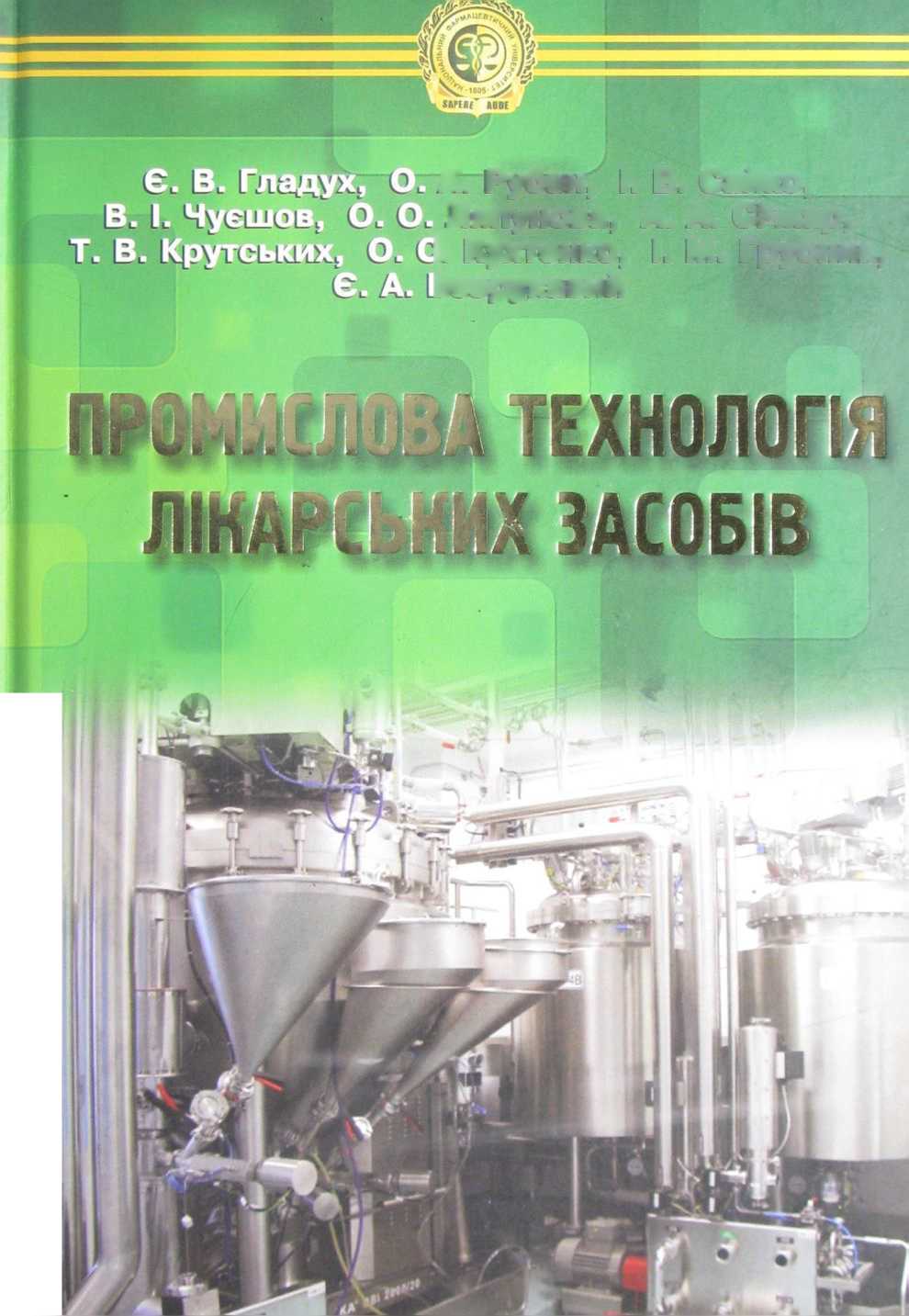
**А. Рубан, І. В. Сайко,  
Ляпунова, А. А. Січкар,**

**Û Кухтенко, І. М. Грубник,  
Безрукавий**



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СЕРІЯ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ПІДРУЧНИК»

Серія заснована в 2015 році

Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко,

В. І. Чуешов, О. О. Ляпунова, А. А. Січкар,

Т. В. Крутських, О. С. Кухтенко, І. М. Грубник,

Є. А. Безрукавий

ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

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

Харків

НФаУ

«Оригінал»

2016

УДК 615.451.13:615.451.16:615.453.6:665.584.264  
ББК 52.82я73  
П 81

Рецензенти:

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

П. Л. Шупика;

М. О. КАЗАРІНОВ. доктор фармацевтичних наук, професор, заві-  
дувач лабораторії технології готових лікарських засобів ДП «Дер-  
жавний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції».

Затверджено

Міністерством охорони здоров'я України  
(лист № 23-01-9/85 від14.04.2014 р.)

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

Промислова технологія лікарських засобів : базовий під-  
П 81 ручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармаи. ф-тів)  
/ Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. — X.: НФаУ :  
Ориіінал, 2016. — 632 с. : іл. — (Серія «Національний підруч-  
ник»),

ISBN 978-966-615-500-2 (серія)

1SBN 978-966-615-479-1 (НФаУ)

ISBN 978-966-649-115-5 (Оригінал)

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

засобів.

Для студентів фармацевіичних спеціальностей вищих навчдтьних за-  
кладів освіти і факультетів.

УДК 615.451.13:615.451.16:615.453.6:665.584.264

ББК 52.82я73

ISBN 978-966-615-500-2 (серія)  
ISBN 978-966-615-479-1  
ISBN 978-966-649-115-5

© Гладух Є. В., Рубан О. А., Сайко І. В., Чує-  
шовВ. І., Ляпунова О. О., СічкарА. А.,  
КрутськихТ. В., Кухтенко О. С., Груб-  
ник І. М., Безрукавий Є. А., 2016  
© Національний фармацевтичний універси-  
тет, 2016

ЗМІСТ

Передмова 9

Перелік прийнятих скорочень 11

*ГЛАВА 1*

Загальні питання промислового виробництва ліків

(В. І. Чуєшов) 13

1. Фармацевтична технологія та її основні завдання 13
2. [Короткі історичні відомості про розвиток промислового вироб-  
   ництва ліків 14](#bookmark2)
3. [Основні терміни і поняття 15](#bookmark3)
4. [Принципи класифікації лікарських форм 21](#bookmark4)
5. [Принципи організації промислового виробництва ліків 21](#bookmark5)
6. [Основні принципи належної виробничої практики 24](#bookmark6)

*ГЛАВА 2*

Технологія пакування лікарських засобів

(А. А. Січкар, І. В. Сайко) 26

1. [Основні поняття про тару і паковання 26](#bookmark10)
2. [Технологія пакування лікарських форм 29](#bookmark8)
3. [Пакування твердих лікарських форм 29](#bookmark12)
4. Пакування м’яких лікарських форм 34
5. Пакування рідких лікарських форм 36
6. Пакування у вторинне і групове паковання 44
7. Маркування паковань ЛЛ 45
8. Сучасні технології маркування продукції 48
9. [Нові види паковання лікарських засобів 53](#bookmark13)
10. [Проблема фальсифікації лікарських засобів 55](#bookmark14)

*ГЛАВА 3*

[Таблетки. Гранули. Драже. Пелети. Льодяники. Гумки жуваль-  
ні медичні. Плитки (А. А. Січкар) 59](#bookmark16)

1. [Характеристика і класифікація таблеток 59](#bookmark18)
2. [Властивості порошкоподібних лікарських субстанцій 65](#bookmark19)
3. [Фізико-хімічні властивості 65](#bookmark20)
4. [Технологічні властивості 68](#bookmark21)
5. [Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток 78](#bookmark22)
6. [Технологічний процес виробництва таблеток 86](#bookmark23)
7. Пряме пресування 92
8. Грануляція 94
9. [Типи таблеткових машин 106](#bookmark24)
10. Чинники впливу на основні показники якості таблеток і біо-

