

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет _____ Фармацевтичний _____
(назва факультету)
Кафедра _____ Фармацевтичної хімії та технології ліків _____
(назва кафедри)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
_____ Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ
«01» вересня 2024р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА
ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Факультет, курс _____ Фармацевтичний, курс V _____
Навчальна дисципліна _____ Технологія ліків _____
(назва навчальної дисципліни)

Затверджено:

Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "28" серпня 2024 р.

Завідувач кафедри



(підпис)

Володимир ГЕЛЬМБОЛЬДТ

(Ім'я, прізвище)

Розробники:

доц. Фізор Н.С.

Лекція № 1

Тема: Екстракційні препарати. Стадії екстрагування. Вимоги до екстрагентів. Методи екстрагування.. Настойки. Екстракти-концентрати.– 2 год.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефективність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними. Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільовою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індивідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я.

Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: Дисципліна передбачає на основі загальних знань і принципів, закономірностей технології заводського виробництва сформувані у студентів знання про: теоретичні основи, набуття професійних умінь і навичок приготування лікарських форм, поетапний контроль, стандартизацію, вдосконалення дозування. форм і технологій. умови зберігання і вид упаковки на стабільність лікарських форм, вивчення обладнання, в тому числі нового, апаратів і автоматичних ліній, сучасних вимог до виробництва лікарських форм, чистоти сировини, виробничих приміщень і персоналу. Познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», розглянемо особливості екстрагування рослинної сировини з

клітинною структурою, стадії процесу екстрагування, вимоги до екстрагентів, різні способи екстрагування.

Основні поняття:

Інфрачервоне сушіння - дає можливість здійснювати процес у великих об'ємах з високою швид- кістю (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.

Молекулярна дифузія — це процес перенесення розподілюваної речовини (БАР) за рахунок хаотичного руху самих молекул у нерухомому середовищі.

Екстрагент - 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.

Електроплазмоліз — обробка сировини електричним стру- мом низької і високої частоти.

Ректифікація (від лат. *rectification* — виправлення, очищення) — процес розділення суміші рідин, що взаємно змішуються і мають близьку температуру кипіння, на індивідуальні компоненти та їх очищення.

План і організаційна структура лекції:

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розпо діл часу.
1	2	3	4	5
I	<i>Підготовчий етап</i> Визначення навчальних цілей.	I	Лекція комбінова	1%
1. 2.	Забезпечення позитивної мотивації.	II		2%
II	<i>Основний етап</i> Викладення лекційного матеріалу. План:	III		
3.	1.Екстракційні препарати 2.Теоретичні основи екстрагування.			

	3.Особливості екстрагування рослинної сировини з клітинною структурою. 4.Стадії процесу екстрагування. 5.Вимоги до екстрагентів 6.Екстрагування зрідженими газами. 7.Рекуперація екстрагентів з відпрацьованої сировини. 8.Ректифікація . <i>Заключний етап</i>		Слайди	90%
III	4. Резюме лекції, загальні висновки. Відповіді лектора на можливі запитання.			2%
5.	Завдання для самопідготовки студента.		Список літератури, питання, завдання.	3% 2%

Структурно-логічна схема змісту лекції.

1. Екстракційні препарати

2. Теоретичні основи екстрагування.

3. Особливості екстрагування рослинної сировини з клітинною Структурою.

3.1 Інфрачервоне сушіння

3.2 Акустичне сушіння.

3.3 Молекулярна дифузія.

3.4 Конвективна дифузія.

4. Стадії процесу екстрагування.

4.1 Екстрагування із застосуванням імпульсного магнітного поля.

4.2 Екстрагування електроімпульсною дією.

4.3 Екстрагування з використанням електроплазмолізу.

5. Вимоги до екстрагентів

6. Екстрагування зрідженими газами.

7. Рекуперація екстрагентів з відпрацьованої сировини.

8. Ректифікація (від лат. *rectification* — виправлення, очищення) .

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Екстракційні препарати

Про використання лікарських рослин як цілющих засобів відомо з гли- бокої 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 тварин- ного походження, які одержували за допомогою вина, олій та жирів. З початку ХІХ 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 спе- цифічну групу лікарських засобів, оскільки вони не є хімічно індивідуаль- ними 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, по- слаблюючи або видозмінюючи дію основних речовин.

Наприкінці ХІХ століття з'явилися нові фітопрепарати, названі новогале- леновими, 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 використо- вувати 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 пе- ребувають 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, максимальна

очищені препарати та індивідуальні речовини). ЛРС представлена різними частинами рослин: це трава, листя, корені й кореневища, квітки, суцвіття, плоди, насіння, кора і т. ін. Основу 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 рослина на 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.

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.

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 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 висунування**. 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 втрати 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*. С 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 дифузиею.

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:

$$D = \frac{RT}{N_0} \frac{1}{6\pi\eta r}$$

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, 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

□. 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 екстрагенту 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.

Стадії процесу екстрагування

Процес екстрагування висушеної рослинної сировини починається з проникнення екстрагенту в матеріал, змочування речовин, що знаходяться всередині клітин, потім їх розчинення і десорбції, далі дифузіїю крізь отвори клітинної оболонки, а закінчується масопереносом речовин від по- верхні матеріалу до розчину.

Проникнення екстрагенту всередину рослинного матеріалу відбувається по макро- і мікротріщинах, по міжклітинних ходах, отворах, численних капілярах, заповнюючи клітини та інші порожнечі в сировині. Таке про- никнення екстрагенту має назву ендосмос, тобто рух крізь пористу перегородку. Оболонки клітин мають дифільні властивості, з переважанням гідрофільності. Процес проникнення екстрагенту в клітину визначається мірою гідрофільності матеріалу, природою екстрагенту, чисельністю і розміром отворів у клітинній стінці. Чим більша спорідненість екстрагент- та з матеріалом, тим швидше він змочує стінки капілярів, проникаючи в сировину, — до врівноваження сил капілярного підйому і сили тяжіння гідростатичного стовпа рідини (екстрагенту) в капілярі. Проникненню екстрагенту в капіляри заважає повітря, що знаходиться в них. Для інтен- сифікації процесу використовують попереднє вакуумування сировини, подачу екстрагенту під підвищеним тиском або заміну повітря в порах на легкорозчинний газ.

Процес змочування речовин тісно пов'язаний з проникненням екстрагенту 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 перене- сення 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 характерною стикою самої мембрани. Після виносу речовин з клітини їх дифузія фактично стає молекулярною дифузійною, 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, $\text{м}^2/\text{с}$; F — поверхня розділення фаз, м^2 ; ΔC — різниця концентрації речовини, $\text{кг}/\text{м}^3$; τ — час дифузії,

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, здрибнення 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.

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 спричинити 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 (C_2H_5OH) — 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, го-рючий, 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, олій 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, токофероли, 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 (CO₂). 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 CO₂ 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 гази мають високу екстрагувальну 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 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 рослину сировину. У магнітоімпульсному екстракторі під дією і з частотою зміни електромагнітного поля коливається рухлива електропровідна мембрана, яка передає імпульсний рух екстрагентіві. 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).

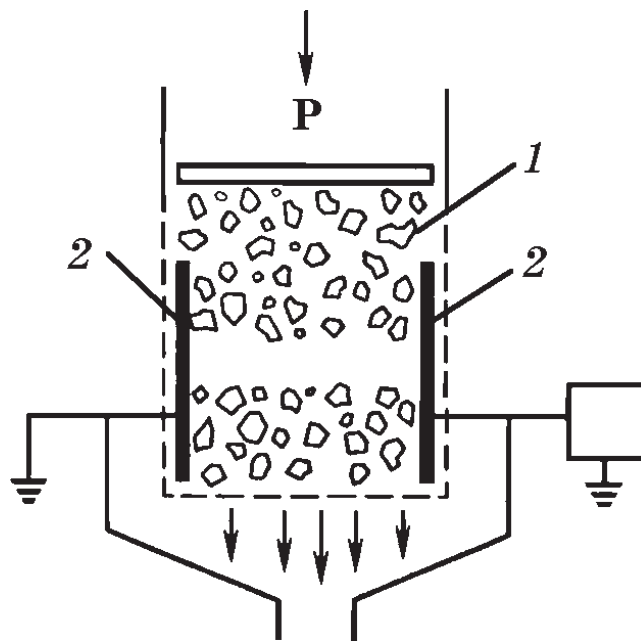


Схема імпульсного електроплазмолізатора

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 мікро-вибух, 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 білковоліпідні 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 неіржавіючої 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, густина на

катоді — $0,6 \text{ A/m}^2$, напруженість — $0,8 \text{ В/см}$. При безперервному надходженні екстрагента на одержання продукту витрачається вдвічі менше часу порівняно з іншими методами екстрагування. Вихід БАР у цьому випадку зростає майже на 20 %.

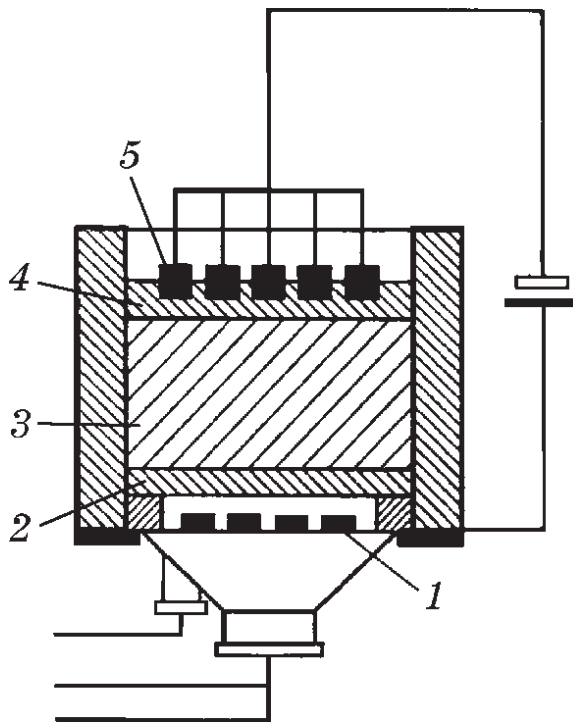


Схема пристрою з використанням електродіалізу. Цікавим способом інтенсифікації масообміну є **псевдозрідження екстракційної системи**, що виникає під час зниження тиску в екстракційному об'єкті за рахунок кипіння екстрагента при нижчих температурах. У процесі кипіння парові бульки, утворюючись і рухаючись 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 дію 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, дегідратація і дисоціація білкових молекул, пігментація, які безповоротно змінюють властивості речовин, що містяться в сировині. Кріогенна переробка 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 °С 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 °С, 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.

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 хладонами 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.

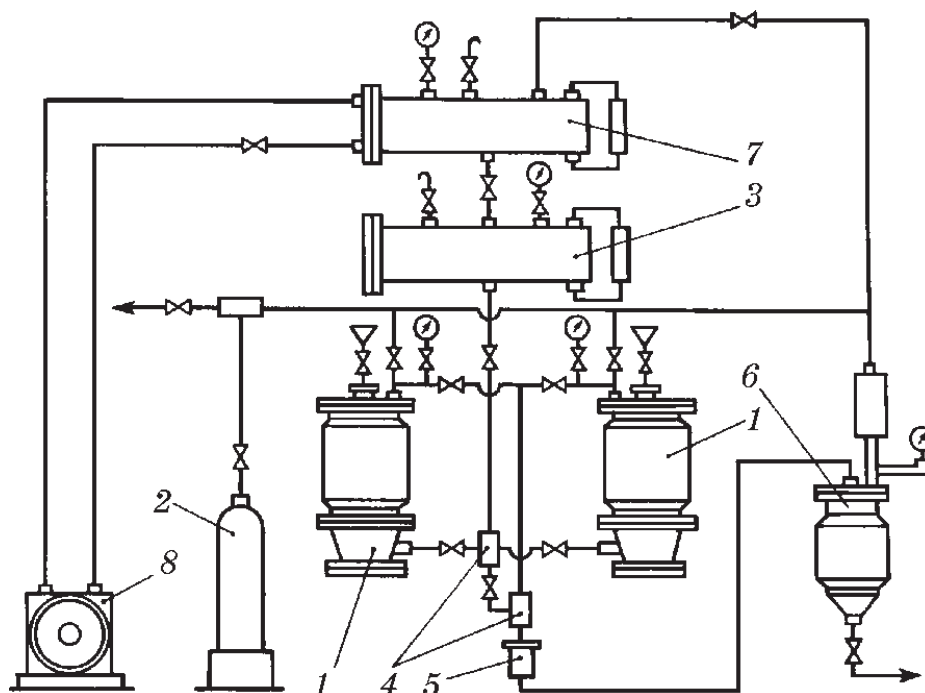


Схема установки екстракції БАР хладонами

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, ал- калоїди, 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 кор- зини, 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 че- рез 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 дистилля- тор, з нього пари йдуть знов у конденсатор, а екстракт періодично відби- рають через нижній вентиль. Відпрацьована рослинна сировина після екс- тракції переміщається до камери, де відбувається випарювання зі шроту залишків зрідженого CO₂ 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 вико- ристовують батарею перколяторів, послідовно з'єднаних між собою. Екс- трагування починається з подрібнення сировини до найдрібнішого або дрібного порошку. Сухий рослинний матеріал завантажується в екстрак- тори, герметизується, створюється тиск газоподібного CO₂ до 6,0— 7,0 МПа, потім зверху подається рідкий карбон діоксид у три- шестикратному 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 CO₂ трубопроводом нагнітається в конденсатор, де знов перетворюється на рідину і потім подається на ма- теріал. 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 CO₂-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 (DASFAP — 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.

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 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.

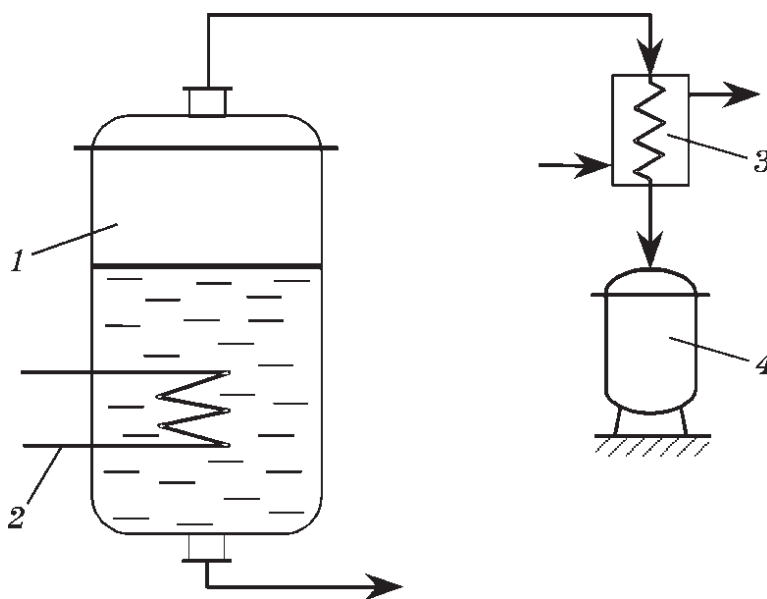


Схема установки простої перегонки

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 прогривається. 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.

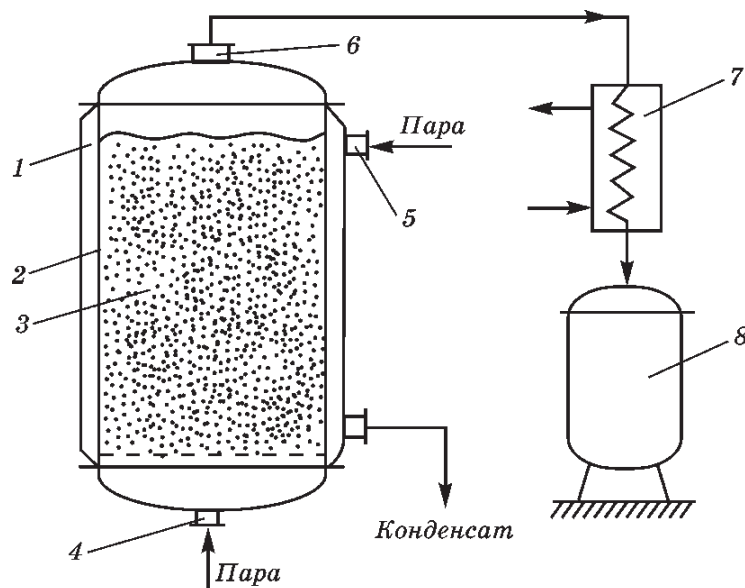


Рис. 7 Схема рекуперації екстрагенту зі шроту методом перегонки з водяною парою

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 екстрагенту для сировини того ж найменування, оскільки ароматичні сполуки сировини переганяються разом з етанолом. Рекупера- ти 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. Головною їх функцією — забезпечення найбільшого контактування пари низькокиплячого компонента, що піднімається знизу, з рідкою фазою, що стікає зверху.

Відгін подають у перегінний куб, що обігривається «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 %.

**Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції:
питання, ситуаційні задачі тощо:**

Питання:

1. Які особливості екстрагування рослинної сировини з клітинною структурою ?
2. Що таке процес інфрачервоного сушіння.
3. Яка основа акустичного сушіння?
4. В чому складається процес молекулярної дифузії.
5. Якою може бути конвективна дифузія?
6. Які існують стадії процесу екстрагування ?
7. На чому ґрунтується спосіб екстрагування із застосуванням імпульсного магнітного поля ?
8. Який механізм використовують при екстрагуванні електроімпульсною дією?
9. Що таке екстрагування з використанням електроплазмолізу ?
10. Яку можливість дає технологія екстрагування сировини із застосуванням криогенних технологій?
11. З чого складається спосіб екстрагування зрідженими газами?
12. Що таке процес рекуперації екстрагентів з відпрацьованої сировини.
13. Для чого застосовують процес ректифікації?

Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. Які особливості процесу інфрачервоного сушіння?
2. В чому складається процес екстрагування?
3. Які особливості способу екстрагування зрідженими газами?
4. Як пояснити процес рекуперації екстрагентів з відпрацьованої сировини?

Методи екстрагування (мацерація, ремацерація, перколяція, протечіне екстрагування, циркуляційне екстрагування.). Екстрагування зрідженими газами.-

Мета: познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику методам екстрагування та описати сучасний стан фармацевтичної промисловості.

Основні поняття:

Мацерація -метод мацерації, або настоювання, (від лат. Maceratio - вимочування) був широко поширений для одержання настоек. В даний час його застосування поступово скорочується, бо при екстрагуванні цим методом важко досягти повноти витягання лікарських речовин з рослинного матеріалу.

Перколяція (від лат. Percolation - проціджування через ...), т. Е. Проціджування екстрагента через рослинний матеріал з метою добування розчинних в екстрагентів речовин..

Протечійне екстрагування. - полягає в ступінчатому просуванні чистого екстрагента від більш виснаженої сировини до менш виснаженої.

Циркуляційне екстрагування.

План і організаційна структура лекції:

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	2	3	4	5
I	<i>Підготовчий етап</i>			
1.	Визначення навчальних цілей.		Лекція комбінова	1%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			2%
II	<i>Основний етап</i>			
3.	Викладення лекційного матеріалу.		Слайди	90%
	1. Виробництво екстракційних препаратів.	I		
	2. Теоретичні основи екстрагування.			
	3. Особливості	II		

	екстрагування з рослинної сировини з клітинною структурою.			
	4. Стадії процесу екстрагування і їх кількісні характеристики.			
	5. Основні фактори, що впливають на повноту і швидкість екстрагування.			
	6. Вимоги до екстрагентів.			
	7. Мацерація			
	8. Перколяція.			
	9. Протечійне екстрагування			
III	10. Ціркуляційне екстрагування			
4.	<i>Заключний етап</i>			
5.	Резюме лекції,			2%
6.	загальні висновки.			
	Відповіді лектора на можливі запитання.			3%
	Завдання для самопідготовки студента.			2%

Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Класифікація методів екстрагування.
2. Теоретичні основи екстрагування.
3. Особливості екстрагування з рослинної сировини з клітинною структурою.
4. Особливості методів екстрагування і їх кількісні характеристики.
5. Основні фактори, що впливають на повноту і швидкість екстрагування.
7. Мацерація
8. Перколяція.
9. Протечійне екстрагування.
10. Ціркуляційне екстрагування.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

МЕТОДИ ЕКСТРАГУВАННЯ

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 *протитечійні* (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 екстрагента і рослинного матеріалу.

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 екстрагента 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 екстрагента, 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

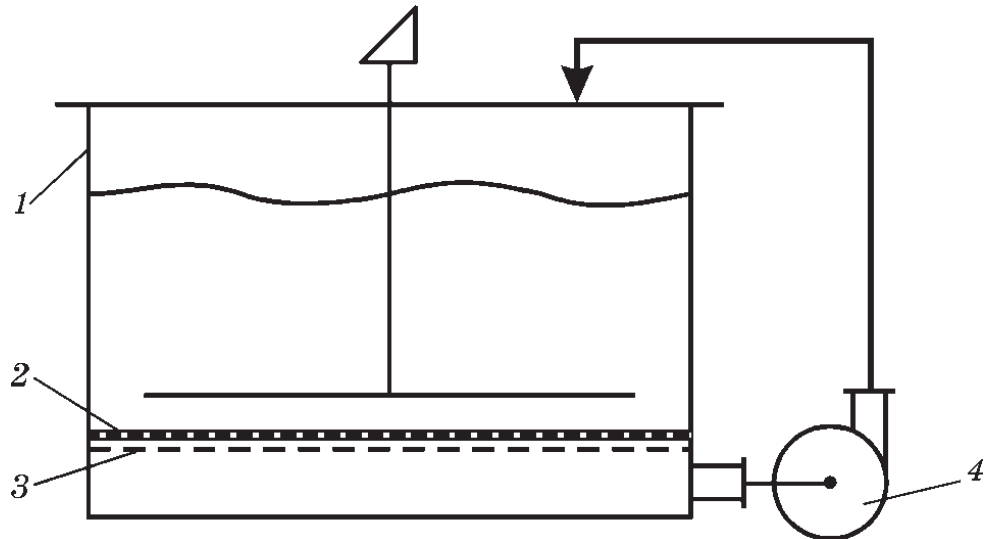
пресування і промивання шроту).

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 екстрагента, 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 екстрагента.

Ремацерація, або дробна мацерація. У цьому способі загальну кількість екстрагента ділять на 2—4 частини і послідовно настоюють сировину з першою частиною екстрагента, 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 екстрагента, тому використовують незначний надлишок екстрагента. 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.

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

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 саморозвантажуватися. 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*.

