — № 7. — С. 3.
8. Государственная фармакопея РФ. — XIII изд. — М. : Науч. центр экспертизы средств мед. применения. — Т. 1. — 2015. — 1470 с. ; Т. 2. — 2015. — 1040 с. ; ; Т. 3. — 2015. — 1294 с.
9. Губин, М. М. Сравнительный анализ лекарственных форм : спрей и аэрозоль. Конструктивные и технологические особенности, преимущества и недостатки / М. М. Губин, Г. В. Азметова // Спреи ВИПС-МЕД. — 2009. — Вып. 1. — С. 26—39.
10. Гуменюк, Н. И. Инфузионная терапия : теория и практика / Н. И. Гуменюк, С. И. Киркилевский. — К. : Книга плюс, 2004. — 208 с.
11. Державна фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
12. Допоміжні речовини в технології ліків. Вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закладів / І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук [та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. — Х. : Золоті сторінки, 2010. — 600 с.
13. ДСТУ 2887—94. Пакування та маркування. Терміни і визначення.
14. ДСТУ ISO 9000—2001. Системи управління якістю. Основні положення та словник.

15. ДСТУ ISO 9004—2001. Системи управління якістю. Настанови щодо поліпшення діяльності.
16. Екстракція рослинної сировини : навч. посібник / Ю. І. Сидоров, І. І. Губицька, Р. Т. Конечна, В. П. Новіков. — Львів : Вид-во Нац. ун-ту «Львівська політехніка», 2008. — 336 с.
17. Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів : українсько-латинсько-російсько-англійський / І. М. Перцев, Є. І. Світлична, О. А. Рубан [та ін.] ; за ред. проф. В. П. Черниха. — Вінниця : Нова книга, 2014. — 824 с.
18. Закон України «Про лікарські засоби» // Фармаколог. вісн. — 1996. — № 3. — С. 2—9.
19. Иммуобилизированные ферменты / под ред. И. О. Березина, К. Мартиника. — М., 2001.
20. Каталог технологического оборудования химико-фармацевтической промышленности : учеб. пособие для студентов вузов / В. И. Чуешов, А. А. Сичкар, Е. В. Гладух [и др.]. — Винница : Нова Книга, 2010. — 272 с.
21. Класифікатор лікарських форм // Вісн. фармакології та фармації. — 2002. — № 5—8.
22. Комаров, Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. — М. : Триада-Х, 2000. — 488 с.
23. Компендиум 2017 — лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. — К. : МОРИОН, 2017. — 2560 с.
24. Краснюк, И. Н. Фармацевтическая технология : технология лекарственных форм / И. Н. Краснюк, Г.В. Михайлова, Т.В. Денисова, В.И. Складенко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 656 с.
25. Кривошеев, С. А. Аппликационные лекарственные формы. Пластыри : учеб. пособие / С. А. Кривошеев, И. А. Девяткина, Н. Б. Демина ; под ред. В. А. Быкова. — М. : МАКС Пресс, 2005. — 104 с.
26. Левачкова, Ю. В. Біофармацевтичні аспекти створення вагінальних ЛФ / Ю. В. Левачкова // Фармацевт. часопис. — 2009. — № 3. — С. 49—52.
27. Левашова, И. Г. Надлежащие практики в фармации : учеб. / И. Г. Левашова, А. Н. Мурашко, Ю. В. Подпужников. — К. : МОРИОН, 2006. — 256 с.
28. Леонова, М. В. Экстракционные методы изготовления лекарственных средств из растительного сырья : учеб.-метод. пособие / М. В. Леонова, Ю. Н. Климочкин. — Самара : Самар. гос. техн. ун-т, 2012. — 118 с.
29. Лосенкова, С. О. Трансдермальные терапевтические системы / С. О. Лосенкова // Эксперим. и клин. фармакология. — 2008. — № 6. — С. 54—57.