доступність лікарських речовин 108

— З —

Промислова технологія лікарських засобів

1. [Покривання таблеток оболонками 110](#bookmark25)
2. [Дражонані покриття 11З](#bookmark27)
3. Плівкові покриття 117

3.7.3 Пресовані покриття 123

З.Х. Контроль якості таблеток 124

[3.9. Фасування, пакування і умови вберігання таблеток 125](#bookmark28)

З 10. Гранули. ГІелети. Драже 126

[3.11. Шляхи вдосконалення твердих лікарських форм 132](#bookmark29)

[3 12. Кондитерські лікарські форми 136](#bookmark30)

*ГЛАВА 4*

Мікрокапеули (/. В. Сайко) 143

1. [Загальна характеристика мікрокапсул 143](#bookmark33)
2. Будова мікрокапсул 144
3. [Характеристика оболонок 146](#bookmark34)
4. Методи мікрокапсулювання 148
5. Характеристика фізичних методів 148
6. Фізико-хімічні методи 150
7. Хімічні методи 153
8. [Стандартизація мікрокапсул 154](#bookmark35)
9. Лікарські форми, одержані на основі мікрокапсул 154
10. [Перспективи розвитку технології мікрокапсулювання 155](#bookmark38)

*ГЛАВА 5*

[Лікарські засоби в желатинових капсулах (/. В. Сайко) 158](#bookmark40)

1. [Сучасна класифікація і загальна характеристика 158](#bookmark41)
2. Характеристика основних і допоміжних речовин 161
3. [Виробництво желатинових капсул 164](#bookmark42)
4. [М'які желатинові капсули 166](#bookmark43)
5. [Тверді желатинові капсули 170](#bookmark46)
6. [Автомати для наповнення капсул 172](#bookmark45)
7. Методи інкапсуляції 174
8. Ректальні желатинові капсули 175
9. Контроль якості та пакування капсул 177
10. Чинники впливу на біодоступність лікарських речовин у же-  
    латинових капсулах 178

*ГЛАВА 6*

Фармацевіичні розчини. Краплі. Сиропи

(Є. В. Гладух, /. М. Грубник) 180

1. [Теоретичні основи процесу розчинення 181](#bookmark49)
2. [Характеристика розчинників 185](#bookmark50)
3. Водні розчинники 186
4. Неводні розчинники 190
5. [Технологія рідких лікарських форм 195](#bookmark51)
6. Розчинення речовин 196
7. Очищення розчинів 200
8. Фасування і пакування розчинів 205

— 4 —

Зміст

1. Фармацевтичні розчини 205
2. [Краплі 207](#bookmark52)
3. [Сиропи 211](#bookmark53)

*ГЛАВА* 7

Екстракційні препарати (/. В. Сайко, Т. В. Крутських) 214

1. [Теоретичні основи екстрагування 216](#bookmark56)
2. Особливості екстрагування рослинної сировини з клітин-  
   ною структурою 217
3. Стадії процесу екстрагування 220
4. Вимоги до екстрагентів 223
5. Методи екстрагування 226
6. Класифікація методів екстрагування 226
7. Мацерація і ремацерація 227
8. Перколяція 239
9. Реперколяція , 231
10. [Протитечійне екстрагування 235](#bookmark57)

•7.3.6. Циркуляційне екстрагування 237

1. Інтенсивні методи екстрагування 239
2. Екстрагування зрідженими газами 246
3. [Рекуперація екстрагентів з відпрацьованої сировини 250](#bookmark59)
4. [Настойки 253](#bookmark60)
5. Екстракти 256
6. Рідкі екстракти 256
7. Густі та сухі екстракти 258
8. Екстракти-концентрати 270
9. Комбіновані фітопрепарати 272
10. Олійні екстракти 272
11. [Комплексна переробка лікарської рослинної сировини 273](#bookmark61)
12. Препарати обліпихи- 275
13. Препарати шипшини 276
14. [Нові технології виробництва фітопрепаратів 278](#bookmark62)
15. [Промислове виробництво ефірних олій 279](#bookmark63)
16. [Препарати зі свіжих рослин 283](#bookmark64)

ГЛАВА 8

[Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речо-  
вин (Т. В. Крутських) 287](#bookmark66)

1. Характеристика й особливості технології новогаленових препаратів .. 287
2. [Способи очищення біологічно активних речовин 288](#bookmark68)
3. Осадження біологічно активних речовин з розчинів 289
4. Розділення біологічно активних речовин за допомогою

мембран 292

1. Сорбція 296
2. [Адсорбційно-хроматографічні методи 298](#bookmark70)
3. [Афінна хроматографія 301](#bookmark71)
4. Електрофорез 303
5. Кристалізація 304
6. Екстракція в системах «рідина — рідина» 304

— 5 —

Промислова технологія лікарських засобів

* 1. [Препарати індивідуальних речовин 306](#bookmark72)

*ГЛАВА V*

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

(О. О. Ляпунова. О. А. Рубан) 310

9.1 Органопрепарати. Особливості технології 310

1. [Промислова біотехнологія 314](#bookmark77)
2. Мікробіологічний синтез 315
3. Культивування клітин і тканин тварин та людини 321
4. Культивування клітин і тканин рослин 329
5. Інженерна ензимологія (ферментна технологія) 330
6. Методи виділення, очищення та концентрування продуктів біо-

технології 331

*ГЛАВА Ю*

Емульсії та суспензії (О. С. Кухтенко, Є. А. Безрукавий) 336

1. [Загальна характеристика і класифікація емульсій 336](#bookmark81)
2. [Класифікація поверхнево-активних речовин 341](#bookmark82)
3. Гідрофільно-ліпофільний баланс поверхнево-активних речовин .. 347
4. [Технологія емульсій на фармацевтичних підприємствах 354](#bookmark86)
5. [Оцінка якості емульсій 357](#bookmark87)
6. [Характеристика та властивості суспензій 360](#bookmark88)
7. [Технологія виробництва суспензій 362](#bookmark89)
8. Технологія виготовлення суспензій конденсаційним мето-  
   дом 363
9. Технологія виготовлення суспензій дисперсійним методом 364
10. [Оцінка якості суспензій 368](#bookmark90)

*ГЛАВА 11*

М'які лікарські засоби. Медичні пластирі

(Є. В. Гладух, О. О. Ляпунова) 370

1. [Загальна характеристика і класифікація м’яких лікарських засо-  
   бів 370](#bookmark93)
2. Допоміжні речовини для м’яких лікарських засобів 373
3. [Класифікація і характеристика мазевих основ 375](#bookmark94)
4. [Гідрофобні основи 377](#bookmark95)
5. Гідрофільні основи 380
6. Дифільні мазеві основи 385
7. [Технологія МЛЗ на фармацевтичних підприємствах 390](#bookmark97)
8. Технологія гомогенних мазей 391
9. Технологія гетерогенних мазей 391
10. [Стандартизація м’яких лікарських засобів 396](#bookmark98)
11. Фасування і пакування м’яких лікарських засобів. Зберігання .... 397
12. [Характеристика і класифікація пластирів 399](#bookmark100)
13. [Промислове виробництво пластирів 402](#bookmark101)
14. [Промислове виробництво гірчичників 407](#bookmark102)
15. [Рідкі пластирі 410](#bookmark103)

— 6 —

Зміст

1. [Плівки і губки 411](#bookmark104)
2. [Напрями вдосконалення пластирів 412](#bookmark105)