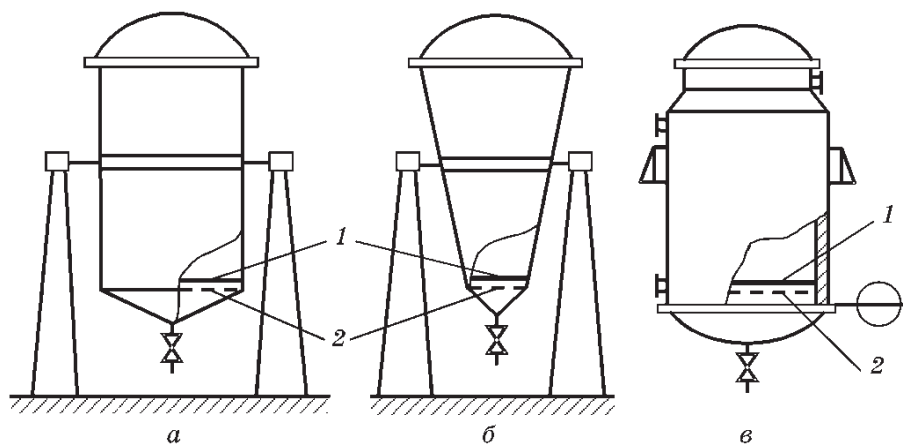


Схема перколяторів-екстракторів

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 % екстрагента 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 залишалася якомога менше повітря. Щільність укладання сировини має певне значення, оскільки оптимальне ущільнення сприятиме екстрагуванню, однак може виникати поперечна нерівномірність руху екстрагента, 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 завантажувати 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 °С 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.

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.

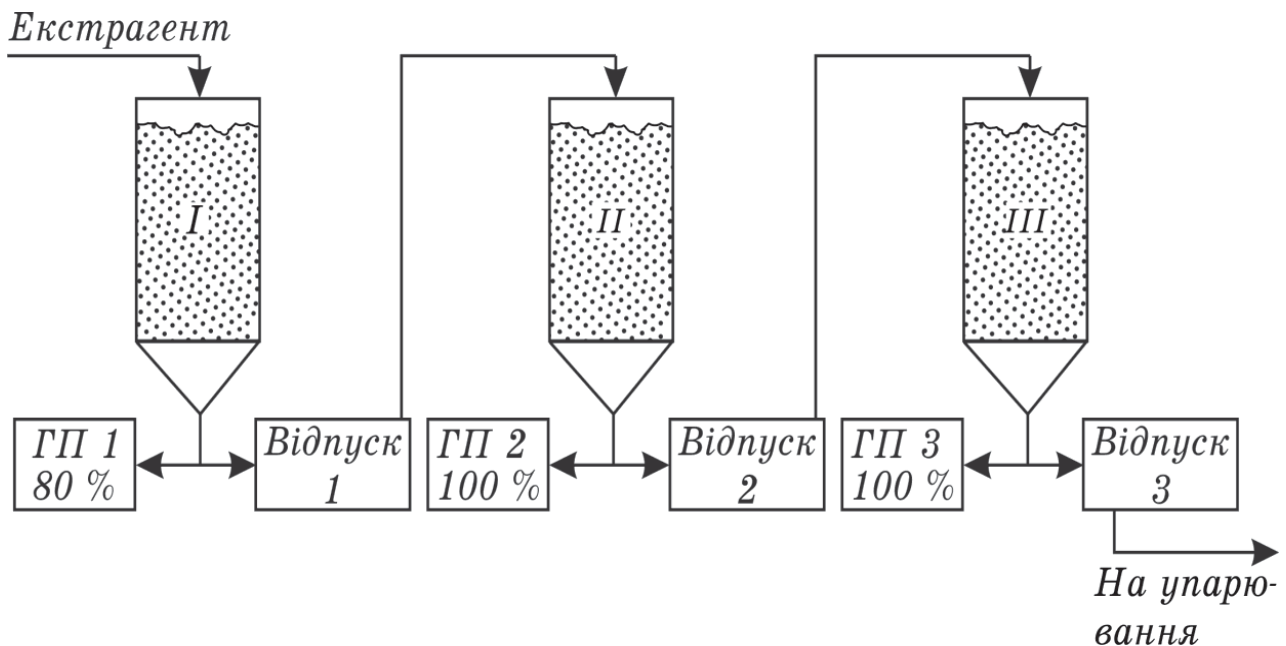


Схема реперколяції з розподілом сировини на рівні частини,
із закінченим циклом

Потім перколюють в окрему посудину і отримують 80 % готового продукту (ГП I — 80 %) від маси сировини в цьому перколяторі. Перколяцію продовжують до повного виснаження сировини в іншу посудину — отримують «відпуск I». Цим відпуском I

проводять замочування, настоювання і перколяцію сировини в перколяторі *II*, з якого отримують готовий продукт (*FП 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 (*FП 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 продуктові, 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.

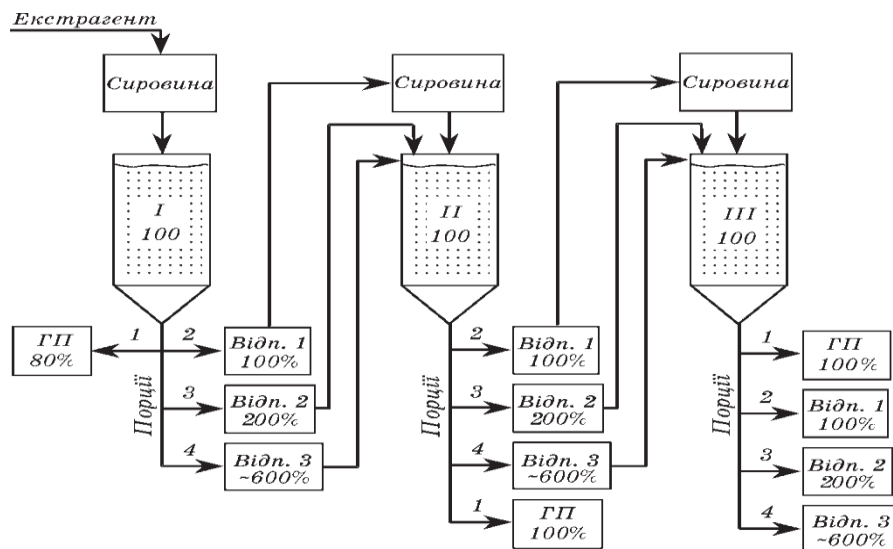


Схема реперколяції з розподіленням сировини на рівні частини, з незакінченим циклом.

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 (FII) 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 перемінуванням. 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.

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 *бата-реї 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 перемінуванням 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 кожний 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 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.

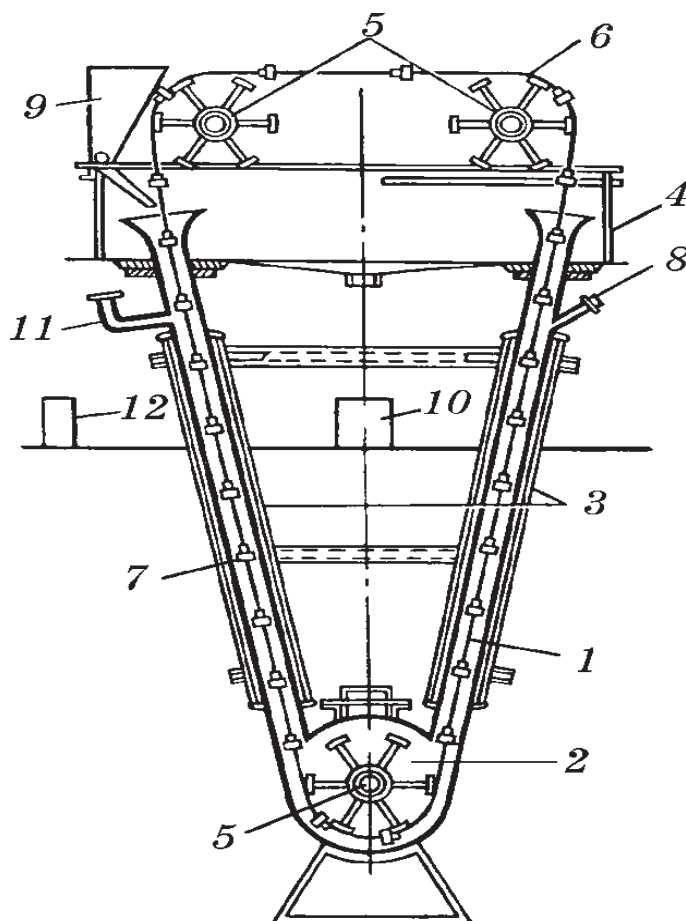


Схема дискового екстрактора

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 патрубку 10 по- дається на виснажений матеріал, що рухається по транспортеру, після чо- го надходить в останню секцію, рухається протитечійно сировині і зби- рається 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 прово- дитись у широкому діапазоні температур.

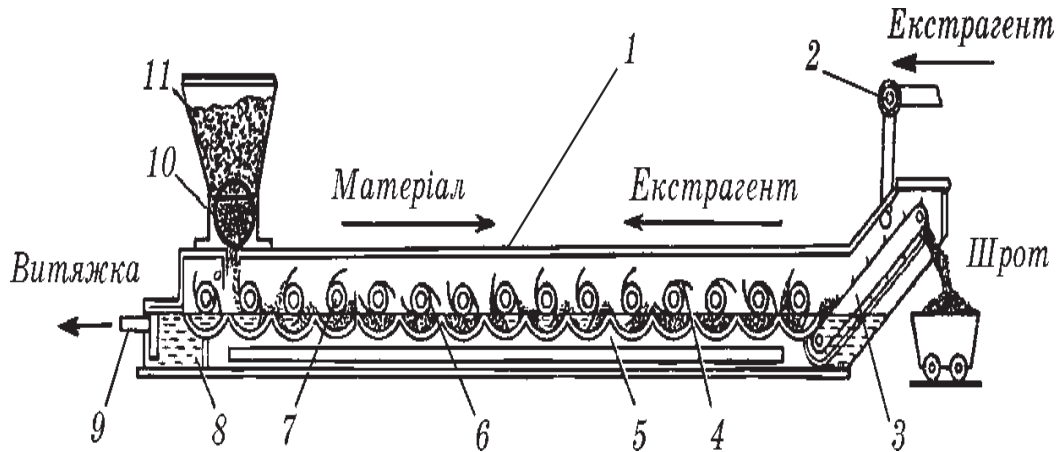


Схема пружинно-лопатевого екстрактора

До переваг цього екстрактора слід віднести те, що на сировину чинить- ся механічна дія, яка суттєво збільшує вихід екстрактивних речовин. До вад — велика кількість обертових валів апарата, які ускладнюють його об- слугування і підвищують втрати електроенергії.

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.

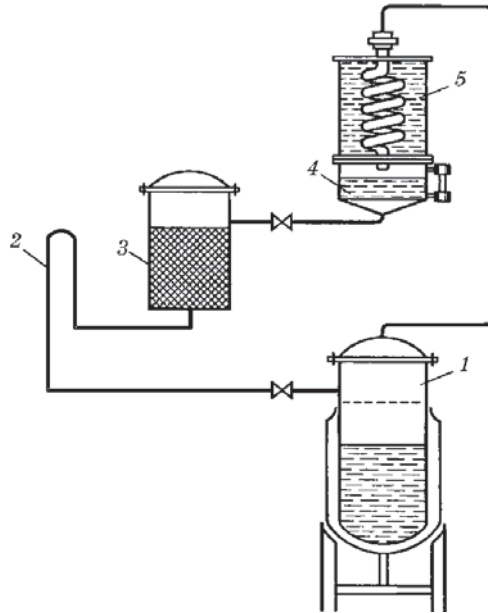


Схема циркуляційного апарата типу Сокслета

Як екстрагент використовують леткі органічні розчинники, що мають низьку температуру кипіння,— етер етиловий (34,5 °С), хлороформ (61,3 °С), метиленхлорид (40,0 °С) 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 сифонової 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.

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 багатолопатевиими 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 нерівно- важних 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 $(1,5...2,2) \cdot 10^4$ 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

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. В чому полягає фізична значимість процесу екстрагування?
2. Які особливості екстрагування методом мацерації?
3. Яка мета методу перколяції ?

4. Які фактори впливають на процес екстрагування?
5. В чому полягає метод протечійного екстрагування?

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. В чому мета мацерації ?
2. Які стадії процесу перколяції існують в виробництві екстрактів?
3. Які способи стандартизації екстрактів?

Настойки. Виробництво екстрактів густих, сухих. Екстракти-концентрати.

Мета: познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику фармацевтичної розробки виробництва настоек, екстрактів густих, сухих та екстракти-концентрати.

Основні поняття:

Настоянки (Tincturae) - являють собою пофарбовані рідкі спиртові або водно-спиртової вилучення з лікарської рослинної сировини, що отримуються без нагрівання і видалення екстрагента.

Молекулярна дифузія - це процес перенесення розподіляємої речовини (біологічно активної речовини - БАР) за рахунок хаотичного руху самих молекул в нерухомому середовищі.

Пористість сировини - це величина порожнеч усередині рослинної тканини. Чим вона вища, тим більше утворюється внутрішнього соку при набуханні.

Порозність - це величина пустот між шматочками подрібненого матеріалу.

Густі екстракти - це концентровані витяги з лікарської рослинної сировини, що представляє собою в'язкі маси з вмістом вологи не більше 25%.

Сухі екстракти - це концентровані витяги з лікарської рослинної сировини, що представляють собою сипучі маси з вмістом вологи не більше 5%.

План і організаційна структура лекції:

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	2	3	4	5
I 1.	<i>Підготовчий етап</i> Визначення навчальних цілей.		Лекція	1%

	2. Забезпечення позитивної мотивації.		комбінова	2%
II	<i>Основний етап</i>			
3.	Викладення лекційного матеріалу.		Слайди	90%
	1.Виробництво екстракційних препаратів.	I		
	2. Теоретичні основи екстрагування.			
	3. Особливості екстрагування з рослинної сировини з клітинною структурою.	II		
	4. Стадії процесу екстрагування і їх кількісні характеристики.			
	5. Основні фактори, що впливають на повноту і швидкість екстрагування.	III		
	6.Розчинення густих і сухих екстрактів.		Список літератури, питання, завдання.	
	7. Стандартизація.			
	8. Рідкі екстракти.			
	9. Густі й сухі екстракти			
III	<i>Заключний етап</i>			2%
4.	Резюме лекції, загальні висновки.			3%
5.	Відповіді лектора на можливі запитання.			2%
6.	Завдання для самопідготовки студента.			

Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Виробництво екстракційних препаратів.
2. Теоретичні основи екстрагування.
3. Особливості екстрагування з рослинної сировини з клітинною структурою.
4. Стадії процесу екстрагування і їх кількісні характеристики.
5. Основні фактори, що впливають на повноту і швидкість екстрагування.
6. Вимоги до екстрагентів.
7. Розчинення густих і сухих екстрактів.
8. Стандартизація.
9. Екстракти-концентрати
10. Густі й сухі екстракти

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 кон- центрацій: 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, викорис- товуючи 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.

Технологічна схема одержання настоек



При екстрагуванні ЛРС заздалегідь розраховують кількість екстрагенту

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 виснаження 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 екстрагенту.

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 екстрагенту. Виготовлену настойку фасують у флакони, закупорюють і пакують відповідно до нормативної документації. Завершальною стадією процесу одержання екстрактивних препаратів є рекуперація екстрагенту 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. *Фустину* 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.

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, ви- діляють *стандартизовані екстракти* (*Extracta standartisata*), або *екстракти-концентрати* 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

$$X = n \cdot V + m \cdot K,$$

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 практику 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.

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.

Густі та сухі екстракти

Густі екстракти — це концентровані витяжки з лікарської сировини, що являють собою в'язкі маси з вмістом вологи 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 — зволожуються і пліснявіють. Тому вони потребують герметичного пакування.

Сухі екстракти — це концентровані витяжки з лікарської сировини, що є сипкими масами з вмістом вологи не більше 5 %, отримані шляхом

видалення застосованого екстрагенту. 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 екстрагенту; а також інші методи, що включають подрібнення сировини в середовищі екстрагенту; 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.

1. **Висолювання** — осадження білків і вуглеводів з витяжок за рахунок дегідратації при додаванні солей.

2. **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.

3. **Створення ізоелектричної точки.** Амінокислоти, що входять до складу білків, у зв'язку з наявністю карбоксильної і амінної 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.

4. **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.

5. **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.

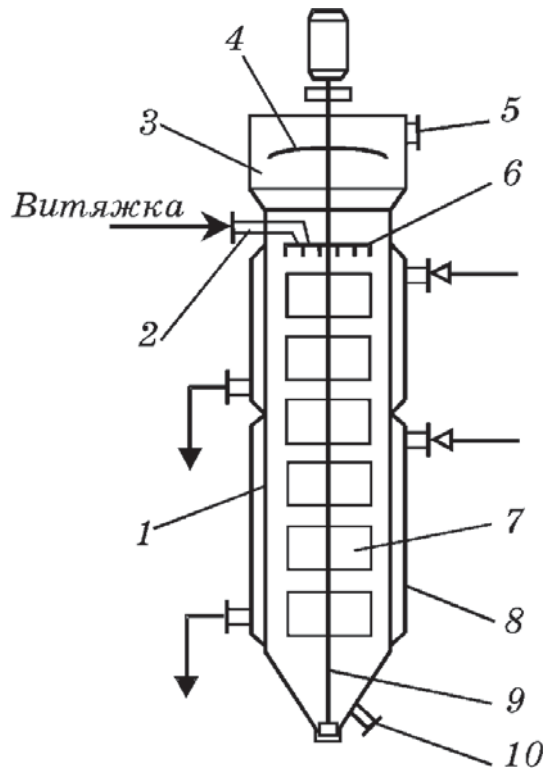
Очищення хлороформних витяжок. Для таких витяжок (екстрагент хлороформ, тетрахлорометан) також застосовують метод заміни екстрагента, наприклад неполярного на полярний. При цьому до упареної витяжки (до половинного об'єму по відношенню до маси вихідної сировини) додають воду в кількості, що дорівнює 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 випарувальному 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, вискоєфективні, зручні в обслуговуванні і малоенергомісткі) знайшли такі конструкції, як прямотечійний роторний, циркуляційний вакуум- випарювальний апарати і пінний випарник.



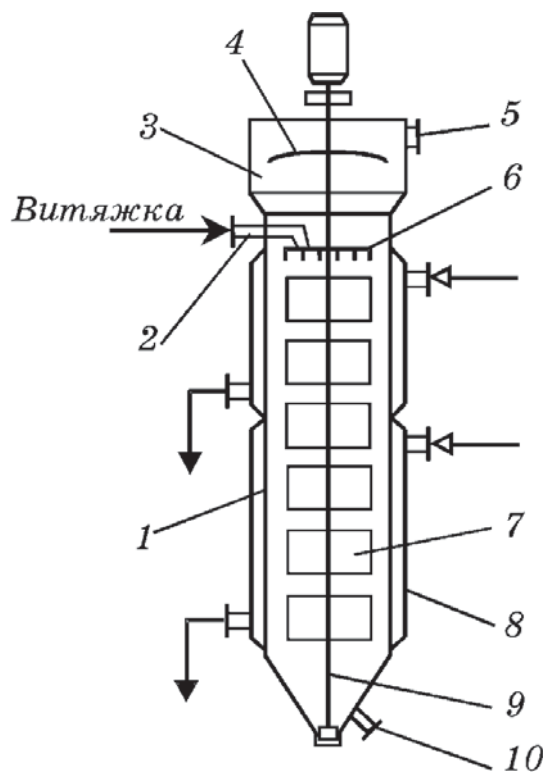
Роторний прямотечійний апарат.

має вертикальний корпус 1 з паровою оболонкою 8. Уздовж центра корпуса розташований ротор у вигляді вертикального обертового вала 9 із шарнірно закріпленими на ньому шкребками 7. Витяжка, що підлягає упарюванню, подається у верхню частину корпуса 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 корпуса, що обігривається, 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.

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.

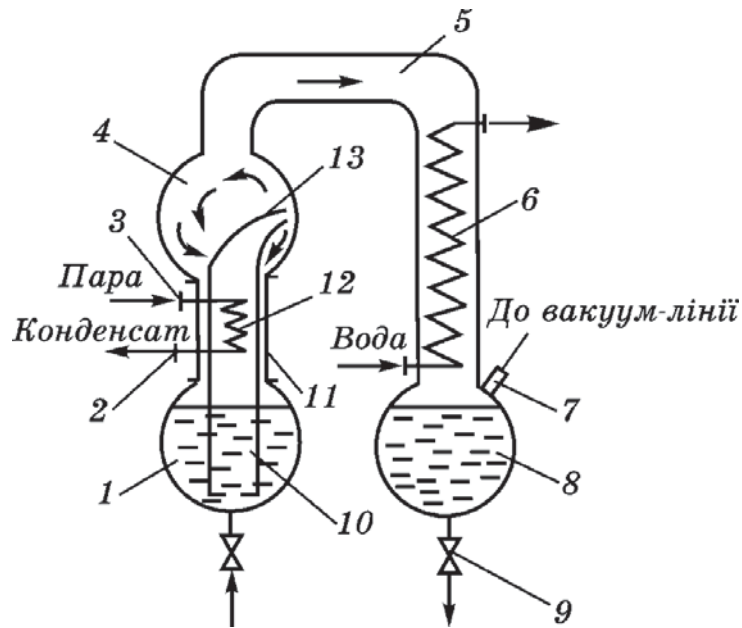


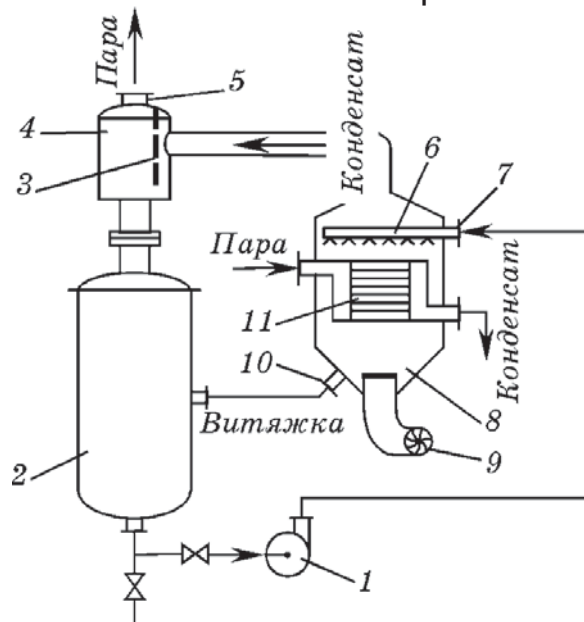
Рис. 7.15. Схема вакуум-випарного апарата фірми «Сімакс»

У колбу-приймач 1 за допомогою вакууму, створеного через штуцер 7, зтягують 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 трубці 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 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 обігрівуються ізсередини парою. Витяжка закипає, сильно спінюється, створюючи велику поверхню випарювання. Для прискорення процесу випарювання через киплячу витяжку знизу за допомогою вентилятора 9 прокачується повітря, яке, забіраючи вологу з витяжки, що спінюється, надходить у сепаратор 4.