30. *Ляпунов, Н. А.* Технологические и биофармацевтические основы создания пенных препаратов в аэрозольной упаковке антибактериального и противовоспалительного действия : автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук / Н. А. Ляпунов. — Х., 1989. — 48 с.
31. *Марченко, Л. Г.* Технология получения суппозиторий / Л. Г. Марченко, А. В. Русак, Н. Е. Смехова // Фармацевт. технологии и упаковка. — 2008. — № 2. — С. 49—60.
32. Медицинское и фармацевтическое товароведение : практикум / под ред. В. Г. Демьяненко. — Ч. 2. — Х., 2009. — 310 с.
33. *Минина, С. А.* Химия и технология фитопрепаратов : учеб. пособие / С. А. Минина, И. Е. Каухова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 560 с.
34. Многодозовые контейнеры для назальных и офтальмологических лекарственных средств : будущее без консервантов // Фармацевт. отрасль. — 2014. — № 4 (45). — С. 74—79.
35. *Мнушко, З. И.* Фальсифицированные лекарственные средства : классификация, причины распространения, меры борьбы / З. И. Мнушко, Л. В. Бондарева, И. В. Пестун [и др.] // Провизор. — 2008. — № 17. — С. 6—8.
36. *Молчанов, Г. И.* Интенсивная обработка лекарственного сырья / Г. И. Молчанов. — М. : Медицина, 1981. — 208 с.
37. Настанова 42-01:2003. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація. — К. : МОЗ України, 2003.
38. Настанова 42-3.4:2004. Настанова з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів. — К. : МОЗ України, 2004. — 27 с.
39. Настанова 42-3.5:2004. Лікарські засоби. Валідація процесів. — К. : МОЗ України, 2004.
40. Настанова 42-3.6:2004. Допоміжні речовини. — К. : МОЗ України, 2004. — 11 с.
41. Настанова 42-7.1:2005. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності. — К. : МОРІОН, 2005. — 20 с.
42. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. — К. : МОЗ України, 2011.
43. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К. : МОЗ України, 2016.
44. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011. Лікарські засоби. Досьє виробничої ділянки. — К. : МОЗ України, 2011.
45. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості. — К. : МОЗ України, 2011.

46. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. Лікарські засоби. Належна практика зберігання. — К. : МОЗ України, 2011.
47. Нормативна документація у виробництві лікарських засобів : навч. посібник / Є. В. Гладух, О. О. Ляпунова, І. В. Сайко [та ін.]. — Х. : НФаУ, 2012. — 129 с.
48. Оболенцева, Г. В. Классификация лекарственных форм, их значение в медицине. Лекарственные формы нового поколения. Биофармацевтические аспекты / Г. В. Оболенцева, И. В. Чайка, Е. А. Васильченко // Технология и стандартизация лекарств. — Х., 1996. — С. 286—316.
49. Оборудование для переработки сыпучих материалов : учеб. пособие / В. Я. Борщев, Ю. И. Гусев, М. А. Промтов, А. С. Тимонин. — М. : Машиностроение-1, 2006. — 208 с.
50. Основы проектирования производств в химико-фармацевтической и биотехнологической промышленности : учеб. для студентов вузов / В. И. Чуешов, Л. А. Мандрыка, А. А. Сичкарь [и др.]. — Х. : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2004. — 460 с.
51. Пальтиель, Л. Р. Физическая химия. Поверхностные явления и дисперсные системы : учеб. пособие / Л. Р. Пальтиель, Г. С. Зенин, Н. Ф. Волюнец. — СПб. : СЗТУ, 2004. — 68 с.
52. Пектин-зеиновые микросферы как носители лекарственных средств / З. К. Мухидинов, Г. Ф. Касимова, Д. Т. Бобокалонов [и др.] // Хим.-фармацевт. журн. — 2010. — № 10. — С. 35—39.
53. Поверхностно-активные вещества и композиции : справ. / под. ред. М. Ю. Плетнева. — М. : ООО «Фирма Клавель», 2002. — 768 с.
54. Подпружников Ю.В. Система качества и надлежащие практики в фармации : Учеб. пособие / Ю.В. Подпружников, А.С. Немченко, Л.Н. Андриюкова, Н.И. Гуменюк. — К. : ТОВ СІК ГРУП УКРАЇНА, 2017. — 652 с.
55. Пономарев, В. Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В. Д. Пономарев. — М. : Медицина, 1976.
56. Сидоров, Ю. І. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості : підруч. для студентів / Ю. І. Сидоров, В. І. Чуєшов, В. П. Новиков. — Вінниця : Нова Книга, 2009. — 816 с.
57. Современные технологии для производства инфузионных растворов в мягких контейнерах из полиолефинов // Фармацевт. технологии и упаковка. — 2006. — № 2.
58. Соколова, Л. В. Дослідження режимів сублімаційного сушіння рослинних соків / Л. В. Соколова // Фармацевт. часопис. — 2013. — № 1. — С. 69—73.
59. Солодовник, В. Б. Микрокапсулирование / В. Б. Солодовник. — М. : Химия, 1980. — 216 с.