*ГЛАВА 12*

Лікарські засоби для ректального і вагінального застосування

(О. О. Ляпунова) 413

* 1. [Характеристика і загальні властивості 414](#bookmark108)
  2. [Характеристика основ і допоміжних речовин 416](#bookmark109)
  3. [Способи приготування супозиторіїв у промислових умовах 420](#bookmark110)
  4. Виробництво інших ректальних і вагінальних лікарських засобів ... 426
  5. [Стандартизація ректальних і вагінальних засобів 430](#bookmark112)

*ГЛАВА 13*

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

(В. І. Чує шов) 432

1. [Загальна характеристика і класифікація аерозолів 432](#bookmark115)
2. Будова аерозольного паковання 434
3. Аерозольні балони .- 434
4. Клапанно-розпилювальні пристрої 438
5. Пропеленти, що застосовуються в аерозольних пакованнях 440
6. [Типи аерозольних систем 442](#bookmark116)
7. Спреї 445
8. [Технологія різних аерозольних систем 447](#bookmark117)
9. Стандартизація і зберігання препаратів, що знаходяться підтис-  
   ком 455
10. [Шляхи вдосконалення аерозольних паковань 456](#bookmark120)
11. [Сучасні системи доставки аерозольних препаратів 458](#bookmark121)

*ГЛАВА 14* -

Лікарські засоби для парентерального застосування (І. В. Сайко)... 462

1. Загальна характеристика. Класифікація. Вимоги 462
2. [Створення умов для виробництва стерильної продукції 464](#bookmark127)
3. [Вимоги до первинних паковань для стерильної продукції 471](#bookmark128)
4. [Підготовка контейнерів і закупорювальних засобів 475](#bookmark129)
5. [Підготовка скляних ампул 475](#bookmark130)
6. Підготовка скляних флаконів і закупорювальних засобів ... 477
7. Полімерні матеріали для паковання парентеральних лікар-  
   ських засобів 479
8. [Вимоги до вихідних речовин і розчинників 481](#bookmark131)
9. Одержання води для ін’єкцій в промислових умовах 482
10. Відомості про пірогенність 487
11. Неводні розчинники 493
12. [Приготування парентеральних розчинів 495](#bookmark132)
13. Ізотонування розчинів 497
14. Стабілізація розчинів 500
15. [Фільтрація парентеральних розчинів 513](#bookmark133)
16. Стерилізаційна фільтрація 517

— 7 —

Промислова технологія лікарських засобів

[14 8. Наповнення і герметизація первинного гіаковання 520](#bookmark134)

1. [Наповнення контейнерів розчином 520](#bookmark135)
2. Обладнання для герметизації контейнерів 522
3. Комплексні автоматичні лінії у виробництві паренте-  
   ральних лікарських засобів 526
4. Методи стерилізації 535
5. Механічні методи стерилізації 535
6. Хімічні методи стерилізації 536
7. Фізичні методи стерилізації 538
8. [Виробництво препаратів в асептичних умовах 544](#bookmark136)
9. Особливості виробництва деяких парентеральних лікарських

форм 549

1. [Виробництво неводних розчинів для ін’єкцій 549](#bookmark139)
2. [Інфузійні лікарські форми 549](#bookmark140)
3. [Методи контролю якості парентеральних лікарських засобів 562](#bookmark142)
4. [Маркування і пакування 565](#bookmark143)

*ГЛАВА 15*

Очні лікарські форми (/. В. Сайко) 567

1. [Класифікація очних лікарських форм та вимоги до них 567](#bookmark146)
2. [Очні краплі 570](#bookmark147)
3. Проблеми виробництва очних краплель в оптимальному

пакованні 574

1. Очні примочки 578
2. [Очні спреї 578](#bookmark148)
3. Очні м'які лікарські засоби 579
4. [Офтальмологічні лікарські вставки 582](#bookmark149)
5. [Контроль якості очних лікарських форм 587](#bookmark150)
6. Перспективи розвитку лікарських засобів для застосування

в офтальмології 588

*ГЛАВА 16*

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

(В. /. Чуєшов, /. В. Сайко) 589

1. Загальна характеристика і класифікація терапевтичних систем ... 589
2. [Терапевтичні системи з контрольованим вивільненням 591](#bookmark154)
3. [Пероральні терапевтичні системи 596](#bookmark155)
4. [Трансдермальні терапевтичні системи 600](#bookmark156)
5. [Офтальмологічні терапевтичні системи 604](#bookmark157)
6. [Внутрішньопорожнинні терапевтичні системи 606](#bookmark158)
7. [Імплан гаційні та інфузійні терапевтичні системи 608](#bookmark159)
8. [Системи зі спрямованою доставкою лікарських речовин 612](#bookmark160)
9. [Носії для систем спрямованого транспорту ліків 613](#bookmark161)
10. [Прогноз розвитку лікарських форм 622](#bookmark162)

[Бібліографія 625](#bookmark163)

— 8 —

ПЕРЕДМОВА

Фармацевтична індустрія — це галузь промисловості, що  
пов’язана з дослідженням, розробкою, виробництвом, вивчен-  
ням ринку і розподілом лікарських засобів, призначених для  
профілактики, діагностики і лікування різних захворювань.  
Зараз фармацевтична промисловість України зазнає істотних  
позитивних змін, які в недалекому майбутньому дадуть мож-  
ливість вітчизняним препаратам, виготовленим відповідно до  
вимог належної виробничої практики, конкурувати з препара-  
тами зарубіжних виробників як на внутрішньому, так і на зов-  
нішньому ринках.

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

Підручник призначений для формування в майбутніх фахі-  
вців фармацевтичної спеціальності теоретичних знань та нави-  
чок з підготовки, переробки, промислового виробництва, збе-  
рігання вихідних матеріалів, напівпродуктів, готової продукції  
та контролю їх якості. Матеріал цього видання адаптований  
саме для студентів спеціальності «Фармація».

У процесі написання підручника автори прагнули з достат-  
ньою повнотою викласти всі розділи дисципліни, враховуючи  
новітні досягнення в теорії і практиці технології ліків, вироб-  
ничого обладнання і сучасних вимог вМР до одержання лі-  
карських засобів в умовах промислового виробництва.

Підручник містить 16 глав, що відображають загальні пи-  
тання промислового виробництва ліків, сучасний стан техно-  
логії всіх груп лікарських форм (твердих, рідких, м’яких та ін.)  
з різних видів сировини. Завершує підручник глава, присвяче-  
на досягненням фармацевтичних технологій у створенні нових  
лікарських засобів останніх поколінь.

— 9 —

ПЕРЕДМОВА

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

Усі глави підручника написані з урахуванням наукових до-  
сягнень останніх років у хімії, біології, фармакології, мікробіо-  
логії, фармакогнозії та інших науках, а також положень чин-  
них законодавчих актів, нормативних документів і вимог до  
проведення тих або інших процесів.

Підручник підготовлений завдяки багаторічному досвіду  
викладання авторів на кафедрах промислової фармації і завод-  
ської технології ліків Національного фармацевтичного універ-  
ситету та визнаний МОЗ України як базовий підручник для  
студентів вищих фармацевтичних закладів.

Поданий у підручнику матеріал дозволить студентам засто-  
сувати одержані знання під час виконання лабораторних і на-  
уково-дослідних робіт, проходження практики, виконання кур-  
сових і магістерських робіт, а також у майбутній виробничо-  
практичній діяльності.

Підручник призначений для широкого кола студентів фар-  
мацевтичних і медико-фармацевтичних спеціальностей, а та-  
кож буде корисний для магістрів, аспірантів, молодих виклада-  
чів, науковців і фахівців, діяльність яких пов’язана з промис-  
ловим виробництвом ліків.

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

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

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

10 —

ПЕРЕЛІК ПРИЙНЯТИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ

БАР

БАС

ВКЯ

ВМС

ВООЗ.