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 парювальної 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 гріючої 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*).

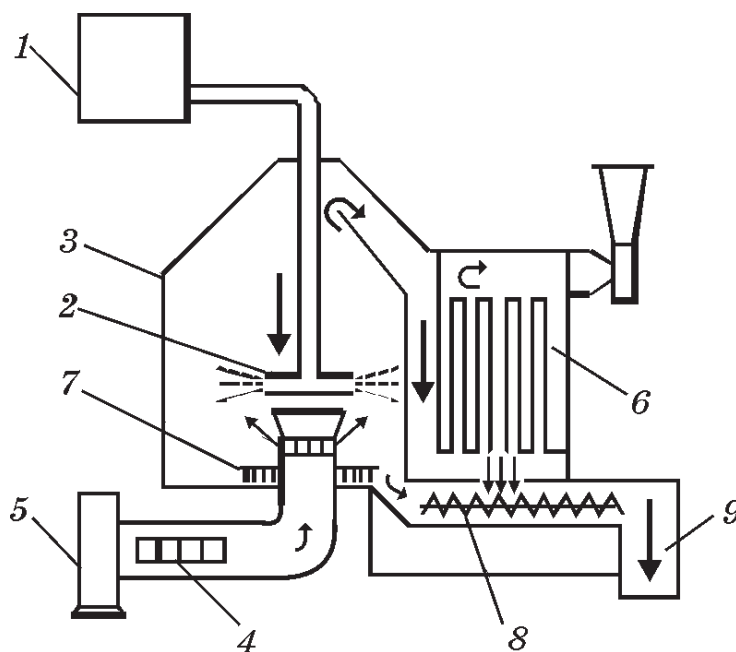
Узагальнюючи сказане, для висушування вологих матеріалів нині можна використовувати різні методи, що відрізняються природою теплоагентів, принципами їх подачі і конструктивними деталями сушарок. Вибір типу сушильної установки визначається властивостями висушуваного матеріалу, масштабами виробництва і 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*. 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

Схема розпилювальної сушарки безперервної дії



спеціальних пристроїв 7, подається 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.

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 прямооточним 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 млинці.

Вальцьові сушарки складаються з одного або двох барабанів (вальців), що повільно обертаються в коритоподібній посудині, наповненій матеріалом, який необхідно висушити. Всередині ці барабани порожністі 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.

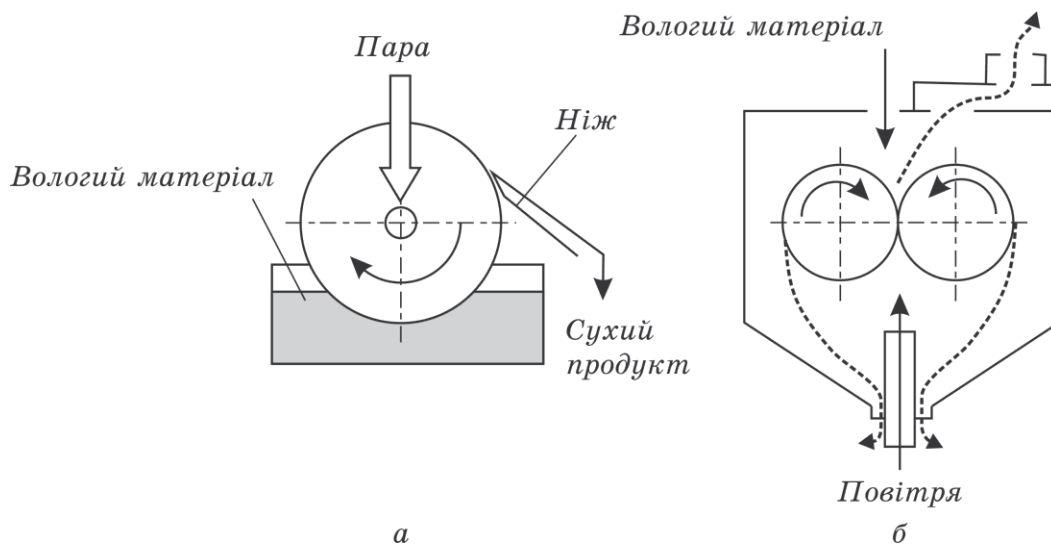


Схема одновальцевої (а) і двовальцевої (б) сушарок

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 теплово-му (вакуумне досушування) видаляється 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 полицних 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, еко-логічна 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 екстрагенту, використаного для приготування екстракту. Якщо екстракт 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.

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) горицвіту, 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 вискоєфективні 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 сублімаційні 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.

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.

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 евкалипта (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:

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 (метиленхлорид, дихлоретан, хлороформ, етер етиловий, етанол 70 %-вий або зріджені газы — 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 екстрагенту (одержання концентрату), купажування, фасування, маркування та пакування продукту.

При циркуляційному екстрагуванні екстрагент з концентрату відганяють під вакуумом, інколи додають воду для видалення залишків екстрагенту 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 екстрагенту, який використано для приготування екстракту.

Зберігання. Олійні екстракти зберігають у герметично закупореній тарі з темного скла, у захищеному від світла і прохолодному місці.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. В чому полягає фізична значимість процесу екстрагування?
2. Які особливості екстрагування висушеної і свіжої лікарської рослинної сировини?
3. Які фактори впливають на процес екстрагування?

Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. Яка апаратура застосовується для приготування настоек і екстрактів?
2. Які способи стандартизації настоек і рідких екстрактів?
3. Які способи очистки рідких і густих екстрактів?
4. Із яких стадій складається процес виготовлення масляних екстрактів?

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Беляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В.

Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Петкова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізори Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекцій для студентів фармацевтичного факультету: <https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua>

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)
 2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х. : НФаУ, 2015. - 374 с
 3. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. – Х. : НФаУ, 2015. – 120 с.
- Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
 - Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х 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.
 - Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
 - Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
 - Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
 - European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
 - Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
 - Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
 - Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
 - Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

- Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 123.

Лекція № 2

Тема: Виробництво препаратів під тиском. Характеристика, будова аерозольного пакування. Пропеленти. Медичні спреї. Технологія аерозольних систем. Стандартизація зберігання препаратів під тиском. Фізико-хімічні і технологічні властивості порошків та гранулятів.

Актуальність теми: Технологія ліків (промислова технологія лікарських засобів) – є однією з фундаментальних технологічних наук. Вона полягає в кількох ключових аспектах, які важливі для сучасної медицини і пацієнтів: Ефективність та безпека - Сучасні технології дозволяють виробляти лікарські препарати з високою ефективністю та безпекою для пацієнтів. Точне дозування, контроль якості і відсутність домішок роблять ліки більш ефективними та безпечними. Інновації в лікарській сфері: Нові технології дозволяють створювати інноваційні ліки, які можуть бути більш цільованою та ефективною лікарською терапією. Наприклад, ліки, спроектовані для точного впливу на конкретні клітини або гени, забезпечують більш ефективне лікування. Мінімізація побічних ефектів: Технології дозволяють розробляти лікарські формули, які мінімізують побічні ефекти та негативний вплив на організм. Це забезпечує більш комфортне та безпечне лікування для пацієнтів. Швидкий процес виробництва та постачання: Застосування сучасних технологій дозволяє прискорити процес виробництва лікарських препаратів, що особливо важливо в умовах швидкозмінюючогося медичного середовища, такого як поширення захворювань чи епідемії. Індивідуальний підхід до лікування: Технології дозволяють розробляти ліки, які враховують індивідуальні особливості пацієнта, що призводить до персоналізованого підходу до лікування і підвищення його ефективності. Економічність та доступність: Вдосконалені технології виробництва можуть знижувати витрати на виробництво, що робить ліки більш доступними для широкого кола пацієнтів, забезпечуючи економічну ефективність в сфері охорони здоров'я.

Таким чином, використання сучасних технологій виготовлення лікарських препаратів є важливим фактором для покращення ефективності лікування, безпеки пацієнтів та загального стану громадського здоров'я.

Мета: познайомитись з основними етапами промислового виготовлення лікарських форм та дисципліни «Технологія ліків», дати характеристику і класифікацію аерозолів.

Основні поняття:

Аерозолі (грец. *aer* — повітря + лат. *solutio* — розчин) — дисперсні системи, що складаються з газового середовища, в якому зависли тверді або рідкі частинки.

Фармацевтичні аерозолі — це лікарська форма, що складається з балона, клапанно-розпилювальної системи та вмісту різної консистенції, здатна за допомогою пропеленту виводитися з балона.

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.

Металеві контейнери виготовляють найчастіше з алюмінію, внутрішню поверхню яких покривають захисними лаками. З цією метою застосовують різні полімерні матеріали, антикорозійні лаки або кополімери.

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.

План і організаційна структура лекції:

	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
	2	3	4	5
I	<i>Підготовчий етап</i>			
1.	Визначення навчальних цілей.		Лекція комбінова	
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			
II	<i>Основний етап</i>			
3.	Викладення лекційного матеріалу. План:		Слайди	
	1. Характеристика і класифікація аерозолів.	I		1%
	2. Будова аерозольного пакування.			
	3. Клапанно-розпилювальні пристрої.	I		2%
	4. Пропеленти, які	I		

	застосовуються в аерозольних пакуваннях. 5. Типи аерозольних систем.		Список літератури, питання, завдання.	90%
III	<i>Заключний етап</i>			
4.	Резюме лекції, загальні висновки.			
5.	Відповіді лектора на можливі запитання.			
6.	Завдання для самопідготовки студента.			2%
				3%
				2%

Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Характеристика і класифікація аерозолів.
2. Характеристика фармацевтичних аерозолів.
3. Медичні аерозолі.
4. Будова аерозольного пакування.
 - 4.1 Металеві контейнери
 - 4.2 Тридетальні балони
 - 4.3 Дводетальні балони
 - 4.4 Моноблочні алюмінієві балони
 - 4.5 Скляні контейнери
5. Клапанно-розпилювальні пристрої.
 - 5.1 Принцип дії аерозольного клапана.
6. Пропеленти, які застосовуються в аерозольних пакуваннях.
 - 6.1 Основні групи пропелентів.
 - 6.2 Зріджені газу.
 - 6.3 Стиснені (важкозріджувані) газу.
 - 6.4 Легколеткі органічні розчинники.
7. Типи аерозольних систем.
 - 7.1 Аерозолі-суспензії.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

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 за-стосуванні 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 ХХ 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», «Камфомен», «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.

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.

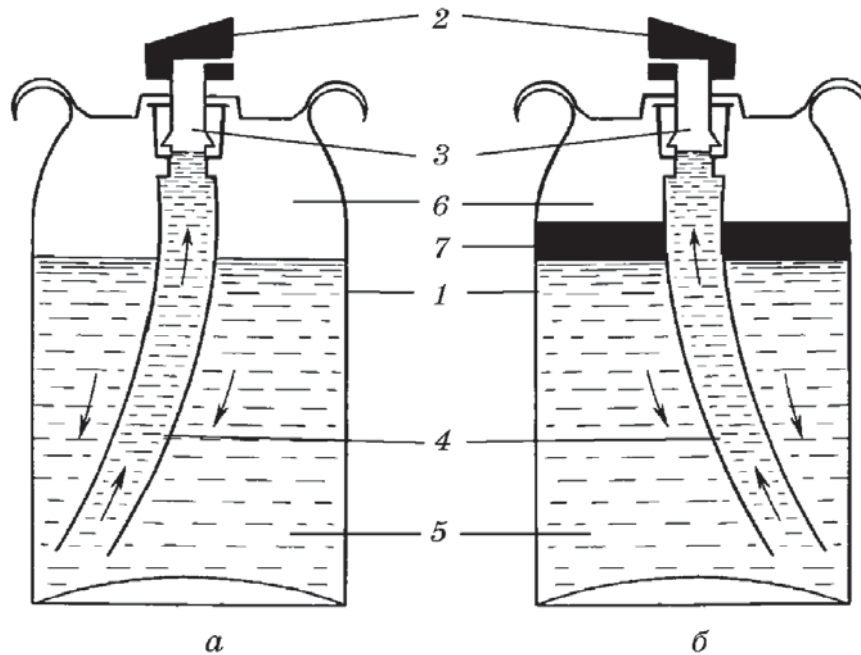


Рис. 13.1. Складові аерозольного пакування:

a — 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 закрито 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.

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. Макси- мальна 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 ае- розольні балони виготовляють з алюмінієвих заготовок (рондолі) 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 багатошпindelних 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, а вони 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.

Клапанно-розпилювальні пристрої

Призначення аерозолю, стан вмісту контейнера, його консистенція, склад і шлях уведення 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.*

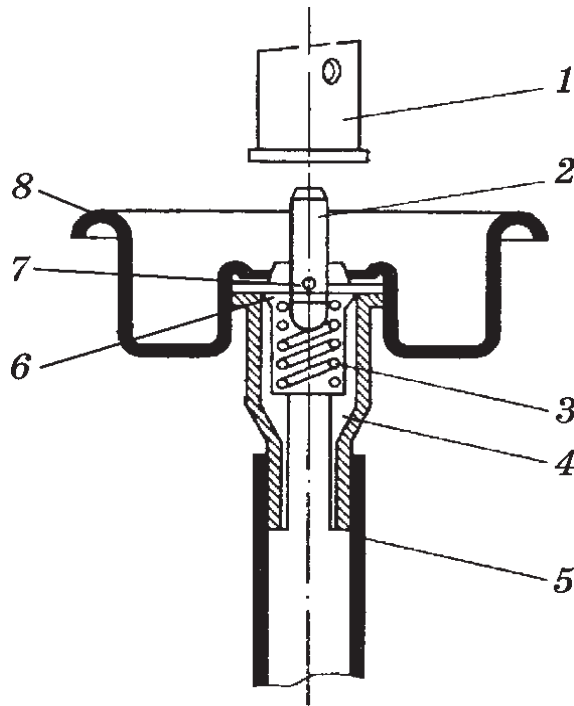
За **принципом дії** їх поділяють на групи:

— 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 вентиляем.

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



. 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 корпусу, 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.

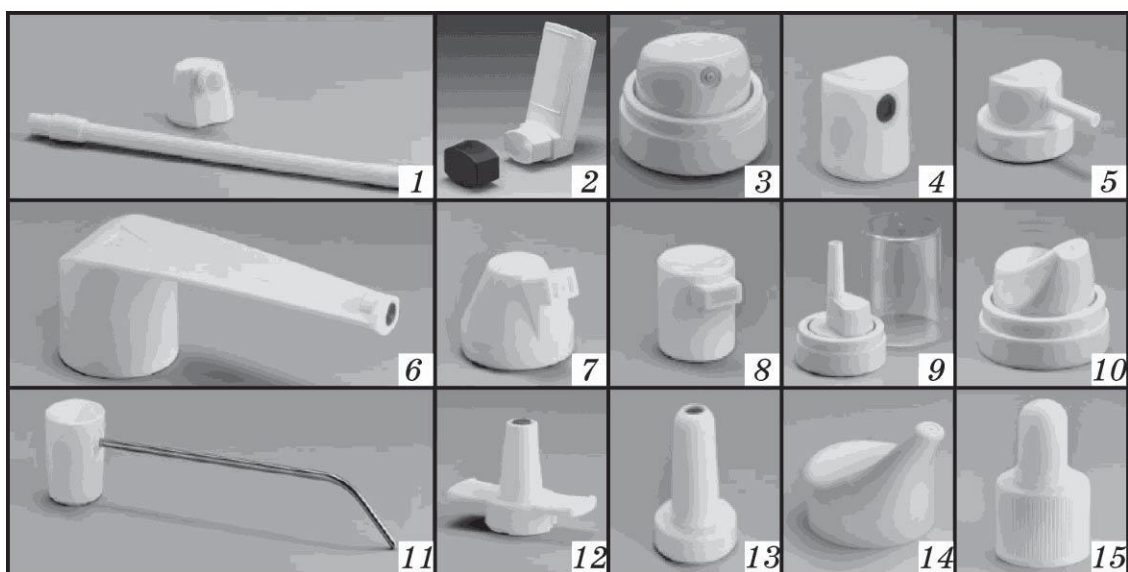
Шток (запір) може мати найрізноманітнішу конструкцію, яка залежить від клапана в цілому і розпилювальної головки зокрема. Внутрішня порожнина штока служить для подачі продукту в розпилювальну головку. Виготовляють шток з пластмаси (нейлону, поліетилену) або з металу.

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. Розпилювачі мають забезпечувати: повне з'єднання клапана зі штоком, щоб уникнути підтікання лікарського засобу при натисканні штока; утворення аерозолу необхідної дисперсності; необхідні шляхи введення лікарського засобу.



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.

ПРОПЕЛЕНТИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В АЕРОЗОЛЬНИХ ПАКОВАННЯХ

Важливе значення для видачі аерозольного продукту мають розсіювальні або евакуаційні гази, за допомогою яких усередині посудин створюється тиск. Такі гази 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 гази*:

- фторорганічні сполуки (хладони, або фреони);
- вуглеводні пропанового ряду (пропан, бутан, ізобутан);
- хлоровані вуглеводні (вініл- і метилхлорид тощо);

2) *стиснені* (важкозріджувані) *гази* (азот, азот оксиди, вуглець діоксид);

1) *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 метали та полімерні матеріали.

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 концентрат утворює з рідким пропелентом розчин, то таку аерозольну систему називають *двофазною* (див. рис. 13.1, *a*). 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, гліколі, 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», «Камфомен», «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 піно- утворювачі, 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.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. Класифікація аерозолів.
2. Характеристика фармацевтичних аерозолів.
3. Медичні аерозолі.

- 4.Будова аерозольного пакування.
- 4.1 Металеві контейнери
- 4.2 Тридетальні балони
- 4.3 Дводетальні балони
- 4.4 Моноблочні алюмінієві балони
- 4.5 Скляні контейнери
- 5. Клапанно-розпилювальні пристрої.
- 5.1 Принцип дії аерозольного клапана.
- 6.Пропеленти, які застосовуються в аерозольних пакуваннях.
- 6.5 Основні групи пропелентів.
- 6.6 Зріджені гази.
- 6.7 Стиснені (важкозріджувані) гази.
- 6.8 Легколеткі органічні розчинники.
- 7. Типи аерозольних систем.
- 7.1 Аерозолі-суспензії.

Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. З чого складається середовище аерозолів?
2. Як охарактеризувати аерозольні препарати ?
3. Як охарактеризувати фармацевтичні аерозолі ?
4. На які групи поділяють аерольні балони?
5. Який принцип дії клапанно-розпилювальних систем?
6. Які пропеленти застосовують в аерозольних пакуваннях?
7. Які існують типи аерозольних систем?
8. Яка характеристика аерозолей-суспензій?

Медичні спреї. Технологія аерозольних систем. Стандартизація зберігання препаратів під тиском.

Основні поняття:

Медичні спреї - препарати, що знаходяться під тиском.

Аерозолі –розчини -в аерозолях-розчинах активна речовина розчинена або в пропеленті, або в співрозчиннику, який добре змішується з пропелентом.

Водні піни- складаються переважно з водної фази, яка містить поверхнево-активні речовини і заемульгований пропелент.

Водно-спиртові піни являють собою систему, що складається з води, спирту

етилового, піноутворювача і пропеленту в таких співвідношеннях, в яких вони взаємно розчиняються.

Неводні піни дозволяють вводити до їхнього складу інгредієнти, чутливі до вологи. **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.

Наповнення стиснутими пропелентами: при використанні як пропеленту стиснених газів наповнення ними балонів проводиться під тиском через клапан.

План і організаційна структура лекції:

Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, онащення лекції.	Розподіл часу.
2	3	4	5
<p><i>Підготовчий етап</i> Визначення навчальних цілей. Забезпечення позитивної мотивації.</p> <p><i>Основний етап</i> Викладення лекційного матеріалу. План: 1. Створення медичних спреїв. 2. Технологія різних аерозольних систем. 3. Приготування концентрату. 4. Аерозолі-розчини. 5. Характерика водних, водно-спиртових пін, неводних пін. 6. Аерозолі-суспензії. 7. Методи наповнення під тиском. 8. Стандартизація i</p>	<p>I</p> <p>II</p>	<p>Лекція комбінова</p> <p>Слайди</p> <p>Список літератури, питання, завдання.</p>	<p>1%</p> <p>2%</p> <p>90%</p>

<p>зберігання препаратів під тиском.</p> <p>9.Шляхи вдосконалення аерозольних пакувань.</p> <p>10. Сучасні системи доставки аерозольних препаратів.</p> <p>10.1 Спенсери.</p> <p>10.2 Небулайзери</p> <p><i>Заключний етап</i></p> <p>Резюме лекції, загальні висновки.Відповіді лектора на можливі запитання.</p> <p>Завдання для самопідготовки студента.</p>	<p>III</p>		<p>2%</p> <p>3%</p> <p>2%</p>
---	------------	--	-------------------------------

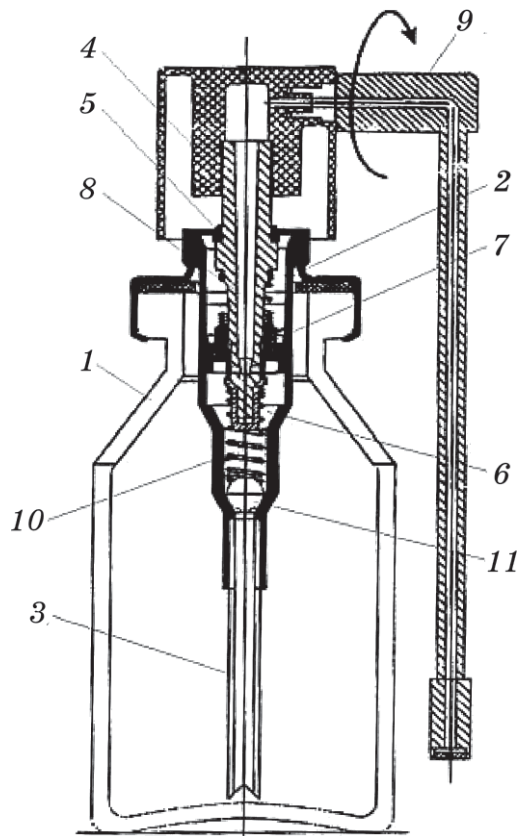
1. Створення медичних спреїв.
2. Технологія різних аерозольних систем.
3. Приготування концентрату.
4. Аерозолі-розчини.
- 5.Характерика водних, водно-спиртових пін, неводних пін.
- 6.Аерозолі-суспензії.
- 7.Методи наповнення під тиском.
- 8.Стандартизація і зберігання препаратів під тиском.
9. Шляхи вдосконалення аерозольних пакувань.
10. Сучасні системи доставки аерозольних препаратів.