60. Стандартизація фармацевтичної продукції. — К. : МОЗ України, 2012. — 728 с.
61. Сур, С. В. Система борьбы с фальсифицированными лекарственными средствами / С. В. Сур // Провизор. — 2010. — № 13/14.
62. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів / Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. І. Гордієнко, Т. А. Грошовий / Фармацевт. часопис. — 2014. — № 3. — С. 105—112.
63. Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. — Х. : ООО «РИРЕГ». — Т. 1. — 1996. — 784 с. ; Т. 2. — 2000. — 784 с.
64. Технология лекарств промышленного производства : учеб. для студентов высш. завед. : пер. с укр. : в 2 ч. / В. И. Чуешов, Е. В. Гладух, И. В. Сайко [и др.]. — Винница : Нова Книга, 2014. — Ч. 1. — 696 с. ; Ч. 2. — 664 с.
65. Технология получения и применения полифункциональных магнитоуправляемых суперпарамагнитных препаратов / Н. А. Брусенцов, Ф. С. Байбуртский, В. В. Тарасов [и др.] // Хим.-фармацевт. журн. — 2002. — № 4. — С. 32—40.
66. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. і фармацевт. ф-тів вищ. мед. навч. закладів III—IV рівнів акредитації / В. І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова [та ін.] ; за ред. В. І. Чуєшова. — Х. : Вид-во НФаУ ; Золоті сторінки, 2003. — 720 с.
67. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закладів : в 2 ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко [та ін.]. — 2-е вид., перероб. і допов. — Х. : НФаУ ; Оригінал, 2012. — Ч. 1. — 694 с. ; 2013. — Ч. 2. — 638 с.
68. Технологія ліків промислового виробництва [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://promfarm.kh.ua/self-training/online-textbook>
69. Трыкова, Т. А. Товароведение упаковочных материалов и тары / Т. А. Трыкова. — М. : Дашков и Ко, 2008. — 146 с.
70. Фармацевтическая отрасль. Промышленное обозрение. — 2009 — 2018.
71. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. — 2-ге вид., перероб. і допов. — К. : МОРІОН, 2016. — 1952 с.
72. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / за ред. проф. І. М. Перцева. — Вінниця : Нова Книга, 2007. — 728 с.
73. Фролов, Ю. Г. Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы / Ю. Г. Фролов. — М. : Альянс, 2004.