ВЧ

г

ГЛБ

ГЛЗ

ГП

ГСТУ

днцлз

ДР

ДСТУ

ДФУ

єс

кмц

лз

ЛР

лп

ЛРС

ЛФ

м

мкц

мкя

МЛФ

моз

моп

нвч

нд

НДІ

НВП (ОМР)

* активний(і) фармацевтичний(і) інгредієнт(и)
* біологічно активна(і) речовина(и)
* біологічно активна(і) сполука(и)
* відділ контролю якості
* високомолекулярна(і) сполука(и)
* Всесвітня організація охорони здоров’я
* висока частота
* грам
* гідрофільно-ліпофільний баланс
* готовий(і) лікарський(і) засіб(и)
* готовий продукт
* Галузевий стандарт України
* Державний науковий центр лікарських засобів
* діюча(і) речовина(и)
* Державний стандарт України
* Державна фармакопея України
* Європейський Союз
* карбоксиметилцелюлоза
* лікарський(і) засіб(и)
* лікарська(і) речовина(и)
* лікарський(і) препарат(и)
* лікарська рослинна сировина
* лікарська(і) форма(и)
* молярність
* мікрокристалічна целюлоза
* методи контролю якості
* м’яка(і) лікарська(і) форма(и)
* Міністерство охорони здоров’я
* максимально очишений(і) препарат(и)
* надвисокі частоти
* нормативний(а) документ(ація)
* науково-дослідний інститут
* належна виробнича практика

— 11 —

Перелік прийнятих скорочень

|  |  |
| --- | --- |
| од | — одиниці дії |
| ПАР | — поверхнево-активна(і) речовина(и) |
| ПВП | — полівінілпіролідон |
| ПВХ | — полівінілхлорид |
| ПЕ | — поліетилен |
| ПЕГ(ПЕО) | — поліетиленгліколь (поліетиленоксид) |
| ПЛЗ | — парентеральний(і) лікарський(і) засіб(и) |
| ПП | — поліпропілен |
| ПС | — полістирол |
| РД (руководящий |  |
| документ) | — керівний документ, настанова |
| РЛФ | — рідка(і) лікарська(і) форма(и) |
| РПА | — роторно-пульсаційний апарат |
| РФ | — Російська Федерація |
| США | — Сполучені Штати Америки |
| ТЛФ | — тверда(і) лікарська(і) форма(и) |
| ТС | — терапевтична(і) система(и) |
| УЗ | — ультразвук |
| УФ | — ультрафіолетовий |
| ФФ (ФК) | — фармацевтична фірма (фармацевтична компанія) |
| ШКТ | — шлунково-кишковий тракт |
| ISO | — Міжнародна організація із стандартизації |
| PIC/S | — система співробітництва фармацевтичних інс- |
|  | пекцій |
| СІР | — система «очищення на місці» |
| CIP/SIP | — система «очищення і стерилізація на місці» |

— 12 —

ГЛАВА 1

Загальні питання  
промислового виробництва ліків

1. ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ  
   ТА її ОСНОВНІ ЗАВДАННЯ

Термін «технологія» (від грец. ГесИпе — мистецтво, майстер-  
ність, вміння та /0^05 — поняття, вчення) позначає сукупність  
знань про способи та засоби проведення виробничих процесів.  
Технологія як наука про способи та методи переробки сирови-  
ни виникла з розвитком промисловості наприкінці XVII сто-  
ліття, а сформувавшись, швидко перетворилася з прикладної  
на широку фундаментальну науку.

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

У сучасне поняття «технологія» вкладають сукупність при-  
йомів та способів одержання, обробки або переробки сирови-  
ни, матеріалів, напівпродуктів, виробів, шо здійснюються  
з метою одержання фармацевтичної продукції. Слід зауважити,  
шо в поняття «технологія» включають не лише операції одер-  
жання, переробки, дозування, фасування, транспортування, скла-  
дування та зберігання вихідної сировини і готової продукції  
(тому шо вона є складовою частиною виробничого процесу),  
а також і технологічний контроль, науково обгрунтовану стан-  
дартизацію виробництва, розробку нормативної документації на  
виробництво фармацевтичних препаратів, створення безпечних  
умов праці та заходів з охорони навколишнього середовища.

Узагальнюючи сказане, визначаємо, що *фармацевтична  
технологія* — *це наука* про теоретичні основи і виробничі процеси

— 13 —

ГЛАВА 1

переробки лікарської сировини, *направлені на одержання лікар-*ських препаратів.

Основні завдання фармацевтичної технології:

* вивчення технологічних основ та розробка технологічних  
  методів виробництва нових фармацевтичних субстанцій і пре-  
  паратів;
* удосконалення існуючих лікарських препаратів та тех-  
  нологій їх виробництва;
* пошук, вивчення та використання у виробництві ліків

нових допоміжних речовин;

* вивчення стабільності та встановлення термінів придат-  
  ності лікарських речовин, препаратів, напівподуктів та іншої

продукції;

* вивчення ефективності технологічного процесу, основ-  
  ними показниками якого є: питома витрата сировини, енерго-  
  і трудовитрати на одиницю продукції; вихід і якість готової  
  продукції; інтенсивність процесу; собівартість продукції та ін.

За останні роки фармацевтична технологія досягла значних  
успіхів: розроблені наукові основи та створені перспективні  
технології одержання лікарських засобів, у виробництво впро-  
ваджено сучасне технологічне устаткування, використовують-  
ся нові групи лікарських та допоміжних речовин, створені ви-  
сокоефективні фармацевтичні препарати.

1. КОРОТКІ ІСТОРИЧНІ ВІДОМОСТІ ПРО РОЗВИТОК  
   ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА ЛІКІВ

Перші відомості про приготування ліків згадувалися в різ-  
них джерелах культури стародавніх народів (єгиптян, китай-  
ців, індусів), шо дійшли до наших часів.

Значного розвитку досягло приготування ліків у Стародав-  
ньому Римі. Славетний лікар і фармацевт того часу Клавдій  
Гален (131—201 рр. н. е.) систематизував способи приготуван-  
ня відомих на той час ліків. Він описав виробництво порош-  
ків, пілюль, болюсів, мила, мазей, пластирів, зборів, настоїв,  
відварів, розчинів, мікстур, соків із рослин, жирних рослинних  
олій, вин, змащувань, рослинних оцтомедів, примочок, припа-  
рок. Описані Галеном препарати, а також аналогічні їм і запро-  
поновані вже пізніше, отримали назву в XVI столітті «галенові».  
Ця назва збереглася донині.

— 14 —

Загальні питання промислового виробництва ліків

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

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

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

Кожний, хто займався виготовленням ліків, мав запаси си-  
ровини, шо зберігалися в окремому приміщенні, від назви якого  
«ароїесе» (склад, комора) і походить сучасна назва «аптека».

У XIX столітті технологія виробництва ліків зробила новий  
крок, з’явились дрібні підприємства з виробництва ліків. По-  
дальший розвиток підприємств дозволив перейти до масового  
серійного виробництва лікарських засобів і виділити їх в хімі-  
ко-фармацевтичну промисловість як окрему галузь.

1. ОСНОВНІ ТЕРМІНИ І ПОНЯТТЯ

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

Лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти) —  
речовини або їх суміші природного, синтетичного чи біотехно-

15 —

ГЛАВА 1

логічного походження, які застосовуються для профілактики,  
діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану  
чи фізіологічних функцій організму.

До лікарських засобів належать:

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

До лікарських засобів не належать: дієтичні добавки, дезінфі-  
кувальні та інсектицидні препарати, які не відносять до лікарсь-  
ких засобів; харчові продукти; косметичні засоби; матеріали для  
лабораторної діагностики, які не контактують з органами лю-  
дини, окрім медичних імунобіологічних препаратів; вироби ме-  
дичного призначення, медична техніка і комплектуючі. У мар-  
кованні вищезгаданої продукції забороняється вказувати тера-  
певтичні призначення.