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИЧНИХ СПРЕЇВ

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 заціпування. 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.



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).

ТЕХНОЛОГІЯ РІЗНИХ АЕРОЗОЛЬНИХ СИСТЕМ

Загальну схему технологічного процесу виробництва препаратів, що знаходяться під тиском, зображено на 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 змішаності 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 сольобілізувати їх у процесі змішування. Чим більша здатність розчину ПАР до сольобілізації хладону, тим нижчий тиск усередині пакування має суміш їхніх парів. Ступінь сольобілізації, 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 вологи. 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; співвідношення 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 процесу 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 аг- регативної 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, гліколи та інші речовини).

В аерозолі-суспензії вводять здебільшого полярні речовини; суспендовані в хладонах, 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 фармацевтичному виробництві 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, герметизується 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 утворення 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.

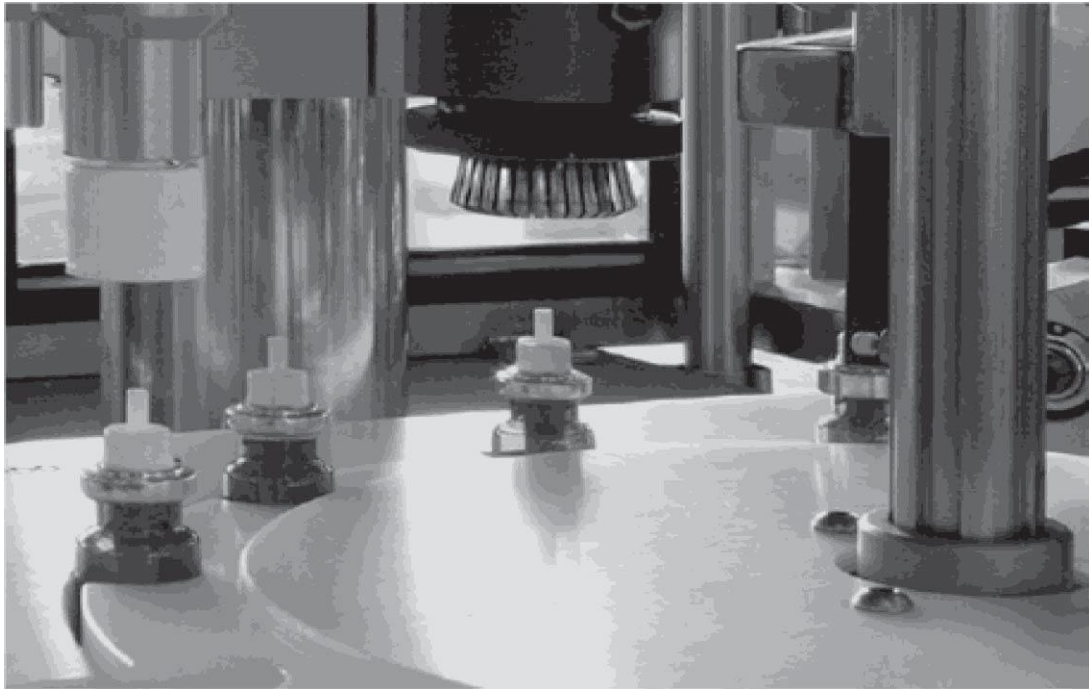
Основним при виробництві аерозолів є *метод наповнення під тиском*. Принцип його полягає в тому, що в наповнені продуктом і герметизовані клапаном балони нагнітається під тиском зріджений або стиснутий пропелент.

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 введенням 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 парою і сушаться. Після цього балони подаються на стіл-накопичувач лінії наповнення, а потім по конвеєрному стрічковому транспортеру 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).



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 °C 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 буль-башками, 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 просушують-ся 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 контролюють на наявність тиску газу за допомогою манометра. Балони, що не містять газу, відбраковуються автоматично.

Балони обладнують розпилювачами, перевірка якості яких здійснюєть-ся 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.

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 антими-робних 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

$$X = \frac{m_1 - m_4}{m_5} \cdot 100, \quad (13.1)$$

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 $m_{\text{ср}}$ обчислюють за формулою

$$m_{\text{ср}} = \frac{m_2 - m_3}{n}, \quad (13.2)$$

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 ± 20 %, якщо немає інших указівок в окремих НД.

Кількість доз ЛЗ, що видаються з контейнера, розраховують за формулою

$$N = \frac{m_1 - m_4}{m_{\text{ср}}}$$

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 пакованні та в НД умов зберігання (уникати ударів, дії прямих сонячних променів і високої температури).

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 розширюються 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.



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.

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 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 ДПП 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 ДПП; 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 аерозолі і немає потреби у форсованому вдиху; можливість включення в контур небулайзера подачі кисню і проведення штучної вентиляції легенів; 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 урахувати, 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 аерозолі, що отримала назву **наномангітозолію**. У ній лікарську речовину змішано з наночастинками азот оксиду, який забезпечує магнітні властивості нової лікарської форми з формуванням золю у вигляді мікрокрапельок розміром приблизно 50 нм. Нова форма аерозолі 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 нано-магнітозоль 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.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. Які методи створення медичних спреїв ?
2. Які існують технології аерозольних систем?
3. Надати характеристику аерозолям-розчинам.
5. Яка різниця між водними, водно-спиртовими пінами , неводними пінами ?
6. Як охарактеризувати аерозолі-суспензії?
7. Які методи наповнення під тиском ?
8. Як відбувається стандартизація і зберігання препаратів під тиском.
9. Які шляхи вдосконалення аерозольних пакувань.
10. Надати приклади сучасних систем доставки аерозольних препаратів.
11. Охарактеризуйте спенсери та небулайзери.

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафебри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. Як можна охарактеризувати медичні спреї?
2. Як відбувається приготування концентрату?
3. На які класи поділяються піни?
4. Як відбувається наповнення балонів пропелентом.
5. У чому полягає метод наповнення під тиском?

6. Що таке спенсери та небулайзери?

Фізико -хімічні і технологічні властивості порошків та гранулятів

Основні поняття:

Питома поверхня - загальна поверхня, зайнята порошкоподібною речовиною, а поверхня контакту - поверхня, створена зіткненням частинок порошку

Фракційний склад- порошкової маси для одного і того ж препарату непостійний і змінюється в межах одного хіміко-фармацевтичного виробництва

Насипна (об'ємна) густина - це маса одиниці об'єму вільного порошку і залежить від густини речовини, форми і розміру частинок, їх висновку.

Відносна щільність - відношення об'ємної щільності до істинної.

Пористість - кількість вільного простору (пор, пустот) між частинками порошку.

Пресування (власне таблетування) – це процес утворення таблеток з гранульованого або порошкоподібного матеріалу під дією тиску.

Пряме пресування – це процес пресування НЕ гранульованих порошків. Пряме пресування дозволяє виключити 3 - 4 технологічні операції і, таким чином має перевагу перед таблетування з попередніми гранулювання порошків.

Обезпилювання – процес видалення з поверхні таблеток, що виходять із преса, пилових фракцій.

Гранулювання – спрямоване укрупнення частинок, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для поліпшення сипучості таблетуємої суміші і запобігання її розшарування.

План і організаційна структура лекції:

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	2	3	4	5
I	<i>Підготовчий етап</i>			
1.	Визначення навчальних цілей.		Лекція комбінова	1%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			2%
3.	II Викладення лекційного матеріалу. План: 1. Характеристика таблеток		Слайди	90%

	як лікарської форми. Види і групи таблеток. 2. Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій. 3. Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток. 4. Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток. 5. Покриття таблеток оболонками. 6. Шляхи вдосконалення таблеток як лікарської форми.	I		
		II		
		III	Список літератури, питання, завдання.	
III	<i>Заключний етап</i>			
4.	Резюме лекції, загальні висновки.			2%
5.	Відповіді лектора на можливі запитання.			3%
6.	Завдання для самопідготовки студента.			2%

Структурно-логічна схема змісту лекції

1. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.
 - 1.1 Таблетки «шипучі», розчинні і дисперговані.
 - 1.2 Таблетки з модифікованим вивільненням.
2. Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій.
 - 2.1 фізичні, хімічні технологічні (фармако-технологічні) структурно-механічні властивості.
 - 2.2 Фізичні властивості: Питома поверхня, контактна поверхня, дійсна щільність, змочуваність, кюфільність, гігроскопічність, кристалізаційна вода.
 - 2.3 Електричні властивості.
 - 2.4. Технологічні властивості
 - 2.5 Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.
- 3.1 Форма і розмір частинок.
- 3.2 Форми: видовжені, пластинчасті, рівноосьові.
4. Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток.
5. Покриття таблеток оболонками.

6. Шляхи вдосконалення таблеток як лікарської форми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

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 ХІХ 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.

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 непритомному 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 скосом ребра таблетки) і двоопукла форма, зручна для ковтання. Крім того, пресінструмент 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. 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.

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

Формы таблеток :

Умовні позначки :

- 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 закругленими кутами;
- 32 — плоска прямокутна з ромбоподібними кутами;
- 33 — плоска квадратна із закругленими 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 «*ранід – 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 аро- матизаторів. 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.

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, площа 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.

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.

Кіофільність 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 розпаданню 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 водянній плівці. Для неполярних речовин утворення поверхневих зарядів неможливе.

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 волюмічності 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 $\rho_{ус}$, г/мл, розраховують за формулою

$$\rho_n(ус) = \frac{m}{V}$$

, (3.1)

$0(1250;2500)$

де m — маса наважки сипкого матеріалу, г.

Залежно від щільності після усадки розрізняють порошки таким чином:

- $\rho_n > 2000 \text{ кг/м}^3$ — дуже важкі;
- $2000 > \rho_n > 1100 \text{ кг/м}^3$ — важкі;
- $1100 > \rho_n > 600 \text{ кг/м}^3$ — середні;
- $\rho_n < 600 \text{ кг/м}^3$ — 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_{uc} до дійсної щільності ρ :

$$\tau = \frac{\rho_{uc}}{\rho} \cdot 100.$$

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

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

$$\frac{\rho_{uc}}{\rho}$$

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 : $K_{сж} = \frac{H_1}{H_2}$

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

H_1 H_2

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 Фауснера; 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 $\tan \alpha = \text{висота конуса} / (0,5 \times \text{діаметр основи})$. 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):

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

V_0

С у с н

у с

100 .

Коефіцієнт Гауснера розраховують за формулою :

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

$$HR = \text{рус/рн.}$$

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.

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 рухомою 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

$K_{\text{спрес}}$

$\frac{m}{H}$, Н

(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 винтовхування таблеток із матриці. Для виштовхування запресованої 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 змащувальних) 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.

Цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток.

Гранулювання - спрямоване укрупнення частинок, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу зерна певної величини.

Грануляція необхідна для поліпшення сипучості таблетуваної маси, яке відбувається в результаті значного зменшення сумарної поверхні частинок при їх слипанні в гранули і, отже, відповідного зменшення тертя, що виникає між частинками при русі.

Існуючі в даний час способи грануляції поділяються на основні типи: 1) суха грануляція, або грануляція зерном; 2) волога грануляція, або гранулювання продавлювання; 3) структурна грануляція.

Метод сухого гранулювання. Полягає в перемішуванні порошоків і їх зволоженні розчинами склеюючих речовин в емальованих змішувачах з подальшим висушуванням їх до груднястий маси. Потім масу за допомогою вальців або млини «Ексцельсіор» перетворюють на крупний порошок. Грануляція помелом використовується в тих випадках, коли зволожений матеріал реагує з матеріалом при протиранні. У деяких випадках, якщо лікарські речовини розкладаються в присутності води, під час сушіння вступають в хімічні реакції взаємодії або піддаються фізичним змін (плавлення, розм'якшення, зміна кольору) — їх брикетують.

В даний час, застосовуючи метод сухого гранулювання, до складу таблетуваної маси порошоків вводять сухі склеюючі речовини (наприклад, мікрокристаллическую целюлозу, поліетиленоксид), що забезпечують під тиском зчеплення частинок, як гідрофільних, так і гідрофобних речовин.

Метод вологого гранулювання. На виробництві вологе гранулювання часто проводиться в грануляторах типу 3027 (Маріупольський ЗТО). Грануляція, або протирання вологою маси, здійснюється з метою ущільнення порошку і отримання рівномірних зерен — гранул, що володіють хорошою сипучістю.

Даним способом гранулювання піддаються порошки, що мають погану сипучість і недостатню здатність до зчеплення між частинками.

В обох випадках в масу додають склеюючі розчини, що поліпшують зчеплення між частинками.

Метод вологого гранулювання включає наступні операції:

- 1) змішування порошків;
- 2) зволоження порошку розчином зв'язуючих речовин і перемішування;
- 3) гранулювання вологої маси;
- 4) сушіння вологих гранул;
- 5) обробка сухих гранул.

Змішування порошків. Здійснюється з метою досягнення однорідної маси і рівномірності розподілу діючої речовини таблеток.

Для змішування і зволоження порошкоподібних речовин застосовуються змішувачі різних конструкцій:

- 1) з обертовими лопатями;
- 2) шнекові;
- 3) сумішеві барабани.

При змішуванні порошків необхідно:

- до більшої кількості додавати менше;
- отруйні і сильнодіючі речовини, що застосовуються в малих кількостях, попередньо просіяти через сито, додати до маси окремими порціями у вигляді тритурацій, тобто в розведенні з наповнювачем у концентрації 1:100;

- забарвлені речовини і речовини з великою питомою масою завантажувати в змішувач в останню чергу;
- легколетучі ефірні олії вводити в суху гранулювану масу перед пресуванням на стадії опудрювання, уникнути їх звітрювання.

Практика виробництва таблеток показує, що час, необхідний для змішування простий прописи (дво - та трикомпонентні) в сухому стані, складає 5-7 хв, для більш складною — 10-12 хв.

Після змішування сухих порошків у масу окремими порціями додають зволожувач, що необхідно для запобігання її грудкування.

При вологому змішуванні порошків рівномірність їх розподілу в значній мірі покращується, не спостерігається розділення частинок і розшарування маси, поліпшується її пластичність. Перемішування змочених порошків супроводжується деяким ущільненням маси внаслідок витіснення повітря, що дозволяє отримувати більш щільні тверді гранули. Час перемішування вологої маси: для простих сумішей 7— 10 хв, для складних -- 15-20 хв. Оптимальна кількість зволожувача визначається експериментально (виходячи з фізико-хімічних властивостей порошків) і зазначається в регламенті. Помилка може призвести до шлюбу: якщо зволожувача

ввести мало -гранули після сушіння будуть розсипатися, якщо багато — маса буде в'язкою, липкою і погано гранулюємою. Маса з оптимальною вологістю являє собою вологу, щільну суміш, не прилипає до рук, але розсипається при здавлюванні на окремі грудочки.

Гранулювання вологої маси. Волога маса гранулюється на спеціальних машинах-грануляторах, принцип роботи яких полягає в тому, що матеріал протирається лопатями, пружними валиками або іншими пристосуваннями через перфорований циліндр чи сітку. Гранулятори бувають вертикальні і горизонтальні.

В даний час волога грануляція - основний вид грануляції у виробництві таблеток, проте він має ряд недоліків:

- тривала дія вологи на лікарські та вспомогательные речовини;
- погіршення розпадаємости (розчинності) таблеток;
- необхідність використання спеціального обладнання;
- тривалість і трудомісткість процесу.

Сушіння вологих гранул. Використовують різні типи сушарок:

- 1) поличкові сушарки з примусовою циркуляцією повітря;
- 2) сушарки з силикагельной колонкою.

У разі необхідності регенерувати рідини, що містяться в висушуваних матеріалах, застосовують сушарки, в яких повітря пропускається через силікагель. При цьому цінні пар адсорбуються, а тепле повітря знову використовується для сушіння матеріалу.

Інфрачервоні раціональні сушарки. Як термоізлучателі у таких сушарках застосовуються спеціальні дзеркальні лампи, ніхромові спіралі розжарювання, поміщені у фокусі параболічного відбивачів, металеві та керамічні панельні радіатори з електричним, паровим або газовим обігрівом.

Сублимаційні сушарки. За останні роки отримав широке застосування в промисловості спосіб сушіння матеріалів у замороженому стані в умовах глибокого вакууму. Він отримав назву сушіння сублимацією, або молекулярної сушіння. Спосіб дозволяє зберегти основні біологічні якості висушеного матеріалу, коли відбувається випаровування твердого тіла без плавлення, минаючи рідку фазу.

Основна перевага сушарок - висока продуктивність: час сушіння матеріалу залежно від його фізичних властивостей і форми триває від 20 до 50 хв; вони споживають мало енергії і займають невелику робочу площу.

Висушені гранули перед пресуванням повинні мати деяку вологість, що називається залишковою.

Залишкова вологість для кожного таблетуємого препарату індивідуальна і повинна бути оптимальною, тобто такою, при якій процес протікає найкращим чином, якість таблеток відповідає вимоги ГФ, а міцність -найвища порівняно з таблетками, одержуваними з гранул цього ж препарату з іншого ступенем вологості.

Недосушені гранули прилипають до пуансонів, нерівномірно заповнюють матрицю і вимагають підвищеної кількості антифрикційних речовин. Пересушені гранули важко пресуються, і таблетки можуть мати порушені краю.

Обробка гранул. В процесі сушіння гранул можливо їх злипання в окремі грудки. З метою забезпечення рівномірного фракційного складу висушені гранули пропускають через гранулятори сіток з розміром отворів 1,5 мм, що значною мірою забезпечує постійну масу таблеток. Потім гранули опудривають, додаючи антифрикційні речовини, і передають на стадію таблетування.

Структурна грануляція. Має характерний вплив на зволожений матеріал, що приводить до утворення округлих, а при дотриманні певних умов — досить однорідних за розміром гранул.

В даний час існують три способи грануляції даного типу, використовуваних у фармацевтичному виробництві: грануляція в дражировочном котлі; грануляція розпилювальний висушуванням і структурна грануляція.

Для грануляції в дражировочному котлі завантажують суміш порошків і при обертанні котла зі швидкістю 30 об/хв виробляють зволоження подачею розчину зв'язуючої речовини через форсунку. Частилки порошків злипаються між собою, висушуються теплим повітрям і в результаті тертя набувають приблизно однакову форму. В кінці процесу до висушеного грануляту додають ковзні речовини.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:

Питання:

1. Які існують види та групи таблеток ?
2. Перелікуйте властивості порошкоподібних лікарських засобів.
3. За якими ознаками класифікують таблетки?
4. Що входить у фізичні властивості порошків ?
5. Які основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток ?
6. Які таблетки виробляються за формою ?
7. Які цілі і основні типи грануляції при виробництві таблеток ?
8. Охарактеризуйте шляхи вдосконалення таблеток як лікарської форми.

Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

Питання для самоконтролю:

1. Як охарактеризувати види і групи таблеток ?
2. Які властивості мають порошки?
3. Як можна класифікувати таблетки за формою ?
4. Назовіть основні типи грануляції.

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Беляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Петкова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізор
Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекцій для студентів фармацевтичного факультету:
<https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua>

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)
2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х. : НФаУ, 2015. - 374 с
3. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. – Х. : НФаУ, 2015. – 120 с.
1. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
2. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
3. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
4. Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
5. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
6. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
7. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків:

- Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
11. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 123.

Лекція №3

Тема : Промислове виробництво м'яких лікарських форм. Характеристика, класифікація. Мазеві основи. Промислове виробництво супозиторіїв. Виробництво супозиторіїв.

Мета: Вивчити визначення емульсії, суспензії як лікарської форми, область застосування. Особливості приготування емульсійних і суспензійних препаратів. Вивчити технологічні схеми виробництва супозиторіїв. Вміти раціонально підбирати допоміжні матеріали і обладнання. Методи отримання і обладнання яке використовується при виробництві суспензій і емульсій

Основні поняття:

Мазь — м'яка лікарська форма для зовнішнього застосування. Мазь складається з лікарської речовини і т.зв. лікарської основи (вазеліну, ланоліну, нафталану тощо). В своїй основі мазі містять жири (свинячий, бичачий).

Крем - це емульсія, що містить половину води і половину олії. Креми також містять тверді частинки ліків, призначених для засвоєння шкірою.

Гель - структурована система, що складається з високомолекулярних та низькомолекулярних речовин.

Паста— суспензійна мазь з кількістю порошкоподібних речовин, відповідно до рекомендацій ДФУ, понад 20% (раніше 25%).

Лініменти— лікарська форма тільки для зовнішнього застосування (частіше, шляхом втирання) являє собою рідку мазь або суміш різних подразнюючих речовин з маслами, масел з розчинами лугів, мильно-водними або мильноспиртовими розчинами.

Однорідність — одна з ключових властивостей простору в класичній механіці. Вона означає, що паралельне перенесення в ньому замкнутої системи відліку як цілого не змінює механічних властивостей системи, і, зокрема, не впливає на результат вимірювань.

Стерильність— відсутність у середовищі, організмі, будь-якому матеріалі або виробі життєздатних мікроорганізмів та їх спор. *Гомогенні мазі* - це системи, що характеризуються відсутністю міжфазної поверхні розділу між лікарськими речовинами й основою мазі. *Гетерогенні мазі* - це системи, що мають поділ фаз з

різними прикордонними шарами. До них відносяться суспензійні (чи тритураційні), емульсійні і комбіновані мазі.

Метод виливання - виливання розплавленої маси у форми і пресуванням на спеціальному обладнанні. Промислове виробництво супозиторіїв цим способом проводиться найчастіше за технологічною схемою, яка складається з таких стадій:

- 1) приготування основи;
- 2) підготовка лікарських речовин і одержання концентрату;
- 3) введення лікарських речовин в основу;
- 4) формування (і упаковка) супозиторіїв;
- 5) пакування супозиторіїв.

Методом пресування - на ексцентрикових таблеткових машинах при охолодженні пуансона, матриці та кожуха можна одержувати від 40 до 100 тис. супозиторіїв за годину. Супозиторну масу зазвичай охолоджують у холодильній камері до 3—5 °С, подрібнюють і просівають. До складу грануляту вводять лактозу, сахарозу, аеросил, крохмаль для коригування технологічних властивостей

Основи - з погляду на фізико-хімічної науки супозиторії розглядають як дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища, представленого основою, і дисперсної фази, роль якої виконують лікарські речовини. Залежно від властивостей лікарських речовин супозиторії можуть створювати різні дисперсні системи.