74. Хонда, К. Искусственная кровь : от Флюозола-ДА до искусственных эритроцитов. Т. 1. / К. Хонда, А. Усуба, А. Миязава [и др.] // Биосовместимость. — 1993. — С. 81—94.
75. Чугунов, А. Доставка лекарств через кожу : обзор современных и будущих подходов / А. Чугунов // Косметика и медицина. — 2008. — № 2. — С. 72—78.
76. Швеи, В. И. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии (продолжение) / В. И. Швеи, Ю. М. Краснопольский // Провизор. — 2008. — № 3. — С. 18—24 ; № 6. — С. 34—37.
77. Шиков, А. Н. Растительные масла и масляные экстракты : технология, стандартизация, свойства / А. Н. Шиков, В. Г. Макаров, В. Е. Рыженков. — М. : Рус. врач, 2004. — 264 с.
78. Ярных, Т. Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ / Т. Г. Ярных, Е. В. Толочко, В. Н. Чушенко // Хим.-фармацевт. журн. — 2010. — № 10. — С. 21—26.
79. All about hard gelatine capsules. — Basel : Capsugel, 1994. — 47 p.
80. Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity // J. Aerosol Med. — 2001. — P. 309—315.
81. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology — 3-nd ed. — New-York, Informa Healthcare USA, 2007. — Vol. 1. — 5536 p.
82. European Pharmacopeia. — 9-th ed. — Strasbourg : Council of Europe, 2017. — 3500 p.
83. Knoch M. Jet nebulizer design and function / M. Knoch, E. Sommer // Eur.Respir.Rev. — 2000. — N 10. — P. 183—186.
84. Mouth Dissolving Tablets I : An Overview of Formulation Technology / D. Shukla, S. Chakraborty, S. Singh, Br. Mishra // Sci Pharm. — 2009. — Vol. 76. — P. 309—326.
85. Shivanand, P. Osmotic Pump Drug Delivery Devices : From Implant to Sandwiched Oral Therapeutic System / P. Shivanand, V. Devmurari // International Journal of PharmTech Research. — Vol. 2, No. 1. — 2010. — P. 693—699.
86. ООО «ХолоГрэйт» [Электронный ресурс] : [Веб-сайт]. — Електронні дані. — СПб. : ХолоГрэйт, 2013—2016. — Режим доступу: <http://www.holograte.com/rus/pharmo.htm> (дата звернення 17.06.2014) — Назва з екрана.
87. Власова, И. ВОЗ возглавил коалицию по борьбе с фальсификатами ЛС [Электронный ресурс] / И. Власова // Фармацевт. вестник. — Електронні дані. — [М. : ООО «Бионика Медиа», 2016]. — Режим досту-

- пу : <http://www.pharmvestnik.ru/text/2142.html> (дата звернення 17.06.2014) — Назва з екрана.
88. Компания Шарк АйДи Интеграция [Електронний ресурс] : [Веб-сайт]. — Електронні дані. — Москва : Компания Шарк АйДи Интеграция, 2016. — Режим доступу : <http://www.shark.ru/tech/rfid/> (дата звернення 17.06.2014) — Назва з екрана.
89. Colorcon Limited. [Electronic resource] : [Web Site]. — Electronic data. — Dartford: Colorcon, 1996—2015. — Mode of access: World Wide Web: colorcon.com (viewed on June 12, 2014) — Title from the screen.
90. ERWEKA GmbH. [Electronic resource] : [Web Site]. — Electronic data. — Heusenstamm: ERWEKA, 2016. — Mode of access: World Wide Web: erweka.com (viewed on June 14, 2015) — Title from the screen.
91. Компания Faberlic [Електронний ресурс] : [Веб-сайт]. — Електронні дані. — СПб. Faberlic, 2016. — Режим доступу: www.faberlic-spb.ru/article/34-publication/48-blue-blood (дата звернення 14.05.2013) — Назва з екрана.
92. GEA Group. [Electronic resource] : [Web Site]. — Electronic data. — Dusseldorf : GEA Group, 2016. — Mode of access: World Wide Web: geaps.com (viewed on June 14, 2015) — Title from the screen.
93. Glatt GmbH. [Electronic resource] : [Web Site]. — Electronic data. — Binszen : Glatt GmbH, 2004—2016. — Mode of access: World Wide Web: glatt.com (viewed on June 14, 2015) — Title from the screen.
94. I. M. A. Industria Macchine Automatiche S. p. A. [Electronic resource] : [Web Site]. — Electronic data. — Bologna : I. M. A. Industria Macchine Automatiche S. p. A., 2016. — Mode of access : World Wide Web: ima.it (viewed on June 14, 2015) — Title from the screen.
95. Charles Ross & Son Company. [Electronic resource] : [Web Site]. — Electronic data. — New York : Charles Ross & Son Company, 2015. — Mode of access: World Wide Web: mixers.com (viewed on June 10, 2015) — Title from the screen.
96. Pharmainfo.net. [Electronic resource] : [Web Site]. — Electronic data. — United States : Pharmainfo.net, 2016. — Mode of access : World Wide Web: pharmainfo.net/reviews/medicated-chewing-gum-new-reformulation-technique (viewed on May 12, 2012) — Title from the screen.
97. Evonik Nutrition & Care GmbH. [Electronic resource] : [Web Site]. — Electronic data. — Essen : Evonik Nutrition & Care GmbH, 2016. — Mode of access: World Wide Web: pharma-polymers.com/pharmapolymers/en (viewed on May 15, 2014) — Title from the screen.
98. Pharma Test Group. [Electronic resource] : [Web Site]. — Electronic data. — Hainburg : Pharma Test Group, 2016. — Mode of access : World