Готові лікарські засоби — засоби, які отримані шляхом тех-  
нологічної обробки субстанцій і допоміжних речовин, ЛРС,  
що пройшли всі стадії технологічного процесу і контролю яко-  
сті в тому вигляді і стані, в якому їх застосовують, і поміщені  
у відповідні паковання з належним маркованням, призначені  
дія використання людиною.

Активні фармацевтичні інгредієнти (субстанції, діючі речо-  
вини, біологічні агенти, біологічно активні речовини) — речови-  
ни природного (людського, тваринного, мікробного, рослин-  
ного, мінерального), синтетичного і біотехнологічного похо-  
дження, які виявляють фармакологічну або імунологічну дію  
і призначені для виробництва ГЛЗ.

— 16 —

Загальні питання промислового виробництва ліків

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

Вшідація (кваліфікування) — експертна оцінка і докумен-  
тальне підтвердження відповідності методик, виробничих про-  
цесів, устаткування, продукції (сировини, матеріалів, проміж-  
ної або готової), дій або систем затвердженим вимогам, а та-  
кож того, що їх використання веде до очікуваних результатів  
і забезпечує їх відтворюваність.

Виробник фармацевтичної продукції — суб’єкт господарюван-  
ня, який здійснює принаймні один з етапів виробництва лі-  
карських засобів.

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

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

Відходи виробництва — залишки сировини, матеріалів, на-  
півпродуктів та їх похідні, що утворюються в процесі вироб-  
ництва продукції, які вимагають подальшої переробки або ути-  
лізації.

Готова продукція — продукція, що пройшла всі стадії тех-  
нологічного процесу, включаючи пакування і маркування.

Державна реєстрація лікарських засобів — процедура, за до-  
помогою якої спеціально уповноважений центральний орган  
виконавчої влади у сфері охорони здоров’я підтверджує ефек-  
тивність і безпечність лікарських засобів і дозволяє їх медичне  
застосування в Україні.

Державна фармакопея України — нормативний документ  
системи стандартизації лікарських засобів, що містить вимоги  
до якості лікарських засобів, методів аналізу, фармакотехноло-  
гічних і біологічних тестів, реактивів, паковання, марковання,  
умов зберігання, монографії на субстанції, допоміжні речови-  
ни, лікарську рослинну сировину і готовий лікарський засіб,  
а також загальні тексти та інформаційні матеріали. ДФУ за-

— 17 —

ГЛАВА 1

тверлжує спеціально уповноважений центральний орган вико-  
навчої влади у сфері охорони здоров’я.

Допоміжні речовини — речовини, які в тих кількостях, шо  
використовуються, не виявляють лікувального ефекту, але за-  
безпечують можливість виробництва, виготовлення і зберіган-  
ня Л З або сприяють їх застосуванню.

Карантин — статус вихідної сировини, пакувальних матері-  
алів, проміжної, нерозфасованої чи готової продукції, ізольо-  
ваної фізично або іншими ефективними способами, доки очі-  
кується рішення про видачу дозволу на їх випуск або про від-  
мову у ньому.

Кіас чистоти — статус чистої зони і/або чистого приміщен-  
ня, шо встановлює межі вмісту твердих і рідких часток певного  
розміру і життєздатних мікроорганізмів у довкіллі.

Контамінація — процес забруднення об’єкта фізичними,  
хімічними або біологічними агентами. Забруднення вихідної  
сировини чи напівпродуктів іншою сировиною або продук-  
цією називається перехресною контамінацією.

Матеріальний бшанс — співвідношення між кількістю вихід-  
ної сировини, матеріалів, напівпродуктів і проміжних продук-  
тів, які використовуються у виробництві, і кількістю фактично  
отриманої готової продукції, відходів і втрат.

Методи контролю якості (МКЯ) — нормативна документа-  
ція, яка визначає методики проведення випробувань лікар-  
ського засобу, встановлює якісні й кількісні показники лікар-  
ського засобу, їх допустимі межі, вимоги до його пакування  
і маркування, умов зберігання, транспортування, терміну при-  
датності тощо.

Належна виробнича практика (вМР) — сукупність правил  
з організації виробництва і контролю якості, які є елементом  
системи забезпечення якості, що уможливлюють стабільне ви-  
робництво лікарських засобів відповідно до вимог технологіч-  
ної нормативної документації і проведення контролю якості  
згідно з МКЯ.

Напівпродукт — продукція, шо одержується на окремих ста-  
діях виробництва, за винятком останньої стадії.

Парафармацевтична продукція — допоміжна нелікувальна  
продукція, яка супроводжує основний асортимент аптеки  
і призначена для профілактики, допоміжної терапії, раціоналі-  
зації харчування і підтримання у фізіологічних межах функ-

— 18 —

Загальні питання промислового виробництва ліків

ціональної активності органів і систем організму. До неї відно-  
сять: дієтичні добавки, косметичні засоби, дезінфікувадьні та  
інсектицидні препарати, які не належать до лікарських засо-  
бів; матеріали для лабораторної діагностики, які не контакту-  
ють з органами людини (окрім МІБП); вироби медичного при-  
значення; санітарно-гігієнічні засоби; мінеральні води; дієтич-  
не і дитяче харчування; окулярна оптика; ефірні олії тошо.

Радіофармацевтичні препарати — лікарські засоби, які міс-  
тять принаймні один спеціально введений радіонуклід у фор-  
мі, призначеній для споживання людиною.

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

Серія лікарського засобу— певна кількість продукції, яка  
вироблена з певної кількості сировини в єдиному виробничо-  
му циклі або гомогенізована в процесі виробництва. Фунда-  
ментальною ознакою серії є однорідність.

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

Сертифікація виробництв лікарських засобів — процедура, за  
допомогою якої орган сертифікації лікарських засобів підтвер-  
джує, що виробництво ЛЗ відповідає встановленим вимогам  
і регулярно інспектується.

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

Система забезпечення якості — сукупність організаційних  
заходів, які проводять з метою гарантування відповідності яко-  
сті лікарських засобів їх призначенню, складовими яких є ви-  
конання вимог Належної лабораторної практики (GLP), На-  
лежної клінічної практики (GCP), Належної виробничої прак-  
тики (GMP), Належної практики дистрибуції (GDP), Належної  
практики зберігання (GSP) тощо.

19 —

ГЛАВА І

Система якості — сукупність організаційної структури, ме-  
тодик, процесів і ресурсів, необхідних для здійснення управ-  
ління якістю.

Стабільність препарату — здатність БАР зберігати фізико-  
хімічні властивості і фармакологічну активність упродовж пев-  
ного терміну зберігання, передбаченого нормативною докумен-  
тацією.

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

Створення лікарських засобів — фармацевтична розробка, до-  
клінічне вивчення, клінічні випробування ЛЗ з метою вияв-  
лення, дослідження і підтвердження їх ефективності, безпеки  
та якості.

Стерильність — відсутність життєздатних мікроорганізмів

або їхніх спор.

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

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

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

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

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

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

— 20 —

Загальні питання промислового виробництва ліків

1. ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ  
   ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Лікарські форми як один з необхідних елементів фармако-  
терапії пройшли складний і тривалий шлях розвитку, при цьо-  
му одні зникали або видозмінювалися, інші — з’являлися. Ра-  
ціонально підібрані ЛФ дозволяють максимально використати  
лікувальну дію препаратів за мінімальних побічних ефектів.

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

На сьогодні існують кілька загальноприйнятих класифіка-  
цій, в основу яких покладено різні ознаки: агрегатний стан  
речовин (тверді, м’які, рідкі та газоподібні), шляхи введення (ен-  
теральні та парентеральні), способи застосування (для внутріш-  
нього, зовнішнього та ін’єкційного застосування), дисперсоло-  
гічна характеристика (вільнодисперсні, спумоїди — пінні струк-  
тури і зв’язанодисперсні системи) і т. д.