Обладнання: наочний матеріал, мультимедійний проектор, презентація, ємкість для фасування.

План:

Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності):

— вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Вимоги до знань. Здобувач вищої освіти повинен знати:

- правила роботи на фармацевтичному підприємстві та правила техніки безпеки;
- предмет і задачі технології виробництва м'яких лікарських форм;
- основні поняття технології промислового виготовлення м'яких лікарських форм;
- основні вимоги до процесу промислового виготовлення м'яких лікарських форм. Здобувач вищої освіти повинен вміти:
- застосовувати правила роботи та безпеки під час виготовлення лікарських засобів;
- давати формулювання основних понять технології ліків;
- формулювати та пояснювати технологічні аспекти виготовлення ліків;
- застосовувати основні розрахунки під час підготовчих робіт для виготовлення лікарських засобів. Перелік дидактичних одиниць:
- текст підручників;
- банк тестових завдань.

— питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

1. Що таке м'які лікарські форми та їх класифікація
2. Визначення емульсії, суспензії, як ЛФ, область застосування.
3. Особливості приготування емульсійних і суспензійних препаратів.
3. Метод отримання и обладнання, які використовуються в виробництві м'яких лікарських форм.
4. Якими методами получают суспензії и емульсії на фармацевтичних заводах?
5. Які фактори обумовлюють стійкість суспензій и емульсій?
6. Яку роль грають допоміжні речовини в виробництві суспензій и емульсій
7. З яких стадій складається процес отриманих дисперсійних препаратів?
8. Які препарати використовують при виготовленні суспензій и емульсій?
9. Який принцип роботи турбінних мішалок і РПА? Б. Тести для самоконтролю з еталон відповідей. В. Задачі для самоконтролю з відповідями.
1. Характеристика супозиторії як лікарської форми. Їх види.
2. Позитивні і негативні сторони застосування супозиторіїв.
3. Методи виробництва супозиторіїв у промисловості.
4. Стадії технологічного процесу одержання супозиторіїв.
5. Метод виливання при виробництві супозиторіїв.
6. Метод пресування при виробництві супозиторіїв.
7. Основи що використовувуть для виготовлення супозиторіїв.
8. Групи допоміжних речовин у виробництві супозиторіїв.
10. Апаратурне оснащення виробництва супозиторіїв.

Зміст заняття

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування призначені для місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм'якшувальної або захисної дії. За зовнішнім виглядом вони мають бути однорідними. М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування складаються із простої або складної основи, в якій звичайно розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин. Залежно від складу основа може впливати на активність лікарського засобу. Основа може складатися із природних або синтетичних речовин і може бути однофазовою або багатофазовою. Відповідно до характеру основи препарат може виявляти гідрофільні або гідрофобні властивості; він може містити підходящі допоміжні речовини, такі як антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори, загусники і пенетратори. М'які лікарські засоби, призначені для застосування на шкірі з важкими ушкодженнями, мають бути стерильними.

Контейнери для м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають відповідати вимогам статей «Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів» (3.1 та підрозділи) та «Контейнери» (1.2 та підрозділи), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Відповідно до вимог ДФУ, м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані на: мазі, креми, гелі, пасти, припарки, медичні пластири, шкірні пластирі.

Залежно від їх структури мазі, креми і гелі звичайно виявляють в'язкопружні властивості, а при високих швидкостях зсуву мають неньютонівський тип течії, наприклад, пластичний або псевдопластичний, та виявляють тиксотропні властивості. Пасти частіше виявляють дилатантність.

При розробці м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують необхідність застосування та ефективність вибраних

консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті «Ефективність антимікробних консервантів».

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів»(5.1.4). Стерильні м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і ріст мікроорганізмів відповідно до вимог статті «Методи приготування стерильних продуктів».

При розробці м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування в однодозових контейнерах слід підтвердити, що номінальний вміст може бути витягнутий із контейнера. При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають бути вжиті заходи, що забезпечують відповідність щодо встановлених реологічних властивостей. Якщо необхідно, можуть бути використані такі не обов'язкові випробування: вимірювання консистенції методом пенетрометрії, визначення в'язкості (відносна в'язкість) і підхоже випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини/речовин. При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, які містять одну або більше не розчинних в основі діючих речовин (наприклад, емульсії або суспензії), необхідно вжити заходи, що забезпечують однорідність одержаного препарату. При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, які містять дисперговані частинки, слід ужити заходів, що забезпечують необхідний розмір частинок залежно від передбачуваного застосування та його контроль.

ВИПРОБУВАННЯ

Однорідність дозованих одиниць. М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування, що випускають в однодозових контейнерах, що містять 1 дозу препарату, або в контейнерах з дозуючим пристроєм, і призначені для трансдермальної доставки діючої речовини або речовин мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць. М'які лікарські засоби, в яких діюча речовина або речовини розчинені, мають витримувати випробування розрахунково-ваговим методом, а м'які лікарські засоби, в яких діюча речовина або речовини знаходяться у вигляді суспензій, - методом прямого визначення однорідності вмісту. Випробування проводять, як зазначено для рідких лікарських форм. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.

Для м'яких лікарських засобів що випускаються в контейнерах з дозуючим пристроєм, які містять діючу речовину/речовини, у вигляді розчину, мають витримувати таке випробування. Випускають дозу і відкидають. Не менше як через 5 с збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Повторюють зазначену операцію ще три рази. Після цього контейнер зважують, випускають дозу і знову зважують контейнер. Розраховують масу індивідуальної дози як різницю двох мас. Повторюють вищезазначену процедуру ще для дев'яти контейнерів. Визначають однорідність вмісту діючої речовини розрахунково-ваговим методом. М'які лікарські засоби, що випускають у контейнерах з дозуючим пристроєм, є суспензіями, мають витримувати таке випробування.

Використовують прилад, що дозволяє кількісно утримувати дозу після натиснення на клапан розпилювального пристрою.

Збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Не менше як через 5 с знову збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Повторюють зазначену операцію ще три рази. Через 2 с натискають на клапан, спрямовуючи дозу препарату у збірник для проб. Вміст збірника шляхом послідовних промивань об'єднують і визначають вміст діючої речовини в об'єднаному розчині. Повторюють вищезазначену процедуру ще для дев'яти контейнерів. Визначають однорідність вмісту методом прямого визначення.

СТЕРИЛЬНІСТЬ.

Якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб стерильний, він має витримувати випробування на стерильність. Зберігання

Якщо лікарський засіб містить воду або інші леткі компоненти, зберігають у повітронепроникних контейнерах. Стерильні лікарські засоби – в стерильних, повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття.

Маркування На етикетці зазначають:

- назву усіх допоміжних речовин;
- стерильно, якщо необхідно.

Мазі відносяться до числа древніх лікарських форм, що знаходять широке застосування в побуті, на різних виробництвах, у косметичній і медицині з метою захисту шкіри рук і відкритих частин тіла (обличчя, шиї) від впливу органічних розчинників, розчинів кислот, лугів та інших хімічних подразників і алергенів; для зм'якшення шкіри, живлення її вітамінами, жирами, для видалення пігментних плям, лікування і видалення волосся, бородавок, ластовиння та інших косметичних вад.

Особливе місце займають мазі, широко застосовувані в різних областях медицини: дерматології, гінекології, проктології, ларингології та ін. Іноді мазі призначають як ліки загальної дії з метою резорбції, тобто всмоктування наявних у них лікарських речовин у товщу шкіри, підшкірну клітковину чи навіть у кров'яне русло.

У сучасній рецептурі аптек мазі складають у середньому 10-15 %. Їх наносять на шкіру, рани, слизові оболонки шляхом намазування, втирання або за допомогою пов'язок; іноді в порожнини тіла вводять тампони, просочені маззю, або використовують спеціальні шприци.

Мазі - м'яка лікарська форма, призначена для нанесення на шкіру, рани чи слизові оболонки. Мазі складаються з основи і лікарських речовин, рівномірно в ній розподілених. У мазі можуть бути введені консерванти, поверхнево-активні й інші допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування.

По фізико-хімічній класифікації: мазі - вільні всебічно дисперсні безформні (безструктурні) чи структуровані системи з пластично-пружно-в'язким дисперсійним середовищем. При кімнатній температурі мазі унаслідок високої в'язкості зберігають форму і втрачають її при підвищенні температури, перетворюючись в густі рідини. Від типових рідин вони відрізняються відсутністю помітної текучості.

Мазі як лікарська форма мають свої позитивні і негативні якості. Позитивні якості: можливість введення до складу мазей різних лікарських речовин (рідких, м'яких, твердих); можливість призначення мазей з метою місцевої чи резорбтивної дії; досягнення високої концентрації лікарських речовин у шкірі, тканинах, біологічних рідинах організму: відносна простота і безпека застосування мазей у порівнянні з

іншими лікарськими формами (ін'єкційними, пероральними і т. д.); економічність і технологічність мазей.

Негативні якості: деякі мазі мають обмежений спектр фармакологічної активності (односпрямована лікувальна дія, наприклад, тільки протизапальне); окремі сполуки мазей на гідрофобних основах обумовлюють виражений «парниковий» ефект, що обмежує їх застосування в медичній практиці; деякі мазі діють на шкіру подразнююче.

Вимоги до мазей. Мазі повинні володіти визначеними консистентними властивостями, що характеризуються реологічними показниками: пластичністю, в'язкістю, періодом релаксації, від яких значною мірою залежить ступінь фармакодинаміки мазей. М'яка консистенція мазей забезпечує зручність застосування їх при намазуванні на шкіру, слизові оболонки, а також вивільнення з них лікарських речовин. Реологічні показники служать критерієм оцінки якості мазей як при виробництві, так і в процесі їх зберігання. Мазі повинні мати оптимальну дисперсність лікарських речовин і їх рівномірний розподіл, що гарантує максимальний терапевтичний ефект і незмінність сполуки при зберіганні. Одночасно вони повинні бути стабільні, без сторонніх домішок і з точною концентрацією лікарських речовин.

КЛАСИФІКАЦІЯ МАЗЕЙ

Існує медична і фізико-хімічна класифікація мазей. Відповідно до медичної класифікації мазі розділяють за дією та місцем застосування. Залежно від дії розрізняють мазі поверхневої і глибокої дії.

Мазі поверхневої дії - це мазі, що не всмоктуються шкірою, дія яких обмежується переважно шаром епідермісу чи поверхнею слизової. До них відносяться покривні, захисні і косметичні мазі.

Покривні зм'якшують сухий епідерміс, перешкоджають його висиханню і забрудненню, захищають ушкоджену шкіру від мікробної інфекції.

Захисні за своїм призначенням близькі до покривного. Застосовують їх з профілактичною метою на різних виробництвах. Вони повинні захищати шкіру від впливу отруйних речовин, розчинів кислот і лугів, розчинників та інших агресивних рідин.

Косметичні мазі і креми призначені для лікування або усунення косметичних вад шкіри. Мазі глибокої дії всмоктуються шкірою і поділяються на проникаючі та резорбтивні. До проникаючих відносять мазі, що проникають до більш-менш глибоких шарів шкіри. Ступінь і глибина їх проникнення в шкіру залежать від виду маzewої основи, властивостей лікарських речовин, що входять до їх складу, способів нанесення та інших умов. З мазевих основ проникають у шкіру тільки розчинні в ліпідах, а з них краще за інші проникають рослинні і тваринні жири, близькі за складом до жиру шкіри людини. Вазелін та інші вуглеводні самі по собі не проникають у шкіру. Основний бар'єр для всмоктування - шар епідермісу. Дерма, багата лімфатичними і кровоносними судинами, не перешкоджає всмоктуванню.

Проникання мазевих основ і лікарських речовин у глибоко розташовані шари дерми відбувається, імовірно, головним чином по протоках сальних залоз. Мазеві основи значно гірше проникають у здорову шкіру з неушкодженим епідермісом, ніж у шкіру, позбавлену епідермісу внаслідок поранення, хворобливого процесу і т.п.

Лікарські речовини, що містяться в мазі, проникають у здорову шкіру в різному ступені. Леткі (йод, ртуть, ефірні олії), розчинні в ліпідах (основи алкалоїдів і деякі

інші речовини) зазвичай проникають глибоко. Навпаки, лікарські речовини, не розчинні в ліпідах, проникають у шкіру значно гірше. Лікарські речовини, що містяться в мазі у розчиненому вигляді, діють інтенсивніше, ніж ті, що містяться у вигляді суспензії. Проникнення лікарських речовин з мазей, нанесених на ушкоджену шкіру з вилученим епідермісом, приблизно так само, як і з мазі, нанесеної на слизову. Проникаючими мазями є, наприклад, мазі з антибіотиками.

Мазі резорбтивної дії відрізняються тим, що лікарські речовини, які містяться в них, проникають з місця нанесення мазі в кров'яне русло. Застосовують їх переважно в тих випадках, коли необхідно підсилити чи

доповнити дію лікарського препарату, прийнятого всередину, або коли інший спосіб введення незручний чи неможливий.

Резорбція лікарських речовин відрізняється від їх проникаючої дії. Вона залежить головним чином від хімічної будови лікарських речовин і в меншому ступені - від виду маzewої основи. Більш глибока резорбція, як і проникнення, спостерігається у речовин, розчинних у ліпоїдах. До мазей резорбтивної дії відносяться, наприклад, мазь «Нітронг» (містить 2 % олійний розчин нітрогліцерину і застосовується для профілактики приступів стенокардії), а також мазі, що містять деякі гормони, вітаміни, алкалоїди та ін. За місцем застосування розрізняють мазі: дерматологічні (власне мазі), застосовувані на шкіру; очні, застосовувані на кон'юнктиву ока; для носа, що наносяться на слизову оболонку нижньої носової раковини; вагінальні, уретральні і ректальні. Останні три види мазей вводяться за допомогою спеціальних шприців. Відповідно до фізико-хімічної класифікації мазі розділяють за консистенцією, типом дисперсних систем і маzewих основ.

Залежно від консистенції розрізняють: рідкі мазі (чи лініменти), креми, гелі, власне мазі, щільні мазі - пасти, сухі мазі-напівфабрикати, призначені для розведення водою або жирами. За типом дисперсних систем (у залежності від ступеня дисперсності лікарської речовини і характеру її розподілу в основі) розрізняють гомогенні і гетерогенні мазі.

Гомогенні мазі - це системи, що характеризуються відсутністю міжфазної поверхні розділу між лікарськими речовинами й основою мазі.

У цьому випадку лікарська речовина розподілена в основі по типу розчину, тобто доведена до молекулярного чи міцелярного ступеня дисперсності. До гомогенних відносяться: мазі-розчини, мазі-сплави і екстракційні мазі.

Гетерогенні мазі - це системи, що мають поділ фаз з різними прикордонними шарами. До них відносяться суспензійні (чи тритураційні), емульсійні і комбіновані мазі.

Різний фізичний стан лікарських речовин у мазях пояснюється переважно їх властивостями (розчинністю чи нерозчинністю у воді й олії і т.д.), залежно від яких утворюється і відповідний тип мазі. За типом (характером) маzewих основ розрізняють мазі, приготовлені на: гідрофобних (ліпофільних), гідрофільних і дифільних (гідрофільно-ліпофільних) основах.

Таким чином, медична класифікація дає загальне уявлення про мазі (призначення, застосування і т. п.), а фізико-хімічна - відбиває технологію мазей і критерії їх якості.

ОСНОВИ ДЛЯ МАЗЕЙ, ВИМОГИ ДО НИХ ТА ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ

Мазеві основи можуть бути у вигляді індивідуальних чи суми різних речовин, які обумовлюють необхідний обсяг, відповідну консистенцію і деякі специфічні особливості мазі. Завдяки консистенції основа - прекрасний змазуючий засіб для

шкіри, що робить її м'якою, гладенькою, еластичною і охороняє від висихання. Під дією основи природний жировий захист шкіри підсилюється, швидше загоюються тріщини і садна, зменшується випаровування води, завдяки чому набухає роговий шар і затримується природна теплота, чим досягається значний захист від вологості і холоду. Остання обставина має істотне значення для плавців, що перебувають у воді в період змагань. Крім того, основи добре вбирають у себе зовнішнє забруднення шкіри і полегшують його видалення.

Свинячий жир легко змішується і сплавляється з іншими жирами, восками, вуглеводнями, смолами і жирними кислотами, не втрачає мазеподібної консистенції при поглинанні до 20 % води (завдяки наявності невеликої кількості холестерину). Під впливом зовнішніх факторів (тепла, світла, кисню повітря та ін.) свинячий жир легко гіркне, набуваючи неприємного запаху, кислої реакції та подразнюючої дії.

Хоча свинячий жир належить до числа кращих основ для мазей, його застосування дуже обмежене, бо він є харчовим продуктом.

ДФ IX рекомендує застосовувати жир при виготовленні мазі сірчаної простої, мазі калію йодиду і мазі ртутної сірої. Остання готується з додаванням яловичого жиру.

Яловичий жир (*Sebum bovinum*) відноситься до числа твердих жирів, оскільки містить до 58 % три-гліцеридів твердих насичених жирних кислот пальмітинової і стеаринової і порівняно мало тригліцеридів ненасичених кислот типу лінолевої. Він має жовтувате забарвлення і слабкий запах, температура його плавлення 42-52 °С. При кімнатній температурі він твердий і крихкий, через те в чистому вигляді як мацева основа непридатний. Іноді він використовується для ущільнення мазей на жирових основах.

Аналогічні властивості і застосування має баранячий жир.

Гусячий жир (*Adeps anserinum*) - м'яка маса жовтувато-кремового кольору з температурою плавлення 26-34 °С; належить до числа важкозастигаючих жирів, використовується у складі мазей при обмороженнях.

Рослинні жири (олії). Велика частина рослинних жирів відноситься до числа рідких, тому вони в чистому вигляді як основи не використовуються. Вони досить широко застосовуються як добавки до твердих основ (жирів, восків, вуглеводнів), утворюючи сплави м'якої консистенції. У технології мазей використовують олії: мигдальну, абрикосову, перикову, соняшникову, сливову, бавовняну, оливкову та ін.

Однак застосовувати технічні, малоочищені вуглеводні слід обережно, щоб уникнути негативного впливу на шкіру чи на слизові оболонки.

Силіконові основи. Роботами М. Т. Алюшина покладено початок застосування силіконових рідин у складі основ для мазей. У даний час наша промисловість виробляє полідиметил-, полідіетил- і поліметилфеніл-силіконові рідини.

З перерахованих силіконових рідин найкращу сумісність з лікарськими речовинами та іншими компонентами основ мають полідіетилсилоксани. Вони змішуються з вазеліною чи рослинною оліями (крім касторової), сплавляються з вазеліном, парафіном, церезином, жирами, спермацетом, воском та ін.

У полідіетилсилоксанових рідинах добре розчиняються ментол, камфора, фенілсаліцилат, дьоготь, фенол та інші лікарські речовини.

На відміну від жирних олій силіконові рідини при зберіганні не гіркнуть. Вони також застосовуються для виготовлення захисних мазей, кремів, тому що не змочуються водою і не розкладаються від впливу мінеральних кислот.

Введення МЦ у мазі на жирових основах надає їм гідрофільність і більш швидко вивільнюваність лікарських речовин, поліпшується контактування лікарських речовин з ураженими ділянками шкіри. Володіючи адсорбційними властивостями, МЦ поглинає різного роду виділення uszkodженої шкіри і створює захисну плівку на поверхні шкіри. МЦ сумісна з багатьма лікарськими препаратами.

Натрій-карбоксиметилцелюлоза (Натрій-КМЦ). Розчини натрій-КМЦ як основи для мазей застосовуються обмежено, хоча й мають перспективи.

Основи на базі МЦ і натрій-КМЦ зазвичай одержують, змішуючи їх із гліцерином за прописами:

1) метилцелюлози 6,0 г, гліцерину 20,0 г, води 74 мл;

2) натрій-КМЦ 6,0 г, гліцерину 10,0 г, води 84 мл. В основи додають консерванти. Заслуговують на увагу й інші похідні целюлози, що випускаються у виробничому масштабі.

Основи з глинистих мінералів. До складу глин і глинистих порід входять найбільш характерні і специфічні для них мінерали: каолініт - основний мінерал медичної білої глини, монтморилоніт-бентонітових глин і т. п. Вони на 90 % складаються з оксидів кремнію, алюмінію, заліза, магнію і води. У незначних кількостях до складу мінералів також входять оксиди кальцію, натрію, калію, титану. Деякі з цих оксидів в окремих мінералах відсутні.

Для фармацевтичних цілей бентоніт і інші глинисті мінерали повинні застосовуватися цілком очищеними від грубих домішок і піску. Це досягається відмулюванням з наступним висушуванням (і одночасною стерилізацією) порошку мінералу.

За своїм станом глинисті мінерали - високодисперсні системи. Вони характеризуються активною фізико-хімічною взаємодією з водою (набухають і міцно її утримують). Так, наприклад, натрієві форми бентонітів при змочуванні водою набухають, збільшуючись в обсязі у 15-18 разів. Утворені м'які драглі добре розподіляються на шкірі і сприймають багато лікарських речовин, тому що мають хімічну індиферентність.

Здатність бентоніту при додаванні води перетворюватися в гель робить можливим його використання для виготовлення сухих концентратів у формі порошків чи таблеток. За найпростішими прописами бентонітова основа складається з 13-20 % натрієвої форми мінералу, 10 % гліцерину і 70-77 % води.

Фітостеринові основи. Фітостерин являє собою білий чи злегка жовтуватий порошок, жирний на дотик, одержуваний при гідролізі соснової деревини.

При збовтуванні з гарячою водою розбухає і поглинає до 120 % води, утворюючи мазеподібні продукти різної щільності, має здатність стабілізувати емульсійні системи. Для виготовлення мазей запропонована основа, що складається з фітостерину (12-15 %) і води (85-88 %). Фітостерин змішують з холодною водою і суміш нагрівають до 50-60 °С протягом 4-6 годин при постійному перемішуванні. Утворюється біла чи злегка жовтувата маса, що легко і рівномірно намазується на шкірний покрив. Вона легко змішується з лікарськими речовинами і не змішується з вазеліном, жирами й оліями. При тривалому зберіганні фітостеринова основа висихає. Однак при наступному змішуванні фітостерину, що залишився, з теплою водою (50-60 °С) знову утворюється маса, що має початкові властивості. Ця властивість фітостерину дає можливість одержувати сухі концентрати мазей. Фітостеринова основа сама по собі підсушує запалену шкіру.