Wide Web: pharma-test.de (viewed on May 15, 2015) — Title from the screen.

99. ООО «САРТОКАРАТ» [Електронний ресурс] : [Веб-сайт]. — Електронні дані. — Київ : ООО «САРТОКАРАТ», 2013. — Режим доступу: www.sartorius.com.ua (дата звернення 14.06.2013) — Назва з екрана.
100. Robert Bosch GmbH [Electronic resource] : [Web Site]. — Electronic data. — Stuttgart : Robert Bosch GmbH, 2016. — Mode of access : World Wide Web: boschpackaging.com/en/pa/products/pharma-biopharma-and-fine-chemicals/pharma-biopharma-fine-chemicals-1675.html (viewed on May 15, 2015) — Title from the screen.
101. ООО «ВІТЕК ГРУП» [Електронний ресурс] : [Веб-сайт]. — Електронні дані. — Одеса. Вітек, 2004-2018. — Режим доступу: www.witec.com.ua (дата звернення 02.07.2018) — Назва з екрана.
102. Fuji Chemical Industries [Електронний ресурс] : [Веб-сайт]. — Електронні дані. — Fuji Chemical Industries Co. Ltd, 2009-2018. — Режим доступу: www.neusilin.com (дата звернення 02.07.2018) — Назва з екрана.
103. Beneo GmbH [Електронний ресурс] : [Веб-сайт]. — Електронні дані. — Mannheim : Beneo, 2018. — Режим доступу: www.beneo.com (дата звернення 02.07.2018) — Назва з екрана.

Навчальне видання

Серія «Національний підручник»

ГЛАДУХ Євгеній Володимирович
РУБАН Олена Анатоліївна
САЙКО Ірина Володимирівна
ЧУЄШОВ Владислав Іванович
ЛЯПУНОВА Оксана Олексіївна
СІЧКАР Антоніна Анатоліївна
КРУТСЬКИХ Тетяна Василівна
КУХТЕНКО Олександр Сергійович
ГРУБНИК Ігор Михайлович
БЕЗРУКАВИЙ Євген Андрійович

ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

БАЗОВИЙ ПІДРУЧНИК

для студентів вищого фармацевтичного навчального закладу
(фармацевтичних факультетів) IV рівня акредитації

Видання друге, виправлене та доповнене

За редакцією професора Є.В. Гладуха та професора В.І. Чуєшова

Редактор Людмила Цвєткова
Художній редактор Катерина Краснощоких
Технічний редактор Олена Аккурт
Коректор Володимир Піча

Підписано до друку 14.06.2018 р.
Формат 60х84/16. Папір друк. №2. Гарнітура Times New Roman
Умовн. друк. арк. 20,25.
Тираж 400 прим.
Замовлення 14-06-18

Видавець ФОП Піча С.В.
а/с 5026, м. Львів-53, 79053, Україна
e-mail: novsv2016@ukr.net

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції: серія
ДК № 5069 від 22.03.2016 року, видане Державним комітетом інформаційної
політики, телебачення та радіомовлення України