У практичній діяльності дуже поширений поділ ЛФ: на за-  
гальної (ін’єкційні, пероральні та ін.) і місцевої (нашкірні, де-  
які види ректального і вагінального застосування та ін.) дії; для  
внутрішнього і зовнішнього застосування, дозовані і недозовані,  
аптечного або промислового виробництва.

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

1. ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ  
   ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА ЛІКІВ

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

Виробництво лікарських препаратів поділяють на дрібносе-  
рійне — в умовах лікарняних і міжлікарняних аптек, малих під-

21

ГЛАВА 1

гірш, мств і багатосерійне (промислове), то здійснюється фар-  
мацевтичними компаніями, заводами, фірмами, фабриками  
різних форм власності.

Дрібносерійне виробництво характери зується випуском одно-  
йменної продукції, яка систематично повторюється (через мі-  
сяць, квартал). Усі роботи ведуться за розробленим планом  
у спеціальних приміщеннях, де устаткування має групове роз-  
ташування. Дрібносерійному виробництву ЛП властиві велика  
різноманітність номенклатури продукції, багатокомпонентність  
її складу, широке використання аптечних заготовок, номенк-  
латура яких базується на вивченні прописів, шо часто повто-  
рюються. Готова продукція має обмежений термін зберігання.

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

Багатосерійне виробництво ліків характеризується високою  
механізацією технологічних процесів, оснащеністю сучасним  
устаткуванням, вузькою спеціалізацією виробництва і обмеже-  
ною номенклатурою лікарських препаратів, шо мають трива-  
лий термін зберігання.

Однією з особливостей промислового виробництва ліків є  
його гірофілізація в рамках галузі, тобто створення спеціалізова-  
них підприємств. Така спеціалізація дозволяє підприємству скон-  
центрувати увагу на розробці і впровадженні у виробництво про-  
гресивних технологій і сучасного комплексу обладнання,  
а також удосконалювати якість продукції, що випускається.

Підприємства хіміко-фармацевтичної промисловості побу-  
довані за цеховим принципом. Цех — основний виробничий під-  
розділ, призначений для виконання однотипних процесів або  
випуску однотипної продукції (таблетковий, аерозольний, ам-  
пульний чи інший). Кожний цех, у свою чергу, має кілька відді-  
лень або виробничих дільниць. Наприклад, таблетковий цех може  
мати дільниці: змішування інгредієнтів, висушування порошків  
або грануляту, пресування. Кожна дільниця складається з виро-  
бничих приміщень, технологічно пов’язаних між собою.

Цехи підприємства поділяються на основні, допоміжні та. під-  
собні.

— 22 —

Загальні питання промислового виробництва ліків

В основних цехах займаються виготовленням основної про-  
дукції підприємства (таблетковий, фітохімічний, мазевий тощо).

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

Підсобні цехи підприємства не мають прямого зв’язку з ос-  
новним виробництвом, але їхню продукцію повністю або част-  
ково використовують основні цехи (склодувний цех, картонаж-  
на друкарня).

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

Найвищою формою організації багатосерійного виробниц-  
тва є використання автоматичних потокових ліній або ство-  
рення повністю автоматизованих виробничих модулів облад-  
нання, де присутність персоналу мінімальна. Зважаючи на спе-  
цифіку фармацевтичного виробництва, де основним джерелом  
контамінації, як правило, стає персонал, цей принцип органі-  
зації слід вважати найбільш оптимальним. Але через склад-  
ність такого устаткування потрібна висока кваліфікація і прак-  
тичний досвід обслуговуючого персоналу.

Робота фармацевтичних підприємств вимагає суворої рег-  
ламентації і планування виробництва. Це обумовлено його спе-  
цифікою — переробляється значна кількість дорогої і різнома-  
нітної сировини, де будь-яка помилка в технології може спри-  
чинити значні збитки або бракування продукції. Щоб уникнути  
випадковостей і забезпечити якість готової продукції, вироб-  
ничий процес слід проводити в певних стандартних умовах,  
передбачених виробничою нормативною документацією. Здійс-  
нювати виробничий процес і контроль за ним повинен лише  
кваліфікований персонал.

Особливі вимоги висуваються до технологічних процесів,  
чистоти повітряного середовища робочої зони, виробничих  
приміщень, устаткування, персоналу. Будь-які відхилення від  
регламентованих норм технологічного процесу, стану нав-  
колишнього середовища або інших показників мають бути

— 23 —

ГЛАВА 1

запротокольовані, а причини цих відхилень встановлені. Гра-  
нично допустимі і критичні значення параметрів технологіч-  
ного процесу мають пройти валідацію, найважливішу частину  
належної виробничої практики (НВП).

1. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ  
   НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ

Загальновідомо, що виробництво ЛЗ є однією з найвідпові-  
дальніших галузей промисловості, оскільки помилки внаслідок  
порушення рецептури або технології фармацевтичного вироб-  
ництва можуть спричинити непоправну шкоду здоров’ю люди-  
ни, навіть її смерть. Тому у фармацевтичній галузі діють дуже  
жорсткі вимоги до якості продукції та контролю за процесом її  
виробництва. Оскільки проконтролювати кожну одиницю ЛЗ  
практично неможливо, тому для фармацевтичного виробництва  
у багатьох країнах введені правила належної виробничої практи-  
ки (GMP — Good manufacturing practice), дотримання яких дозво-  
ляє гарантувати, шо всі виготовлені лікарські препарати відпо-  
відають вимогам специфікацій якості та нормативної докумен-  
тації, а їх застосування буде ефективним і безпечним.

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

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

У нашій країні найбільшу зацікавленість викликають пра-  
вила GMP ЄС, РІС — PIC/S, ВООЗ, запровадження яких по-  
в’язане з можливістю виходу на ринки ЄС і країн, що вступи-

— 24 —

Загальні питання промислового виробництва ліків

ли до Системи сертифікації якості лікарських засобів для між-  
народної торгівлі, розробленої ВООЗ. Саме ці настанови з СМР  
стали орієнтирами для розвитку фармацевтичної промислово-  
сті в Україні.

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

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

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

Отже, одним із шляхів стратегічного розвитку фармацевтич-  
них підприємств України є перехід від контролю якості готової  
продукції до системи забезпечення якості. Упровадження пра-  
вил належної виробничої практики у фармацевтичне вироб-  
ництво — це складне і витратне завдання, яке часто вимагає пов-  
ної реконструкції підприємства, від створення чистих примі-  
щень, модернізації або заміни устаткування, спеціального на-  
вчання персоналу, переоформлення виробничої документації до  
організації нової системи якості і контролю виробництва.

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

— 25 —

ГЛАВА 2

Технологія пакування лікарських

засобів

У фармацевтичному виробництві тара і паковання відігра-  
ють особливу роль, забезпечуючи не лише можливість зручно-  
го використання ліків, але і збереження їх властивостей у про-  
цесі зберігання. Проблема паковання ГЛЗ вимагає постійної  
уваги, оскільки нераціональний його вибір призводить до зни-  
ження якості і значних втрат лікарських засобів, пакувальних  
матеріалів.

1. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ПРО ТАРУ І ПАКОВАННЯ

Пакування — процес підготовки продукції до транспортуван-  
ня або зберігання із застосуванням паковання.

Паковання — комплекс засобів, які призначені для захисту  
препарату від впливу навколишнього середовища, ушкоджен-  
ня, втрат і полегшують процес обігу. Паковання — завершений  
продукт операції пакування.

Тара (контейнер) є елементом паковання і являє собою ви-  
ріб, призначений для розміщення в ньому продукції.

Паковання об'єднує тару, ліки, закупорювальні і допоміжні  
елементи, що визначають споживчі властивості товару. Напри-  
клад, порожній флакон — тара, а флакон з лікарським препа-  
ратом, пробкою або крапельницею, етикеткою або іншими  
допоміжними засобами — паковання.