Характеристика ліпофільно-гідрофільних (дифільних) основ. Це різні за складом композиції, що мають як ліпофільні, так і гідрофільні властивості. Вони характеризуються здатністю змішуватися як з жиророзчинними речовинами, так і з водними розчинами лікарських речовин.

Рекомендовано емульсійну основу, до складу якої входять натрію лаурилсульфат - 2 частини, білий віск - 1 частина, пропіленгліколь - 10 частин, цетиловий спирт - 15 частин, вода очищена - 72 частини. На водяній бані сплавляють віск, пропіленгліколь і цетиловий спирт. Отриманий сплав енергійно змішують з теплим (60 °C) водним розчином натрію лаурилсульфату до одержання однорідної маси. Її можна використовувати для виготовлення мазей із сульфаніламидами, осадженою сіркою, саліциловою і бензойною кислотами, препаратами ртуті та ін.

Запропоновано емульсійні основи наступних сполук:

Триетаноламіну 2,0

Стеаринової кислоти 15,0

Ланоліну б/в 2,0

Масла вазелінового 25,0

Гліцерину 5,0

Води очищеної до 100,0

До сплаву стеаринової кислоти, ланоліну й масла вазелінового додають нагрітий розчин триетаноламіну і гліцерину у воді і добре перемішують до охолодження.

Гідрогенізованого сульфожіру 8,0

Натрію альгінату 2,0

Парафіну 30,0

Воску білого 2,0

Води очищеної до 100,0

Спочатку готують водний розчин натрію альгінату, що, набухаючи, утворює гель, інші компоненти сплавляють і змішують з гелем.

Емульсійних восків 7,0

Масла вазелінового 7,5

Гліцерину 12,5

Есилону-5 10,0

Натрію бензоату 0,2

Води очищеної 62,8

Виготовляють змішуванням у ступці сплаву емульсійних восків, есилону-5, масла вазелінового і гліцерину з підігрітим розчином натрію бензоату у воді. Ця основа використовується для виготовлення мазей з анестетиками (анестезин, новокаїн, тримекаїн, дикаїн).

Для виготовлення очних мазей з пілокарпіну гідрохлоридом використовують основу, що складається з емульгатора 3 і - 15 частин, коричневого спирту - 0,15 частин і води очищеної - 77,85 частин.

Емульсійні основи типу В/О при тривалому перебуванні на шкірі можуть викликати її мацерацію, що ще більше сприяє резорбції лікарського препарату. Вони характеризуються невеликими значеннями пластичної в'язкості, границі текучості, тому легко наносяться на шкіру. Будучи емульсіями другого роду, вони менше здатні змінювати свою консистенцію при зберіганні.

За властивостями жирозукри є ПАР і, отже, можуть бути емульгаторами. Ф. А. Жогло синтезував і вивчив ряд моно- і диефірів сахарози. Ним встановлено, що

диефіри пальмітинової і стеаринової кислот у кількості 2 % здатні з вазеліновим маслом (47 %), водою (45 %), метилцелюлозою (1 %) і церезином (5 %) утворювати стійку консистентну емульсію типу В/О. Метилцелюлоза і церезин у ній виконують роль загущувача.

У чистому вигляді жирозукри являють собою безбарвні кристалічні речовини без смаку і запаху. В організмі розпадаються на жирні кислоти, глюкозу і фруктозу. Не діють алергічно на шкіру, зберігають постійні значення рН шкіри і нормальний водний баланс.

На базі емульгатора Т-2 Е. Н. Кутумова запропонувала мазеву основу, яка згідно з ФС 42-124-72 називається «консистентна емульсія вода-вазелін» і має такий склад:

Вазеліну 60,0

Емульгатора Т-2 10,0

Води очищеної 30,0

Вазелін з емульгатором сплавляють при помішуванні на водяній бані, поступово додають гарячу воду (90-95 %), знову перемішують доти, поки температура не знизиться до 30 °С, і залишають у прохолодному місці до наступного дня.

Маса мазеподібної консистенції білого кольору з жовтуватим відтінком. Вона включена в ДФ ІХ як основа для виготовлення мазей сірчаної простої, скипидарної і з калію йодидом.

Для аптечного виготовлення мазей рекомендовані дві емульсійні основи. До складу першої входить ланолін безводний - 168 частин, вазелін -240 частин, вода очищена - 72 частини.

Друга емульсійна основа складається з ланоліну безводного, олії соняшникової і води очищеної, взятих у рівних кількостях. Спочатку сплавляють ліпофільні компоненти, потім додають при помішуванні гарячу воду, емульгування продовжують до повного охолодження основи.

Термін придатності цих основ обмежений при температурі не вище 25 °С для першої основи - 15 діб, для другої - 5 діб.

Абсорбційні основи. Поряд з емульсійними основами широке застосування знайшли безводні сплави ПАР з компонентами, що мають гідрофільні та гідрофобні властивості.

Ці своєрідні консистентні напівфабрикати ряд дослідників відносять до особливого класу мазевих основ, називаючи їх абсорбційними. Завдяки наявності ПАР ці основи здатні змішуватися з водою, водними розчинами лікарських речовин, утворюючи емульсії типу В/О або М/В. У зв'язку з цим термін «абсорбційна» позначає лише властивість основи інкорпорувати воду.

Запропоновано абсорбційну основу такого складу:

Спиртів шерстяного воску 6,0

Вазеліну 10,0

Церезину 24,0

Масла вазелінового 60,0

Ці інгредієнти сплавляються на водяній бані при 70-80 оС. і суміш перемішується до охолодження. Допускається зміна концентрації церезину і вазелінового масла з метою одержання основи будь-якої бажаної консистенції. Для одержання емульсійної основи на спиртах шерстяного воску слід до розплавлених інгредієнтів абсорбційної основи при перемішуванні додати 50 % води, нагрітої до 70-80 °С. В цю основу можна вводити різні лікарські речовини: сірку, цинку оксид, борну і

саліцилову кислоти, гідрокортизон, левоміцетин, калію йодид, стрептоцид та ін. Стабільність мазі зберігається більше 2 років.

До складу багатьох абсорбційних основ поряд з ПАР, оліями, восками включені вуглеводні. Це зв'язано з прагненням зменшити несприятливий вплив вуглеводнів на шкіру, слизову, раневі поверхні.

Для виготовлення мазей також використовуються сплави вазеліну з ланоліном безводним в різних співвідношеннях: 9:1, 8:2, 6:4.

Численні дослідження показують, що основи для мазей по їх здатності забезпечувати найбільш інтенсивне вивільнення і резорбцію лікарських препаратів можна розташувати в наступний ряд: гідрофільні, емульсійні типу О/В, емульсійні типу В/О, абсорбційні і гідрофобні. Але дотримувати зазначеної вище залежності активності мазі від характеру основи при одержанні мазей з новими лікарськими препаратами не можна. Існує чимало даних, які показують, що в кожному конкретному випадку в першу чергу необхідно враховувати направленість дії лікарського препарату, його властивості, характер взаємодії з компонентами основи й інші фактори

ВЛАСНА ТЕХНОЛОГІЯ МАЗЕЙ

Виготовлення гомогенних мазей. Мазі-сплави - це сполучення декількох плавких взаєморозчинних компонентів. До складу таких мазей можуть входити жири, воски, вуглеводні, смоли, пластирі, олії й інші речовини. Інгредієнти можуть бути як твердими, так і м'якими чи рідкими.

Сплавку компонентів проводять на водяній бані у порцеляновій чи емальованій чашці. Загальна технологія мазей-сплавів полягає в наступному: у першу чергу плавлять найбільш тугоплавкі речовини і до отриманого розплаву додають інші інгредієнти в порядку зниження температури плавлення; рідкі компоненти додають в останню чергу; отриманий рідкий розплав при необхідності проціджують крізь марлю в підігріту ступку (50-55 °С) і перемішують до охолодження. При цьому мазь стає пухкою, м'якою, легко розмазується внаслідок того, що перемішування перешкоджає утворенню мікрокристалічних каркасів, а також викристалізуванню деяких твердих інгредієнтів, що надають мазі грубозернистої структури.

Перемішування особливо доцільне, якщо у пропис мазі входить парафін, інакше він може виділитися у вигляді великих кристалів. Крім того, при розмішуванні мазі одержують пухку пористу структуру внаслідок інкорпорування повітря.

Порівняльна плавкість речовин, що входять до складу мазей-сплавів, приводиться нижче в такому порядку:

Проціджування невеликих кількостей мазі (10,0-20,0 г) у процесі їх виготовлення за рецептами приводить до великих втрат, тому в аптеках користуються основами, попередньо процідженими.

Приклади мазей-сплавів: спермацетова мазь (Unguentum Cetacei) - сплав 1 частини воску з 2 частинами спермацету і 7 частинами персикової олії; мазь діяхільна (Unguentum Diachylon) - сплав рівних частин пластиру свинцевого простого і вазеліну; офіційна мазь нафталанна (ДФ ІХ ст. 728) та ін.

Rp.: Naphthalani liquidi raffinati 70,0

Paraffini 18,0 Petrolati 12,0

Misce, fiat unguentum Da. Signa. Для пов'язок.

Розплавляють петролатум (тплав. - 60-62 °С), до отриманого розплаву при помішуванні додають парафін (тплав. - 50-54 °С) і в останню чергу - нафту нафталанську. Сплав перемішують у теплій ступці до повного остигання.

пкк Дата № рецепта

Petrolati 12,0

Paraffini 18,0

Naphthalani liquidi raffinati 70,0

мзаг. = 100 ml

Приготував:(підпис) Перевірив:(підпис)

Мазі-розчини - це мазі, що містять лікарські речовини, розчинні в мазевій основі (незалежно від /У природи).

Лікарські речовини розчиняють у розплавленій основі в порцеляновій (фарфоровій) чашці при обережному нагріванні на водяній бані.

Якщо в складі мазі прописана рідина, у якій розчинна речовина, то її розчиняють у цій рідині, а потім змішують з іншими компонентами.

Якщо лікарські речовини легко розчиняються в мазевій основі і прописані в невеликих кількостях (до 5 %), то їх спочатку розтирають з рівною кількістю жирного або вазелінового масла до повного розчинення, потім частинами додають основу, ретельно перемішують до однорідності.

При виготовленні мазей-розчинів потрібно враховувати наступне:

- якщо лікарська речовина має леткі властивості (камфора, ментол та ін.), то її розчиняють у напівостиглому розплаві (45-50 °С);
- не слід готувати пересичені розчини, тому що при охолодженні можуть викристалізуватися розчинені речовини;
- багато лікарських препаратів, розчинних у гідрофобних основах, знижують температуру плавлення останніх внаслідок утворення евтектик, тому для одержання досить щільних мазей-розчинів до складу мазевих основ вводять ущільнюючі компоненти (10 % воску чи парафіну).

Rp.: Mentholi 0,1

Vaselini 10,0

Misce, fiat unguentum Da. Signa. Мазь для носа.

У ступці 0,1 г ментолу розтирають з декількома краплями (0,1 г) вазелінового масла до повного розчинення і ретельно змішують з вазеліном.

Офіційний пропис мазі камфорної (ДФ ІХ ст. 721) трохи змінений: згідно ФС 42-751 -73 у її склад введений парафін.

Rp.: Camphorae 10,0 seu 10,0

Vaselini 60,054,0

Paraffini 8,0

Lanolini anhydrici 30,0 28,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Для втирань у плече.

Ланолін безводний і вазелін розплавляють (за правилом сплавки) на водяній бані й в отриманому розплаві, охолодженому до 45-50 °С, розчиняють камфору (летка речовина) і помішують до охолодження. Технологія даної мазі з парафіном аналогічна. Мазь являє собою комбіновану систему: мазь-сплав і мазь-розчин.

ОЦІНКА ЯКОСТІ МАЗЕЙ

Якість приготовлених мазей оцінюють так само, як і інших лікарських форм, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт), упаковку, оформлення, відсутність розшаровування і механічних включень, відхилень у масі. Визначення справжності проводять візуально за зовнішнім виглядом та органолептичними ознаками (запах, колір та ін.), які залежать від властивостей складових лікарських речовин та використаних мазевих основ.

Однорідність мазей визначають по величині часток твердої фази (ДФ XI). Для цього використовують біологічний мікроскоп, оснащений окулярним мікрометром МОБ-1 при збільшенні окуляра 15х і об'єктива 8х. Ціну поділки

окулярного мікрометра вивіряють по об'єкт-мікрометру для проникаючого світла (ОПМ). Пробу мазі відбирають, як зазначено в статті «Добір проб лікарських засобів», і вона повинна бути не менше 5,0 г. Якщо концентрація лікарських речовин у мазах перевищує 10 %, то їх розбавляють відповідною основою до вмісту близько 10% і перемішують. При доборі слід уникати подрібнення часток.

Методика визначення. Із середньої проби мазі беруть наважку 0,05 г і поміщають на необроблений бік предметного скла. Інша сторона предметного скла оброблена в такий спосіб: на середині його алмазом чи якимось іншим абразивним матеріалом наносять квадрат зі стороною близько 15 мм і діагоналями. Лінії фарбують за допомогою олівця по склу. Предметне скло поміщають на водяну баню до розплавлювання основи, додають краплю 0,1 % розчину судану III для жирових, вуглеводневих і емульсійних основ типу В/О чи 0,15 % розчину метиленового синього для гідрофільних і емульсійних основ типу О/В і перемішують. Пробу накривають покривним склом (24x24 мм). Фіксують його шляхом слабого натиснення і переглядають у чотирьох полях зору сегментів, утворених діагоналями квадрата. Для аналізу одного препарату проводять п'ять визначень середньої проби. У полі зору мікроскопа повинні бути відсутні частинки, розмір яких перевищує норми, зазначені у власних статтях.

Визначення рН мазей необхідне для контролю стабільності лікарських речовин і основи під час зберігання. Порушення рН свідчить про зміну їх фізикохімічних властивостей. Важливий критерій якості мазей - показники їх структурно-механічних (реологічних) властивостей. Консистенція мазей впливає на процеси їх виготовлення і розфасовки, намазуваності мазей і вивільнення з них лікарських речовин. Один з важливих факторів, від яких залежить консистенція, - це гранична напруга зсуву, яка характеризує здатність мазі чинити деякий опір при намазуванні та еструзії (здатності видавлюватися з туб, дозаторів і т. п.).

Важливими реологічними характеристиками мазей є пластична в'язкість, яку можна визначити на ротаційному віскозиметрі, а також пластична міцність, що визначається на конічному пластометрі.

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МАЗЕЙ

До напрямку удосконалення відноситься розширення асортименту основ для мазей і їх цілеспрямований вибір залежно від призначення мазі. Як приклад можна привести мазь «Нітронг», у якій основа (парафін, цетанол, оксипропілцелюлоза, вазелін) сприяє рівномірному всмоктуванню нітрогліцерину шкірою. Мазь діє пролонгуюче і призначається як додатковий

засіб у сполученні з перорально застосовуваними препаратами для профілактики приступів стенокардії.

Для впливу ліків на локальні процеси в прямій кишці чи на організм у цілому перспективне застосування ректальних мазей, бо при цьому лікарські речовини легко і швидко всмоктуються. Приведені приклади не обмежують подальшого удосконалення мазей. Перспективними також можуть виявитися мазі, фіксовані на папері, приготовлені по типу гірчичників. Удосконалення технології мазей і їх якості проводять і в таких напрямках:

- підвищення хімічної, фізичної, мікробіологічної стійкості основ і мазей;
- розробка доступних і об'єктивних методів оцінки якості мазей; -удосконалення упаковки;
- розробка і впровадження елементів малої механізації при виготовленні мазей в умовах аптек;
- розширення асортименту й уніфікація рецептури мазей і паст. Основні напрямки розвитку мазей можна розділити на наступні етапи:

1. Вивчення біологічних процесів, що відбуваються під час впливу лікарського засобу на ушкоджену і неушкоджену шкіру.

2. Створення м'яких лікарських форм із контрольованим впливом і вивільненням лікарських засобів, що забезпечують очікуваний терапевтичний ефект у визначеному місці й в очікуваний час.

3. Пошук носіїв, що забезпечують доставку лікарських засобів до місця захворювання.

Існує медична і фізико-хімічна класифікація мазей. Відповідно до медичної класифікації мазі поділяють за дією і місцем застосування. Залежно від дії розрізняють мазі поверхневого і глибокого дії. За місцем застосування розрізняють мазі:

Дерматологічні (власне мазі), які застосовуються на шкіру; Очні, які застосовуються на кон'юнктиву ока; Для носа, що наносяться на слизову оболонку нижньої носової раковини;

Вагінальні Уретральні Ректальні.

Останні три види мазей вводяться за допомогою спеціальних шприців. Відповідно до фізико-хімічної класифікацією мазі поділяють за консистенцією · Типом дисперсних систем і мазевих основ. Залежно від консистенції розрізняють:

- рідкі мазі (лініменти) · креми
- гелі
- власне мазі
- густі мазі — пасти
- сухі мазі-напівфабрикати, призначені для розведення водою або жирами.

За типом дисперсних систем (в залежності від ступеня дисперсності лікарської речовини і характеру її розподілу в основі) розрізняють: Гомогенні мазі.

Гетерогенні мазі.

Гомогенні мазі - це системи, які характеризуються відсутністю міжфазної поверхні розділу між лікарськими речовинами і основою мазі. В цьому випадку лікарська речовина розподілена в основі по типу розчину, тобто доведена до молекулярного або міцелярного ступеня дисперсності. До гомогенним відносяться: мазі-розчини, мазі-сплави і екстракційні мазі. Гетерогенні мазі - це системи, які мають поділ фаз з різними прикордонними шарами. До них відносяться суспензійні (тритураційних),

емульсійні і комбіновані мазі. Різні фізичний стан лікарських речовин в мазі пояснюється переважно їх властивостями (розчинністю або не розчиняється в воді і маслі тощо), в залежності від яких утворюється і відповідний тип мазі. За типом (характером) мазевих основ розрізняють мазі, приготовлені на: Гідрофобних (ліпофільних), гідрофільних Дифільних (гідрофільно-ліпофільних) основах. Таким чином, медична класифікація дає загальне уявлення про мазі (призначення, застосування і т. П.), А фізико-хімічна - відбиває технологію мазей і критерії їх якості. Різні мазеві основи Мазеві основи можуть бути у вигляді індивідуальних або суми різних речовин, які обумовлюють необхідний обсяг, відповідну консистенцію і деякі специфічні особливості мазі. Завдяки консистенції основа - прекрасний змазуючий засіб для шкіри, яка робить її м'якою, гладкою, еластичною і охороняє від висихання. Під дією основи природна жирова захист шкіри посилюється, швидше загоюються тріщини і садна, зменшується випаровування води, завдяки чому набухає роговий шар і затримується природна теплота, чим досягається значна захист від вологості і холоду. Остання обставина має суттєве значення для плавців, які знаходяться у воді в період змагань. Крім того, основи добре вбирають у себе зовнішнє забруднення шкіри і полегшують його видалення. Ці та інші дослідження показують, що мазевих основ не просто індиферентний носій, а активний компонент фармакодинаміки мазі. Вибір маzewої основи залежить від фізикохімічних властивостей призначуваних лікарських засобів і характеру дії мазі. Основа, яка б забезпечувала максимальний терапевтичний ефект мазі, повинна відповідати таким вимогам:

- Мати добре намазиваємость, тобто необхідні структурно механічні (консистентні) властивості: в'язкість, пластичність, текучість, тиксотропність і тд .;
- Добре сприймати лікарські речовини, тобто мати абсорбуючу здатність;
- Не змінюватися під дією повітря, світла, коливань температури і не реагувати з лікарськими речовинами, які вводяться в неї, тобто мати хімічну стійкість;
- Бути індиферентною у фармакологічному відношенні, не мати подразнюючої і сенсібілізуєющей дії, сприяти зберіганню первісного значення рН шкіри або слизової оболонки;
- Не піддаватися обсемененню мікроорганізмами;
- Не повинна бруднити одяг, не бути занадто липкою, легко змиватися за допомогою мила і без нього;

Властивості основи повинні відповідати меті призначення мазі: основи захисних мазей, застосовувані з профілактичною метою, повинні швидко засихати і щільно прилягати до поверхні шкіри; основи для поверхнево діючих мазей не повинні всмоктуватися; основи для мазей резорбтивної дії повинні, навпаки, глибоко проникати в шкіру, досягати кров'яної про русла і сприяти всмоктуванню лікарських речовин. Однак мазевих основ, які повністю відповідали б цим вимогам, немає. Тому для отримання необхідної якості основи часто застосовують суміші різних речовин (складні мазеві основи).

КЛАСИФІКАЦІЯ ОСНОВ.

Речовини, що використовуються як основи для мазей, відрізняються за джерелами отримання, хімічним складом, фізико-хімічними властивостями. Це знайшло своє відображення в класифікації основ, наведених в різних навчальних посібниках, підручниках, оглядах і статтях. Істотним недоліком багатьох пропонованих класифікацій є те, то вони змішують основи для мазей з їх окремими компонентами.

Залежно від джерел отримання мазеві основи та їх компоненти підрозділяються на натуральних і штучних. В останню групу входять основи, які є різноманітними синтетичними або полусинтетическими речовинами або їх сумішами як одна з одною, так і з натуральними речовинами. За хімічним складом основи поділяються на ефіри гліцерину і жebraками жирними кислотами, складні ефіри цих кислот з високомолекулярними одноатомними спиртами, високомолекулярні вуглеводні та їх аміни, неорганічні сполуки, полісахариди та ін.

В основу класифікації має бути покладений найбільш характерна ознака, що дозволяє об'єднати речовини в єдину, органічно пов'язану групу. Такий характерна ознака для всіх речовин або композицій основ - їх здатність взаємодіяти з водою.

За інтенсивністю взаємодії і водою всі основи поділяють на три групи: · гідрофобні · гідрофільні · дифільні До цієї групи належать: жирові · вуглеводневі · Силіконові основи.

Жирові основи. Серед жирових основ найбільш широке застосування мають жири тваринного і рослинного походження, а також продукти їх промислової переробки. Вони є тригліцеридів вищих жирних кислот і близькі за своїм складом до жирових виділень шкіри. Жири індиферентні, добре всмоктуються, змішуються з багатьма лікарськими речовинами і добре їх вивільняють, порівняно легко змиваються теплою мильною водою.

Але разом з тим вони недостатньо стійкі і розкладаються (гіркнуть) з утворенням вільних жирних кислот, альдегідів та інших сполук, які можуть вступати в хімічні реакції з наявними у складі мазей лікарськими речовинами і подразнюючу діяти на шкіру.

Свинячий жир (*Adeps suillus depuratus*. *Axungia porcina depurata*) отримують витоплюванням жиру, який покриває внутрішні органи свині. Він являє собою суміш тригліцеридів олеїнової кислоти і тріпальмітину і тристеарин. Продукт білого кольору, м'якої ніжної консистенції, має дуже слабкий запах, плавиться при температурі 34 - 35 ° С, в свіжому вигляді не подразнює шкіру і не перешкоджає шкірному диханню, досить легко проникає крізь епідерміс і добре віддає шкірі лікарські речовини.

Яловичий жир (*Sebum bovinum*) належить до числа твердих жирів, оскільки містить тригліцериди твердих насичених жирних кислот пальмітинової і стеаринової і порівняно мало тригліцеридів ненасичених кислот типу лінолевої. Він має жовтувате забарвлення і слабкий запах, температура його плавлення 42-52 ° С. При кімнатній температурі він твердий і крихкий, через те в чистому вигляді як мазеві основи непридатний. Іноді він використовується для ущільнення мазей на жирових основах.

Аналогічні властивості і застосування має баранячий жир.

Гусячий жир (*Adeps anserinum*) - м'яка маса жовтувато кремового кольору з температурою плавлення 26-34 ° С; належить до числа важко застигає жирів, використовується в складі мазей при обмороженнях.

Рослинні жири (масла). Велика частина рослинних жирів відноситься до числа рідких, тому вони в чистому вигляді як основи не використовуються. Вони досить широко застосовуються як добавки до твердих основ (жирів, восків, вуглеводнів), утворюючи сплави м'якої консистенції. У технології мазей використовують олії: мигдальне, абрикосовий, персикову, соняшникову, сливову, бавовняну, оливкову та ін.

Гідрогенізовані жири - це продукти промислової переробки жирів і рослинних олій. Процес гідрування природних жирів здійснюється в реакторах при підвищеній температурі (180-240 ° С) і тиску, в присутності каталізаторів (зазвичай мідно нікелевих) і при постійній подачі водню.

В результаті насичення воднем гліцеридів ненасичених жирних кислот останні перетворюються в насичених, утворюючи продукти будь-якої консистенції з різними температурами плавлення аж де твердих продуктів, які мають більшу стабільність фізико-хімічних показників.

Гідрогенізовані жири можуть бути використані:

а) самостійно як основи для мазей, якщо вони в'язкопластичні;

б) як компоненти основ для мазей, якщо вони тверді або напіврідкі.

ДФ XI як мазеві основи рекомендує використовувати такі мазеподібні продукти:

Саломас, гідрожір чи (*Adeps hydrohcnisatus*), який отримують з рафінованої олії; схожий на свинячий жир, але більш щільний. Рослинна сало (*Axungia vegetabilis*) - сплав, який складається з 88-90% гідрожір і 10-12% рослинного масла. Вуглеводневі основи. У 1876 р в фармацевтичну практику був введений вазелін як основа для мазей. Як компоненти основ для мазей в цей час стали також застосовувати рідкі і тверді парафіни. Комбінації рідких і твердих вуглеводнів давали можливість створювати мазеві основи необхідної консистенції, які б не горкли, були нейтральними і сумісними з великою кількістю лікарських препаратів.

Вазелін (*Vaselinum*) являє собою очищену суміш твердих, м'яких і рідких вуглеводнів, одержуваних з нафти.

Однорідна мазеподібної маса без запаху, білого або жовтуватого кольору. При намазуванні на скляну пластинку дає рівну незповзаючу плівку. З жирними маслами і жирами змішується у всіх співвідношеннях. При розплавлюванні дає прозору рідину зі слабким запахом парафіну або нафти. Температура плавлення 37-50 ° С. Чи не омільюється розчинами лугів, що не окислюється, що не гіркне на повітрі і не змінюється при дії концентрованих кислот.

Вазелін широко застосовують як самостійну мазевих основ для поверхнево діючих дерматологічних мазей. Для застосування на слизові оболонки і збільшення резорбтивної здатності вазеліну його комбінують з ланоліном.

Для очної практики застосовують вазелін сорту «для очних мазей», очищений від оновлюють домішок і підданий гарячому фільтрування та стерилізації.

Поруч з фармакопейним застосовують також вазелін медичний за, який отримують сплавлення церезина, парафіну, очищеного петролатуму або їх домішок з очищеним нафтовим маслом.

Петролатум (*Petrolatum*) - не суміш твердого парафіну з мінеральним маслом, світло-коричнева маса з температурою плавлення вище 60 ° С. Отримують при депарафінізацією нафтових авіаційних масел. Для медичних цілей додатково очищається і використовується в складних основах для мазей як наповнювач.

Парафін (*Paraffinum solidum*) являє собою білу кристалічну масу, жирну на дотик. Складається з високомолекулярних вуглеводнів, має температуру плавлення 50-57 ° С, застосовується як добавка до основ з метою ущільнення їх консистенції. В умовах жаркого клімату до звичайної основі ДФ X рекомендує додавати 10% парафіну або воску.

Масло вазелінове, або рідкий парафін (*Oleum Vaselini, Paraffinum liquidum*) - це фракція нафти, одержувана після відгонки гасу. Безбарвна масляниста рідина без запаху і смаку, нерозчинна у воді і легко змішується в усіх відношеннях з рослинними оліями (крім рицинової). Застосовується з метою отримання основи більш м'якої консистенції.

Озокерит (*Osokeritum*) - воскоподібний природний мінерал, або гірський віск, суміш високомолекулярних вуглеводнів. Застосовується в складних основах у вигляді обессмоленної озокериту - ясно-жовтою маси, яка плавиться при температурі вище 60 ° С.

Віск (*Ceresinum*) рафінований озокерит, який являє собою аморфну безбарвну ламку масу, яка плавиться при 68-72 ° С. У хімічному відношенні індиферентний. Добре сплавляється з жирами і вуглеводнями, утворюючи сплави, які не кристалізуються. Застосовується для отримання складних мазевих основ (штучних вазеліном). Вазелін штучний (*Vaselinum artificiale*) - це складні сплави, приготовлені з рідкого і твердого парафінів, обессмоленної озокериту або церезину, іноді з добавкою петролатуму. У найпростішому випадку це сплав 1 частини парафіну і 4 частин вазелінового масла (*Unguentum Paraffini*). Сплав схильний до синерезису і при зберіганні стає зернистим. Якість цих сплавів зазвичай тим краще, чим більш складне поєднання компонентів. Нафталанської нафту (*Naphthalanum liquidum, Naphtha Naphthalani*) - густа сіропоподібна рідина чорного кольору з зеленкуватого фіюоресценцією і своєрідним запахом. Змішується у всіх співвідношеннях з гліцерином, оліями і жирами. Діє дезінфікуючий і болеутоляюче. Ефективний лікувальний засіб при опіках I і II ступеня. Є ряд прописів з нафталанською нафтою для лікування корости, сверблячки, екзем, бешихи шкіри, артритів, радикулітів та інших захворювань.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГІДРОФІЛЬНИХ ОСНОВ.

Гідрофільні мазеві основи містять у собі речовини різної хімічної природи, поєднані загальною властивістю розчинятися або набухати у воді. Вони являють собою драгли вискомолекулярних сполук (природні або синтетичні) або високодисперсних гідрофільних глин.

Деякі з цих основ добре всмоктуються через шкіру, інші - утворюють на шкірі більш-менш пружні захисні плівки, тобто втрачають воду за рахунок випаровування. Оскільки випаровування води пов'язане з поглинанням тепла, гідрофільні основи мають охолоджуючу дію, яке нагадує дію вологої пов'язки. Гідрофільні основи сумісні з багатьма лікарськими сполуками і легко їх вивільняють із зовнішньої водної фази в тканини організму.

Крохмале-гліцеринова основа, або гліцеринова мазь (*Unguentum Glycerini*) являє собою білуватого кольору напівпрозору драглюватої консистенції масу, легко розчинну у воді і секретах слизових оболонок. Ця остання обставина сприяло її тривалого додатком як основи для виготовлення мазей, які наносяться на слизові оболонки. Згідно ДФ IX крохмале-гліцеринову мазь готують шляхом змішування 7 частин пшеничного крохмалу з рівною кількістю води очищеної з наступним додаванням 93 частин гліцерину при обережному нагріванні на водяній бані до отримання 100 частин однорідної маси. Основа стійка щодо мікрофлори, але нестійка у фізико-хімічному відношенні, тому що при зберіганні піддається синерезису.

Колагенові основи.

Колаген - це природний біополімер, який представляє собою фібрилярний білок сполучної тканини тварин. Отримують його з певних ділянок шкіри у вигляді пастоподібної маси або розчину. Колаген раніше використовували для виготовлення ряду медичних виробів (шовний матеріал, судинні протези і тд.). Потім з нього почали отримувати плівки, які містять лікарські речовини різного призначення. Колаген дуже перспективний для мазей, тому що забезпечує виражений терапевтичний ефект і пролонговану дію.

Як гідрофільні основи були запропоновані Трагакант-гліцерінові драглі, які містять 3% трагаканту і до 40% гліцерину.

У закордонній практиці знайшли застосування пектинові, альгінової, муцину та інші основи з рослинних ВМС.

У нашій країні були досліджені можливості застосування розчинів полісахаридів мікробного походження як основи для мазей.

Метилцелюлоза (МЦ) - простий ефір, який отримують взаємодією лужної целюлози і хлористого метилу. Введення МЦ в мазі на жирових основах надає їм гідрофільність і більш швидко вивільнення лікарських речовин, покращується контактування лікарських речовин з ураженими ділянками шкіри. Володіючи адсорбційними властивостями, МЦ поглинає різного роду виділення пошкодженої шкіри і створює захисну плівку на поверхні шкіри. МЦ сумісна з багатьма лікарськими препаратами.

Натрій-карбоксиметилцелюлоза (НАТРИЙ-КМЦ). Розчини натрій-КМЦ як основи для мазей застосовуються обмежено, хоча і мають перспективи.

Основи на базі МЦ і натрій-КМЦ зазвичай одержують, змішуючи їх з гліцерином за прописами:

1) метилцелюлози 6,0 г, гліцерину 20,0 г, води 74 мл; 2) натрій-КМЦ 6,0 г, гліцерину 10,0 г, води 84 мл. В основи додають консерванти.

Заслужують уваги й інші похідні целюлози, які випускаються у виробничому масштабі.

Як основи для мазей відоме застосування оксіпропілметилцелюлозі (ОПМЦ) і ацетофталілцелюлозі (АФЦ).

Поліетиленоксидна (поліетіленгліколеві) (ВЕО) основи отримують сплавленням твердого та рідкого поліетиленоксиду.

ПЕО - основа складається з 60,0 г ПЕО-400 і 40,0 г ПЕО-4000 або 70,0 г ПЕО-400 і 30,0 г ПЕО-1500. На водяній бані при 70 ° С розплавляють ПЕО-4000 (ПЕО-1500), додають ПЕО-400 і перемішують механічною мішалкою протягом 30 хвилин до отримання однорідної м'якої сметаноподібної маси.

Поліетіленгліколева основа - нейтральна, нетоксична, при тривалому застосуванні НЕ мацерирується шкіру, легко вивільняє лікарські речовини, не є середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Крім цього, ПЕО-основи мають здатність розчиняти гідрофільні і гідрофобні лікарські речовини; слабе бактерицидну дію, обумовлену наявністю в молекулі первинних гідроксильних груп; осмотичну активність, яка сприяє лікуванню забруднених ран. У таких випадках мазі на ПЕО діють як вимивають і миючі засоби. Поліетиленові гелі (наприклад, аеросил 4 ч., Масла вазелінового 84 ч., Парафіну 6 ч., Поліетилену високого тиску 15 ч.) Входять до складу захисних мазей (для захисту шкіри від дії лугів, кислот), прохолоджуючих емульсійних кремів та ін. вони

індиферентні, погано змиваються з поверхні шкіри, несумісні з водою і водними розчинами лікарських речовин, спиртом, березовим дьогтем, ихтиолом.

Основи з глинистих мінералів. До складу глин і глинистих порід входять найбільш характерні і специфічні для них мінерали: каолініт - основний мінерал медичної білої глини, монтморілоніт-бентонітових глин тощо Вони на 90% складаються з оксидів силіцію, алюмінію, феруму, магнію і води. У незначних кількостях до складу мінералів також входять оксиди кальцію, натрію, калію, титану. Деякі з цих оксидів в окремих мінералах відсутні.

Характеристика Ліпофільність-гідрофільних (дифільних) основ.

Це різні за складом композиції, які мають як ліпофільні, так і гідрофільні властивості. Вони характеризуються здатністю змішуватися як з жиророзчинними речовинами, так і з водними розчинами лікарських речовин.

До цієї групи основ належать як безводні сплави ліпофільних основ з емульгаторами, що здатні поглинати значну кількість води (абсорбційні основи), так і водосодержащие - емульсійні основи.

Ліпофільність-гідрофільні основи, на відміну від вуглеводнів, забезпечують значну резорбцію лікарських речовин з мазей, не заважають газо- і теплообміну шкірного покриву, мають гарні консистентні властивості. Таким чином, це одна з найбільш поширених і перспективних основ.

Найпоширеніший представник цієї групи - ланолін (*Lanolinum*). який отримують з промивних вод овечої вовни.

Тому часто ця речовина називають вовняним воском (*Adeps lanae*). Природна суміш складних ефірів високомолекулярних циклічних спиртів, жирних кислот і вільних високомолекулярних спиртів. Очищений ланолін - маса біло жовтого кольору, густий, в'язанням, мазеподібної консистенції, зі своєрідним слабким запахом; температура плавлення 36-42 °С. У воді ланолін нерозчинний, але змішується з нею, поглинаючи (емульгуючи) її понад 150%, не втрачаючи при цьому свою мазеобразную консистенцію. На цьому важливому та цінне властивість засноване застосування безводного ланоліну (*Lanolinum anhydricum*), оскільки за допомогою його в мазі можна вводити велику кількість водних рідин. Безводний ланолін має досить високу стабільність і хімічну індиферентність. Він здатний всмоктуватися шкірою і слизовими оболонками, не подразнює їх, легко сплавляється з жирами, вуглеводнями і воском. Недолік безводного ланоліну як основи - висока в'язкість, клейкість і трудноті намазування - не дозволяє застосовувати його в чистому вигляді. З цієї причини він майже завжди застосовується в суміші з іншими основами і найчастіше з вазеліном.

ДФ Х рекомендує користуватися ланоліном водним (*Lanolinum hydricum*), якщо в рецепті не зазначений вид ланоліну. Водний ланолін це густа жовтуватобілого кольору в'язка маса, яка складається з 70 частин ланоліну безводного і 30 частин води. При нагріванні, як всяка емульсійна система - розшаровується.

Спермацет (*Cetaceum*) твердий воскоподібний продукт, який отримують з кашалотового жиру. Це складний ефір етилового спирту і пальмітинової кислоти, температура плавлення 45-54 °С, стійкий при зберіганні. Легко сплавляється з жирами, воском, вазеліном. Ці сплави мають певну щільність, своєрідну слизьку і здатність поглинати рідини, утворюючи грубі емульсії, їх часто застосовують в косметичці для виготовлення кремів.

Віск (Сєга). Бджолиний віск являє собою тверду, зернисту, ламку масу від жовтого до коричневого кольору зі слабким запахом меду. Плавиться при температурі 63-65 °С.

Бджолиний віск добре сплавляється з жирами, вуглеводнями і іншими воском. Завдяки наявності 11 вищих спиртів віск здатний емульгувати деякі кількості води. Він додає основам і мазей пластичність і підвищує їх щільність.

Введення лікарських речовин в мазі проводять з урахуванням їх фізикохімічних властивостей і виписаних кількостей.

Лікарські речовини, нерозчинні ні у воді, ні в основі (цинку оксид, бісмуту нітрат основний, глина біла, дерматол, норсульфазол, сірка, стрептоцид, тальк та ін.), Як правило, вводять до складу суспензійних мазей у вигляді порошоків, подрібнених до максимальному ступені дисперсності за правилом Дерягина по типу суспензії.

У суспензійні мазі вводять також водорозчинні речовини, які вимагають для розчинення значної кількості води (натрію тетраборат. Кислота борна, сульфаніламідні препарати та ін.).

За типом суспензії вводять в дерматологічні мазі - цинку сульфат і резорцин.

Якщо сумарна кількість цих речовин до 5%, їх розтирають з рідиною, яка подібна за властивостями до основи: гідрофільна основа - вода очищена, вазелін - вазелінова олія, жирова основа - кісточкова олія. Рідини беруть за правилом Дерягина? від маси сухої речовини.

Якщо сумарна кількість цих речовин більше 5%, їх розтирають за правилом Дерягина від маси сухої речовини подплавимою основи.

Лікарські речовини, розчинні у воді (солі алкалоїдів, калію йодид, новокаїн, срібла нітрат та ін.) Вводять переважно до складу емульсійних мазей, розчиняючи їх у мінімальній кількості води або в основі, якщо основа гідрофільна.

Якщо основа гідрофобна і сумарна кількість цих речовин до 5%, їх розчиняють у воді, водних розчинах, рідких екстрактах, якщо вони прописані в рецепті і емульгують ланоліном. Якщо гідрофільна рідина не прописана в рецепті її вираховують із ланоліну водного (30%) і емульгують ланоліном водним (70%)

Лікарські речовини, розчинні в жирах (камфора, ментол, тимол, хлоралгідрат, фенол кристалічний, анестезин до 2%, фенилсалицилат та ін.) Вводять в однофазні мазі-розчини, розчиняючи їх у жирній основі або її складової частини.

Якщо сумарна кількість цих речовин до 5%, їх розтирають з рідиною, яка подібна за властивостями до основи: вазелін - вазелінова олія, жирова основа - кісточкова олія. Рідини беруть стільки, скільки речовин.

Якщо сумарна кількість цих речовин більше 5%, їх розтирають з рівною кількістю до маси сухих речовин подплавимою основи.

У гідрофільні основи ці речовини вводять за типом суспензії.

Виготовлення комбінованих мазей.

Ці мазі можна розглядати як мазі змішаного типу, які складаються з окремих типів мазей. Комбіновані мазі - це складні багатоконпонентні мазі, які містять в своєму складі кілька лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями, які вимагають виготовлення різних типів-мазей: суспензій, емульсій, розчинів, сплавів. Виготовлення комбінованих мазей регламентується тими ж правилами, які передбачені в технології окремих типів мазей. При цьому з урахуванням наявності виникають комбінацій (наприклад, мазь-суспензія і розчин або мазьемульсія і мазь-

розчин та ін.) Можлива різна послідовність технологічних стадій, яка повинна бути раціональною.

В аптечних умовах виготовлення комбінованих мазей проводять в одній і тій же ступці, при необхідності змішуючи отриману раніше частину мазі до носика або на стінку ступки. Тому, якщо до складу комбінованої мазі входять лікарські речовини, які утворюють суспензійний тип мазі, доцільніше першої в ступці приготувати мазь-суспензію. Комбіновані мазі виготовляють в наступній послідовності:

· Мазь-суспензія · Мазь-розчин · Мазь емульсія · * Мазі-сплави можна готувати у міру необхідності

Технологічні стадії приготування мазей-суспензій

1. Дотримання санітарного режиму і підготовка робочого місця
2. Отвеска лікарських речовин
3. Змішування за правилами приготування складних порошків.
4. Отвеска основи
5. Диспергирование з допоміжною рідиною або підтопленої основою
6. Змішування

Технологічні стадії приготування мазей-розчинів

1. Дотримання санітарного режиму і підготовка робочого місця
2. Отвеска лікарських речовин
3. Змішування за правилами приготування складних порошків.
4. Отвеска основи
5. Диспергирование з допоміжною рідиною або підтопленої основою
6. Змішування

Технологічні стадії приготування мазей-емульсій

1. Дотримання санітарного режиму і підготовка робочого місця
2. Отвеска лікарських речовин
3. Змішування за правилами приготування складних порошків.
4. Отвеска емульгатора
5. Розчинення в воді очищеній
6. Емульгування

Виготовлення комбінованих мазей проводять в одній і тій же ступці, при необхідності змішуючи отриману раніше частину мазі до носика або на стінку ступки.

ОЦІНКА ЯКОСТІ МАЗЕЙ

Якість приготовлених мазей оцінюють так само, як і інших лікарських форм, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт), упаковку, оформлення, відсутність розшаровування і механічних включень, відхилень у масі. Визначення автентичності проводять візуально за зовнішнім виглядом та органолептичними ознаками (запах, колір та ін.), Які залежать від властивостей складових лікарських речовин та використаних мазевих основ. Однорідність мазей визначають за величиною частин твердої фази. Для цього використовують біологічний мікроскоп. Пробу мазі відбирають, як відзначено в статті «Відбір проб лікарських засобів», і вона повинна бути не менше 5,0 м Якщо концентрація лікарських речовин в мазі перевищує 10%, то їх

розбавляють відповідною основою до вмісту близько 10% і перемішують. При відборі слід уникати подрібнення частин.

Методика визначення. Із середньої проби мазі беруть наважку 0,05 г і поміщають на необроблений бік предметного скла. Інша сторона предметного скла оброблена таким способом: на середині його алмазом або якимось іншим абразивним матеріалом наносять квадрат зі стороною близько 15 мм і діагоналями. Лінії фарбують за допомогою олівця по склу. Предметне скло поміщають на водяну баню до розплавлення основи, додають краплю 0,1% розчину Судану III (для жирових, вуглеводневих і емульсійних основ типу В / О) або 0,15% розчину метиленового синього (для гідрофільних і емульсійних основ типу Про / В) і перемішують. Пробу накривають покривним склом (24x24 мм). Фіксують його шляхом слабого натискання і переглядають в чотирьох полях зору сегментів, утворених діагоналями квадрата. Для аналізу одного препарату проводять п'ять визначень середньої проби. В поле зору мікроскопа повинні бути відсутні частинки, розмір яких перевищує норми, зазначені в статтях.

Визначення рН мазей необхідне для контролю стабільності лікарських речовин і основи під час зберігання. Порушення рН свідчить про зміну їх фізикохімічних властивостей. Важливою критерією якості мазей - показники їх структурно механічних (реологічних) властивостей. Консистенція мазей впливає на процеси їх виготовлення і розфасовки, намазиваємості мазей і вивільнення з них лікарських речовин. Один з важливих факторів, від яких залежить консистенція, - це максимальне напруження зсуву, яке характеризує здатність мазі чинити деякий опір при намазуванні і екструзії (здатності видавлюватися з туб, дозаторів і т. п.)