У виробництві ГЛЗ паковання класифікують за видами:

Первинне паковання — індивідуальне або споживче пакован-  
ня, матеріал якого безпосередньо контактує з ЛЗ. Воно при-  
значене для створення необхідних умов, що забезпечують три-  
валу цілісність помішеної в ній лікарської форми.

Вторинне паковання — паковання, яке призначене для за-  
хисту цілісності первинних паковань і для більш повних інфор-  
мативних відомостей (наприклад, про способи застосування

— 26 —

Технологія пакування лікарських засобів

і дози ЛЗ). Вторинне паковання забезпечує найпростіший та  
зручний облік і контроль продукції. Як вторинне паковання  
використовують картонні пачки та яшики, куди вмішують  
у первинному контурно-комірковому пакованні таблетки, дра-  
же, капсули, флакони й ампули з рідкими та порошкоподібни-  
ми лікарськими засобами, металеві й полімерні пробірки з таб-  
летками, туби з мазями, пакетики з порошкоподібними ЛЗ.

У ряді випадків вторинне паковання створює додаткову гер-  
метизацію і захист первинних паковань від дії зовнішніх чин-  
ників. Вторинне паковання також належить до споживчих, тому  
важливим є забезпечення необхідних споживчих властивостей  
паковання, таких як зручність носіння, наявність і зміст інфор-  
мації про зберігання і приймання лікарського засобу, конт-  
роль першого розкриття паковання, збереження мікробіоло-  
гічної чистоти і привабливий зовнішній вигляд.

Групове паковання (блочне) — це група первинних або вто-  
ринних паковань, яка формується при пакуванні продукції  
в термоусадкову плівку, папір, картонні ящики.

Транспортне паковання — паковання в транспортну тару,  
в якій продукцію доставляють до місць розподілення і реаліза-  
ції. Воно може бути єдиним для кожної серії лікарського засобу.

Тару залежно від функціонального призначення поділяють  
на споживчу і транспортну.

Споживча тара — це тара для фасування продукції і подаль-  
шого надходження до спожйвача: флакони, пляшки, пакети,  
пачки, пробірки, туби та ін.

Транспортна тара — це тара, яка утворює самостійну транс-  
портну одиницю, в якій здійснюють транспортування продук-  
ції: яшики, транспортні контейнери, бочки, балони, каністри,  
бідони, мішки, лотки, корзини, піддони (палети) тошо.

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

Виділяють контурну тару — разову споживчу тару, продук-  
ція в якій зафіксована в певному положенні, а дістати її можна  
продавлюванням або розривом тари. Розрізняють безкоміркову  
(стрип-паковання) і коміркову контурну тару. Типовим при-  
кладом коміркової контурної тари є блістерне паковання.

— 27 —

ГЛАВА 2

Контейнери для ЛЗ також підрозділяють на кілька видів.

Одноразовий контейнер — контейнер, шо містить кількість  
Л З, який повністю або частково призначений для одноразово-  
го введення.

Багаторазовий контейнер — контейнер, шо містить таку кіль-  
кість Л З, яка відповідає двом або більше дозам.

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

Повітронепроникний контейнер — контейнер, непроникний  
для твердих речовин, рідин і газів при обігу, зберіганні і транс-  
портуванні у звичайних умовах. Якщо передбачається відкри-  
вати контейнер більше одного разу, він має бути сконструйо-  
ваний так, щоб зберегти повітронепроникність після повтор-  
ного закупорювання.

Герметично закупорений контейнер — контейнер, закупоре-  
ний шляхом розплавлення матеріалу контейнера.

Контейнер з контролем першого розкриття — закритий кон-  
тейнер, забезпечений пристроєм контролю розкриття контей-  
нера.

Контейнер, захищений від дітей — закритий контейнер, за-  
безпечений системою закупорювання, шо виключає розкриття  
дітьми.

Для паковання фармацевтичної продукції використовують  
різні пакувальні матеріали: різноманітні за властивостями по-  
лімери, медичне скло, картон і папір, еластомери і гуму, мета-  
леві або комбіновані види.

Вибір матеріалу і вигляду первинного паковання визна-  
чається насамперед властивостями ЛР і конструктивними  
особливостями самого пакування, з урахуванням його еконо-  
мічності. При цьому одним з головних критеріїв оцінки еконо-  
мічності є матеріал паковання, який повинен не лише витри-  
мувати механічні та інші навантаження під час його заповнен-  
ня, а й й не змінювати своїх властивостей (кольору, форми,  
індиферентності, стерильності і т. д.) та властивостей препара-  
ту. Спосіб пакування має бути максимально продуктивним  
і механізованим, щоб частково або повністю виключити ризик  
забруднення (контамінації) мікроорганізмами, частинками та  
іншими включеннями.

— 28 —

Технологія пакування лікарських засобів

1. ТЕХНОЛОГІЯ ПАКУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ
2. Пакування твердих лікарських форм

Тверді лікарські форми (ТЛФ) об’єднують різні ЛФ, які  
припускають різноманітні види паковання. Можливі види па-  
кования ТЛФ наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2. /

Види паковання твердих лікарських форм

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лікарська  форма | Вид первинної і споживчої тари | Закупорювальний засіб |
| Порошки,  гранули,  пелети | Банка зі скломаси з гвинтовою шийкою для лікарських засобів | Пластмасова нагвинчувана криш- ка, з пластмасовою рівною чи то відбортованою прокладкою з еле- ментами ущільнювачів або про- кладкою картонною з двосторон- нім поліетиленовим покрит- тям — залежно від необхідного ступеня герметизації |
| Полімерна банка для дитячої присипки | Пластмасова натягувана кришка, кришка з дозатором порошку |
| Пакет з полімерних або комбінованих матеріалів (саше, стік) | Термозварювання або термосклеювання |
| Збори,  чаї,  брикети | Пакет з полімерних матеріалів, паперу або фільтр-паперу | Т ермозварювання або термосклеювання |
| Пачка картонна | Склеювання |
| Таблетки,  драже,  капсули,  спансули | Контурна безкоміркова і коміркова тара | Термозварювання або термосклеювання |
| Банка зі скломаси з гвинтовою шийкою для лікарських засобів | Пластмасова нагвинчувана криш- ка, з пластмасовою рівною чи то відбортованою прокладкою з еле- ментами ущільнювачів або про- кладкою картонною з двосторон- нім поліетиленовим покрит- тям — залежно від необхідного ступеня герметизації |
| Полімерні контейнери з контролем першого розкриття | Кришка-захоплювач з накатаною різьбою і контролем першого розкриття, з пластмасовою про- кладкою |
| Пробірки пластмасові, скляні, металеві | Пластмасова пробка з елементом ущільнювача |
| Полімерні дозувальні контейнери типу «пуш-топ» |  |

— 29 —

ГЛАВА 2

Закінчення табл. 2. I

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лікарська  форма | Вид первинної і спожи вчої тари | Закупорювальний засіб |
| Пастилки,  карамелі,  плитки,  льодяники,  гумки  медичні  жувальні | Контурна безкоміркова і коміркова тара | Термозварювання або термосклеювання |
| Супозиторії;  глобули,  овулі,  песарії,  палички,  олівці  медичні | Контурна безкоміркова і коміркова тара | Термозварювання або термосклеювання |
| Плівки  (вставки) | Контурна коміркова тара | Т ермозварювання або термосклеювання |
| Губки  медичні | Полімерні пакети | Т ермозварювання або термосклеювання |
| Стерильні скляні пробірки або флакони | Пробки гумові або еластомерні, ковпачки алюмінієві або полімерні |
| Ліофілі-  зовані  порошки | Стерильні скляні ампули або флакони | Пробки гумові або еластомерні, ковпачки алюмінієві або полімерні |

Порошки, гранули. Сучасним пакованням дозованих порош-  
ків і гранулатів є плоскі пакети (стік або саше) з полімерних  
і комбінованих плівкових матеріалів, які забезпечують точне  
дозування препаратів, зручність використання і сучасний то-  
варний вигляд. Пакети виготовляють шляхом склеювання або  
зварювання.