Важливими реологічними характеристиками мазей є пластична в'язкість, яку можна визначити на ротаційному віскозиметрі, а також пластична міцність, яка визначається на конічному Пластометри.

УПАКОВКА І ЗБЕРІГАННЯ МАЗЕЙ

В умовах аптек мазі пакують в скляні, порцелянові чи пластмасові банки ємністю від 10,0 до 100,0 г з пластмасовими кришками, які нагвинчують або натягаються. У всіх випадках під кришку підкладають пергаментний або парафініруемий папір або картонні прокладки з двостороннім поліетиленовим покриттям і відповідно оформляють мазь до відпустки. Мазі і пасти, які містять речовини, які змінюються під впливом світла, відпускають в світонепроніцаємих банках.

Готові мазі і пасти переносять з ступки в банки за допомогою шпателя і целулоїдною пластинки, якій збирають мазь спочатку з маточки, а потім зі стінок ступки. Банки слід підбирати за обсягом мазі. При заповненні банки маззю не повинно залишатися вільних просторів (порожнин), для чого необхідно вносити мазь окремими порціями і ущільнити постукуванням дна банки об долоню.

Необхідно відзначити, що поряд з незаперечними перевагами (хімічна інертність, непроникність лікарських речовин, водяної пари, газів, можливість герметизації, доступність) банки зі скла мають і недоліки: мала механічна міцність, незручність транспортування, трудомісткість мийки. Застосовуються також пластмасові банки з полістиролу з кришками, проте вони непридатні для зберігання мазей, які містять в своєму складі дьоготь, метилсаліцилат, скипидар, камфору, фенол, ефірні масла.

Як відомо, медична і парфумерна промисловість широко використовують туби для відпустки коштів мазеподібної консистенції. Незважаючи на те, що туби більш раціональні і гігієнічні, аптеки для відпустки екстемпоральних мазей їх

використовують рідко. Перевага відпустки мазей в тубах в тому, що мазі захищені від дії зовнішнього середовища, не забруднюються при використанні; туби легкі, портативні.

Туби бувають металеві (олов'яні, алюмінієві) і пластмасові. Вони мають циліндровий корпус для заповнення мазю, виготовлений з нержавіючої сталі або твердого полімерного матеріалу, всередині якого ковзає поршень зі штоком, який виштовхує мазь в тубу через мундштук, який прикріплюється на кришці корпусу або відлитий разом з кришкою. Після наповнення туби піддаються вальцюванню і таврування також за допомогою малогабаритних пристроїв. Власне кажучи, майже весь процес виготовлення мазей в умовах аптек може бути механізований.

У деяких випадках при незначних резорбтивними мазей, які містять отруйні речовини, виникає необхідність точного дозування лікарського препарату. Для цього мазі відпускають в градуювальних патронах, закритих з одного боку рухомим поршнем. Шляхом переміщення поршня розділяють мазі на необхідні дози. У заводському виробництві можливе фасування окремих доз мазі в оболонки з масла какао, сформовані у вигляді окремих кульок.

Стійкість різних мазей залежить від багатьох умов: фізико-хімічних властивостей лікарських речовин і основи, чистоти складових компонентів мазі, умов зберігання (температури, світла, вологості тощо), виду тари і упаковки. Зазвичай менш стійкими є мазі, приготовані на емульсійних основах, гідрофільних гелях.

Відповідно до вказівок ДФУ все мазі слід зберігати в прохолодному, захищеному від світла місці в добре закупорених банках.

ВДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МАЗЕЙ

До напрямку удосконалення відноситься розширення асортименту основ для мазей і їх цілеспрямований вибір в залежності від призначення мазі. Як приклад можна привести мазь «нитронг», в якій основа (парафін, цітанол, оксіпропілцелюлоза, вазелін) сприяє рівномірному всмоктуванню нітрогліцерину шкірою. Мазь діє пролонгується і призначається як додатковий засіб в з'єднанні з перорально застосовуваними препаратами для профілактики нападів стенокардії.

Для впливу ліків на локальні процеси в прямій кишці або на організм в цілому перспективне застосування ректальних мазей, тому що при цьому лікарські речовини легко і швидко всмоктуються.

Наведені приклади не обмежують подальшого удосконалення мазей. Перспективними також можуть виявитися мазі, фіксовані на папері, приготовані за типу гірчичників. Удосконалення технології мазей і їх якості проводять і в таких напрямках:

- Підвищення хімічної, фізичної, мікробіологічної стійкості основ і мазей;
- Розробка доступних і об'єктивних методів оцінки якості мазей;
- Удосконалення упаковки;
- Розробка та впровадження елементів малої механізації при виготовленні мазей в умовах аптек;
- Розширення асортименту і уніфікація рецептури мазей і паст.

Основні напрямки розвитку мазей можна розділити на наступні етапи:

1. Вивчення біологічних процесів, що відбуваються під час впливу лікарського засобу на пошкоджену та неушкоджену шкіру.

2. Створення м'яких лікарських форм з контрольованим впливом та вивільненням лікарських засобів, які забезпечують очікуваний терапевтичний ефект у певному місці та в очікуваний час.

3. Пошук носіїв, які забезпечують доставку лікарських засобів до місця захворювання.

Супозиторії

Все більшого поширення в медичній практиці всіх країн набувають супозиторні ліки. Це пояснюється їх позитивними властивостями і відсутністю негативних ефектів, характерних для пероральних та ін'єкційних ліків.

Супозиторні ліки можуть виявляти як загальну, так і місцеву дію на організм. Супозиторії - тверді при кімнатній температурі і розплавляються або розчиняються при температурі тіла дозованих лікарських форм. Розрізняють супозиторії ректальні (свічки), вагінальні та уретральні (палички).

Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра з загостреним кінцем чи іншу форму з максимальним діаметром 1,5 см. Маса одного

супозиторія повинна знаходитися в межах від 1 до 4 г. Маса супозиторія для дітей повинна бути від 0,5 до 1,5 г. МЛС згідно ДФУ класифікують за такими ознаками:

- за сплором\ідненістю до води: на гідрофільні та гідрофобні (ліпофільні);
- за здатністю адсорбувати воду і механізмом абсорбції;
- за типом дисперсійних систем: на однофазні (розчини, сплави), двофазні (емульсії типу масло / вода (м / в), суспензії, колоїдні дисперсії вищих жирних спиртів або кислот (стабілізовані гідрофільними ПАВ) і багатофазні системи (множинні емульсії м / в / м і в / м / в, а також комбіновані системи);
- за реологічними властивостями при встановленій температурі зберігання та умови застосування;
- законцентрацією і дисперсним си\таном допоміжних і / або ЛВ.

За сукупністю ознак мазеподібні ЛЗ для місцевого застосування (Unguenta) можуть бути класифіковані як:

мазі (Ointments); креми (Creams); гелі (Gels); пасти (Pastes); лініменти (Liniments).

Основи - носії для МЛФ підрозділяються за ступенем спорідненості компонентів основи до води на такі групи: гідрофобні, абсорбційні, водозмиваючі та водорозчинні. Така класифікація враховує здатність основи до поглинання рідких виділень шкіри і тканин, і узгоджується з технологічними принципами приготування мазей.

До класу гідрофобних основ відносяться індивідуальні речовини або їх суміші з яскраво вираженими гідрофобними властивостями, які практично не змішуються з полярними рідинами або водними розчинами ЛВ. Це насамперед велика група вуглеводнів (вазелін жовтий і білий, штучний вазелін, твердий і рідкий парафін, петролатум, нафталанську нафту, озокерит, церезин), поліетиленові гелі (сплави поліетилену у вазеліновій олії) і силіконові основи. Сюди ж відносяться природні, рослинні жири і віск. Мазі на цих основах не володіють високою терапевтичною активністю і застосовуються як пом'якшувальні і покривні кошти. Вони володіють пролонгує дію, так як повільно вивільняють ЛВ.

До класу абсорбційних належить група основ, здатних інкорпорувати до 50% і більше води або водних розчинів ЛВ з утворенням емульсій типу в / м (ланолін,

гідролініями). Абсорбційні основи добре поглинають рановий ексудат, забезпечують хороший контакт між ЛР і поверхнею всмоктування.

До групи водозмиваючі відносяться емульсійні основи типу м / в, приготовані з використанням ПАР, стабілізовані гідрофільними неорганічними (бентонітами), органічними (водорозчинні ефіри целюлози) речовинами та їх сумішами і т.д. Вони добре вивільняють ЛВ, легко змішуються з водними розчинами, володіють охолоджуючим дією.

Водорозчинні мазеві основи об'єднують велику групу гідрофільних основ, утворених водорозчинними ВМС синтетичного або природного характеру (поліетиленгліколі, ефіри целюлози, розчинний ланолін).

Сюди ж відносяться численні гідрофільно-колоїдні основи (крохмальні, альгінової, пектинові гідрогелі), які за своєю природою представляють колоїдні системи типу еластичних холодців, одержуваних при взаємодії макромолекул органічних полімерів з водою. Мазі на цих основах легко вивільняють ЛР, добре контактують з шкірою і тканинами, поглинають гнійне відокремлюване, легко видаляються з поверхні, індиферентні, не бруднять білизну.

Технологічний процес виробництва мазей, гелів, паст і лініментів на хімікофармацевтичних підприємствах складається з наступних стадій виробництва: підготовка виробництва, підготовка лікарських і допоміжних речовин, приготування основи; введення ЛВ в основу, гомогенізація, фасування, пакування та маркування готової продукції

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВ І ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИЙ

З погляду на фізико-хімічної науки супозиторії розглядають як дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища, представленого основою, і дисперсної фази, роль якої виконують лікарські речовини. Залежно від властивостей лікарських речовин супозиторії можуть створювати різні дисперсні системи. ,

Гомогенні системи утворюються в тих випадках, коли лікарська речовина розчиняється в основі, а гетерогенні системи — якщо 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 повинні зберігати достатню твердість при кімнатній температурі
- температура плавлення або розчинення має бути близькою до температури людського тіла;
- не повинні подразнювати слизову оболонку прямої кишки та викликати інші небажані дії, тобто повинні бути фізіологічне індиферентними;
- не повинні перешкоджати вивільненню і терапевтичній дії лікарської речовини;
- не повинні взаємодіяти з лікарськими речовинами, які вводять у супозиторну масу.

Із зазначеними загальними вимогами тісно пов'язані і технологічні вимоги до основ. До них відносяться:

- хімічна і 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.

Цим вимогам задовольняють ліпофільні і гідрофільні основи, які застосовуються у фармацевтичній промисловості різних країн.

Ліпофільні основи. Як супозиторні основи ДФУ пропонує використовувати масло какао, його сплави з парафіном і гідрогенізованими жирами, рослинні і тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів із воском, твердим парафіном та інші основи, дозволені до медичного застосування.

Ліофільні основи мають відповідати таким вимогам: — швидко плавитися в прямій кишці; — температура плавлення не повинна перевищувати 37 °С; — мати достатню твердість і невеликий інтервал між температурою плавлення та застигання; — мати достатню в'язкість; — добре поглинати рідини; — бути стабільними при зберіганні. З відомих зарубіжних ліпофільних основ особливо цікаві основи вітепсол, естаринум, лазупол.

Гідрофільні основи. Гідрофільні основи повинні відповідати вимогам — швидко і повністю розчинятися в виділеннях слизових оболонок; — не подразнювати слизові оболонки; — змішуватися з гідрофобними лікарськими речовинами або поглинати їх; — бути хімічно та фармакологічно індиферентними.

Сучасні гідрофільні основи представлені головним чином поліетиленгліколями — конденсованими полімерами етиленоксиду і води. Вітчизняною промисловістю випускаються поліетиленгліколі, що розрізняються молекулярною масою — ПЕГ-400, -1500, 42000,-4000,-6000.

СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ СУПОЗИТОРІЇВ У ПРОМИСЛОВИХ УМОВАХ. ТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБЛАДНАННЯ ВИРОБНИЦТВА

Супозиторії у промисловому виробництві виготовляють двома методами — виливанням розплавленої маси у форми і пресуванням на спеціальному обладнанні. Метод виливання. Промислове виробництво супозиторіїв цим способом проводиться найчастіше за технологічною схемою, яка складається з таких стадій:

- 1) приготування основи;
- 2) підготовка лікарських речовин і одержання концентрату;
- 3) введення лікарських речовин в основу;
- 4) формування (і упаковка) супозиторіїв;
- 5) пакування супозиторіїв.

Спочатку готують до роботи реактори, різноманітні ємкості, збірники, насоси та інше обладнання шляхом ретельної обробки гарячою парою, водою з мийними засобами, ополіскуванням і сушінням. Проводять санітарну обробку приміщень і підготовку робочого персоналу.

Приготування основи. Спочатку зважують компоненти основи. У реакторі з нержавіючої сталі з паровою оболонкою і мішалкою сплавляють компоненти основи при температурі—60-70 °С і перемішуванні протягом 40 хв. Основу фільтрують через друк-фільтр, використовуючи латунну сітку або бельтинг, і аналізують за температурою плавлення, застигання і часом повної деформації і передають в апаратне відділення,

Потім основу за допомогою стиснутого повітря подають у реактор, в якому готується супозиторна маса. Після цього в масу вводять лікарські речовини.

Введення лікарських речовин в основу. Лікарські речовини вводять в основу у вигляді водних розчинів (водорозчинні), жирових розчинів (жиророзчинні) або

суспензій розтертих порошків в основах (нерозчинні у воді і жирах). Отримані розчини або суспензії називають концентратами.

Водорозчинні компоненти розчиняють у воді, нагрітій до 45 °С, жиророзчинні — у частині розплавленої жирової основи. Отримані концентрати фільтрують через бязь, а потім змішують із залишком основи.

Речовини, нерозчинні у воді та основі, вводять у вигляді суспензії. Попередньо подрібнені лікарські речовини змішують у реакторі з рівною або полуторною кількістю основи, нагрітої до температури 40—50 °С. Отриманий концентрат охолоджують і розмелюють на колоїдних млинах або для термолабільних речовин — за допомогою тривалкових мазетерок. Крім того, для одержання якісних суспензій можуть використовуватися роторно-пульсаційні апарати, ротаційно-зубчасті насоси та інше обладнання. Час розтирання концентрату триває від 2 до 4 год для одержання необхідного ступеня дисперсності лікарської речовини, який уводять в основу за типом суспензії.

Готовий концентрат за допомогою насоса (через шланг із капроновим ситом) зливається в реактор (із турбінною або якірною мішалкою) для змішування із залишком основи. Операція приготування супозиторної маси проводиться при постійному перемішуванні і температурі 45—50 °С. Після позитивного аналізу (однорідність змішування компонентів, температура застигання і плавлення, час повної деформації) маса подається на стадію виливання супозиторіїв.

Потім супозиторії формують та упаковують.

Для виливання супозиторіїв використовуються лінії типу «Sarong 200 S» (із безпосереднім дозуванням маси у сформовані комірочки з полівінілхлоридної плівки з подальшою укладкою продукції в пачки.

З двох рулонів подаються по одній вертикально поставленій стрічці алюмінієвої фольги або полівінілхлоридної плівки. Обидві стрічки спочатку проходять роздільно і у різальному блоці розрізаються у вертикальному напрямі, щоб виконати бездоганне формування. Обидві стрічки формуються (чеканяться) у чашеподібні половинки, які надалі з'єднуються в комплектну форму та термозварюються. При цьому зверху кожної форми залишається відкритим наповнювальний отвір, через який наповнювальна голка вливає розплавлену супозиторну масу. Таким чином, сформована з фольги упаковка одночасно служить ливарною формою. Наповнювальна двостінна ємкість містить майже 30 л маси. Необхідна температура маси підтримується постійно за допомогою водяного обігріву при безперервно діючій мішалці. Дозування проводиться за допомогою насоса. На наступній позиції упаковка герметичне закривається і оснащується між окремо звареними супозиторіями додатковими поперечними ребрами жорсткості (холодне стиснення). Далі від стрічки нарізають смужки за певною кількістю супозиторіїв. Відрізана смужка надходить на охолоджувальну ділянку, після проходження якої утворюється готова упаковка. Зовнішня поверхня фольги (товщина 40 мкм) покрита розтягнутою поліпропіленовою плівкою (12,5 мкм), а внутрішня — полірована під зварювання при нагріванні або нашарована поліетиленом високого тиску масою 20г/м².

Продуктивність лінії 16 000—20 000 штук за годину.

Методом пресування на ексцентрикових таблеткових машинах при охолодженні пуансона, матриці та кожуха можна одержувати від 40 до 100 тис. супозиторіїв за годину. Супозиторну масу зазвичай охолоджують у холодильній камері до 3—5 °С,

подрібнюють і просівають. До складу грануляту вводять лактозу, сахарозу, аеросил, крохмаль для коригування технологічних властивостей

Перевага цього методу полягає в можливості запобігти деструкції термолабільних лікарських речовин, відсутності седиментації діючої речовини і уникнути її можливої несумісності з розплавленою супозиторною основою.

Цей метод може застосовуватись при використанні пластичних основ. Оскільки маса дозується за об'ємом, потрібно використовувати коефіцієнт заміщення лікарських речовин. У процесі виготовлення пресованих супозиторіїв непотрібно прикладати значні зусилля для виштовхування, тому що частинки жирової основи відіграють роль ефективного мастила у пристіночному шарі внаслідок їх інтенсивного пластичного витікання. Метод пресування є особливо придатним у виробництві супозиторіїв із серцевими глікозидами, деякими термолабільними гормональними препаратами, біогенними стимуляторами, тому що в процесі приготування забезпечується висока точність дозування, термостабільність лікарських речовин.

ПІДГОТОВКА ЛІКАРСЬКИХ І ВВ, як правило, зводиться до подрібнення, просівання, Відважування і (або) розчиненню ЛВ.

ПРИГОТУВАННЯ ОСНОВИ. Компоненти маzewої основи піддають плавленню, змішуванню або емульгуванню з подальшою фільтрацією від механічних домішок. Плавляться основи та їх компоненти (вазелін, ланолін, віск, емульгатор № 1, емульсійні воски, полі-етиленоксид-1500 та ін.) Розплавляють в електрокотлах марок ЕК-40, ЕК-60, ЕК-125, ЕК-250 або котлах з паровими сорочками марок ПК-125, ГР-250.

ВВЕДЕННЯ ЛВ В ОСНОВУ здійснюється залежно від їх фізико-хімічних властивостей. Подрібнені тверді речовини або їх водні розчини додають до основи при постійному перемішуванні, для чого використовуються змішувачі різної конструкції з якірними, лопатевими і турбінними мішалками.

Супозиторії в промислових умовах виготовляють наступними способами: виливанням розплавленої маси у форми; пресуванням на спеціальному обладнанні. Найбільш часто вживаний спосіб - це виливання розплавленої маси у форми.

Після стадії гомогенізації супозиторної маси суміш надходить на виливання. Найбільш широко використовується для виливання супозиторіїв автоматична лінія "Sarong 200S" з безпосереднім дозуванням маси у формовані осередку з полівінілхлоридної плівки з послідуєчим укладанням продукції в пачки. Продуктивність лінії 16000 - 20000 шт. в годину. Після формування супозиторії відбраковують за зовнішнім виглядом, проводиться їх аналіз. Сушать супозиторії при температурі 10-15 °С протягом 2-3 годин з додатковим обдуванням повітрям для видалення охолоджувальних та змащувальних компонентів. Готові супозиторії надходять на упаковку. Важливе значення у вдосконаленні технології супозиторіїв має спосіб Нетермічні приготування цієї лікарської форми шляхом пресування композицій охолоджених і подрібнених основ з ЛВ.

Методом пресування на ексцентрикових пресувальних машинах при охолодженні пуансона, матриці можна отримувати від 40 до 100 тис. Супозиторіїв на годину. Перевага цього методу полягає в можливості запобігання деструкції термолабільних ЛВ, відсутності седиментації діючої речовини та запобігання його можливої несумісності з розплавленою супозиторною основою.

Завершальною стадією будь-якого технологічного процесу є контроль якості продукції. Супозиторії контролюються за наступними показниками: форма,

однорідність, середня маса супозиторіїв і відхилення від неї. Для супозиторіїв, приготовлених на ліпофільних основах, визначають температуру плавлення, яка не повинна перевищувати 37 ° С. Якщо визначення температури плавлення скрутно, визначають час повної деформації, яке має бути не більше 15 хв. Для супозиторіїв, виготовлених на гідрофільних основах, визначають час розчинення, супозиторій повинен розчинятися протягом 1:00. У супозиторіях також визначають кількісний вміст і однорідність дозування діючих речовин.

ФАСОВКА І УПАКОВКА МЛФ.

Упаковку МЛФ виробляють в ємкості з різних матеріалів, що не допускають адсорбції, дифузії вмісту, забруднення його, що забезпечують зручність застосування і можливість етикетування.

МЛФ зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці.

Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками матеріального промислового виготовлення лікарських препаратів:

— зміст завдань:

— рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтувальні карти для формування практичних вмінь і навичок тощо):

Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№ № п.п	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
1.	Загальна характеристика і класифікація м'яких лікарських засобів. Допоміжні речовини для м'яких лікарських засобів.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 370-373.
2.	Мазьові основи гідрофобні, гідрофільні, дифільні.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 375 - 390.
3.	Технологія промислового виготовлення гомогенних і гетерогенних мазей.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 390 - 391.
4.	Стандартизація, фасування і пакування МЛФ	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 396-399.
5.	Суспензії – дати визначення	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова

			технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 253.
6.	Класифікація суспензій	Характеристи ка вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 227.

— вимоги до результатів роботи, у т. ч. до оформлення: навести основні поняття та правила роботи фармацевтичного підприємства та правила безпеки, поняття про належну практику, технологічні блок-схеми, скласти матеріальний баланс.

— матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності): Тести бази КРОК-2

Список використаних джерел:

1. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Беляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Петкова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. Фізор Одеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2020. - 240 с.

Режим доступу до текстів лекцій для студентів фармацевтичного факультету: <https://info.odmu.edu.ua/chair/drugs/files/390/ua>

Література, яка використана лектором для підготовки лекції.

Основна:

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вищої. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. : Ім. - (Серія «Національний підручник»)
2. Практикум з промислової технології лікарських засобів спеціальності «Фармація» / Под ред. Рубан О.А. - Х. : НФаУ, 2015. - 374 с
3. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова та ін. – Х. : НФаУ, 2015. – 120 с.
4. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
5. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуешов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
6. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуешов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
7. Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

8. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
9. European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
14. Про лікарські засоби: закон України від 4.04.96 № 123/96 // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 123.