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

Полімерні контейнери з контролем першого розкриття К1

номінальною місткістю від 12 до 80 мл призначені для паку-  
вання сипких або твердих ЛП (рис. 2.2, а і б). Контейнери ком-  
плектуються кришкою, що забезпечує їх герметичність і конт-  
роль першого розкриття. Деякі контейнери мають кришку із

— ЗО —

Технологія пакування лікарських засобів

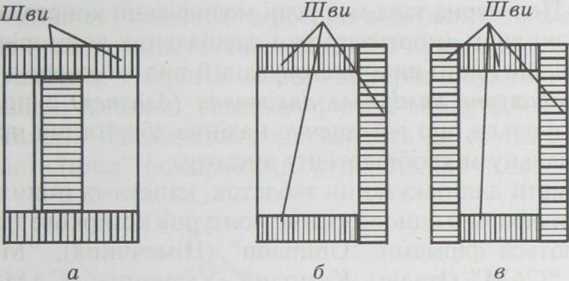


Рис. 2.1. Пакет з прямим дном:  
а —об’ємний (стік); б, в —плоский (саше)

захистом від розкриття дітьми (рис. 2.2, в), можуть комплекту-  
ватися мірною ложкою місткістю 5 мл (рис. 2.2, г). Деякі фір-  
ми випускають паковання з різними дозувальними пристроя-  
ми для порошкоподібних препаратів.



а б в г

Рис. 2.2. Полімерні контейнери і ложка мірна:

а і б — з контролем першого розкриття КІ; б — типу К 1.2-20. які комплектуються  
кришкою із захистом від розкриття дітьми; г — ложка мірна

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

Таблетки, капсули, драже пакують у контурну тару, банки  
зі скломаси з гвинтовою шийкою, полімерні контейнери. Як за-  
купорювальні засоби для зазначеної тари використовують пласт-  
масові і металеві нагвинчувані кришки, кришки-захоплювачі  
з накатаною різьбою, пластмасові пробки з ущільнювальним еле-

— 31

*ГЛАВА 2*

ментом. Полімерна тара має різні модифікації конструкцій кор-  
пусів, різні види амортизаторів і спеціальних дозаторів.

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

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

Пакування таблеток у контурну безкоміркову тару («стріп»-

паковання) до теперішнього часу вважається найбільш рента-

отримання контурного безкоміркового паковання застосову-  
ють автомати горизонтального типу (рис. 2.4). Смуга пакуваль-  
ного матеріалу сходить з нижнього рулону / через натяжний  
ролик 2 і рухається горизонтально. На неї поміщаються таблет-  
ки. Друга смуга пакувального матеріалу сходить з верхнього  
рулону 3 і накриває нижню смугу за допомогою роликів 4. Зва-  
рювальні ротори 5 з’єднують між собою смуги пакувального



бельним, технологічним  
і забезпечує високі захис-  
ні, функціональні та спо-  
живчі властивості готової  
продукції завдяки появі  
нового виду пакувальних  
матеріалів (ПВХ-плівка  
і/або фольга) і якісної по-  
ліграфії (рис. 2.3).

Рис. 2.3. Загальний вигляд контурного без-  
коміркового паковання

Технологія пакування.

Найчастіше пакування  
в стріпи — плоскі м’які  
смуги — проводять тер-  
мозварюванням викори-  
станих матеріалів. Для

— 32 —

Технологія пакування лікарських засобів

матеріалу навколо таблеток, а ротори відрізання 6 за допомо-  
гою ножів 7 відрізують готове наповнене паковання 8. Для па-  
кування таблеток у стрічки «стріп» використовують фасуваль-  
но-пакувальні машини багатьох фірм: “Omag S.R.L.” (Омаг  
С.Р.Л., Італія), «Packservice», що входить до групи компаній  
“Marchesini Group” («Маркезіні Груп», Італія) та ін.

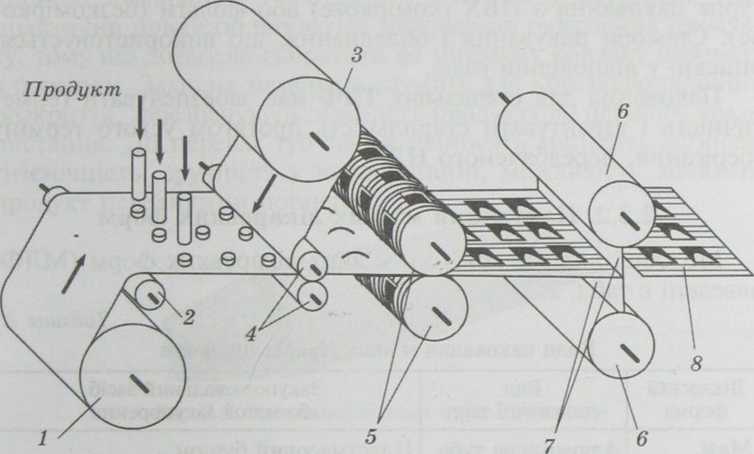


Рис. 2.4. Схема роботи пакувальної машини горизонтального типу без-  
перервної дії, яка утворює контурне безкоміркове паковання

Для механізації процесу укладання контурних паковань з ТЛФ

у пачки по 2, 3, 4 і 5 шт. і закриття пачок з нанесенням серії  
і термінів придатності призначено горизонтальні картонажні  
машини.

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

Для пакування таблеток, драже і капсул використовують та-  
кож пробірки металеві, виготовлені з алюмінію, і осіяні флакони

Закупорювальні засоби. У фармацевтичній промисловості для  
пакування ЛП використовують у більшості випадків пластма-  
сові закупорювальні засоби, шо виготовляються відповідно до

**— 33 —**

*ГЛАВА 2*

технічних умов. Окрім пластмасових закупорювальних засобів  
існують чотири види алюмінієвих ковпачків типу К-4, шо за-  
катуються на нарізній шийні склотари. Після закатування ков-  
пачок, що охоплює знизу буртик флакона, створює замкову  
частину, яка служить для контролю першого розкриття.

Супозиторії, песарії, овулі, палички тошо упаковують у кон-  
турне паковання з ПВХ (коміркове) або фольги (безкомірко-  
ве). Способи пакування і обладнання, шо використовується,  
описані у відповідній главі.

Паковання для стерильних ТЛФ має забезпечувати герме-  
тичність і гарантувати стерильність протягом усього терміну

зберігання, передбаченого НД.

1. Пакування м’яких лікарських форм

Можливі види паковання м’яких лікарських форм (МЛФ)

наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Види паковання м'яких лікарських форм

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лікарська  форма | Вид  споживчої тари | Закупорювальний засіб або метод закупорення |
| Мазі,  креми,  пасти,  гелі,  лініменти | Алюмінієва туба для медичних мазей | Пластмасовий бушон |
| Банка зі скло- маси для лікар- ських засобів | Пластмасова нагвинчувана кришка з пластмасовою або картонною про- кладкою і з двостороннім поліетиле- новим покриттям |
| Очні мазі | Алюмінієва туба для медичних мазей | Конусний подовжений рифлений пластмасовий бушон |
| Пластирі | Контурна тара | Термозварювання або термосклею- вання |
| Банка пластма- сова або скляна з темного скла | Пластмасова нагвинчувана кришка з прокладкою і з двостороннім полі- етиленовим покриттям |
| Пенал | Полімерна пробка |
| Пачка картонна | Склеювання |
| Гірчич-  ники | Пакети паперові або полімерні | Склеювання, термозварювання або термосклеювання |

**— 34 —**

Технологія пакування лікарських засобів

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

Найкраще використовувати металеві туби (рис. 2.5), що  
необоротно стискаються, з внутрішнім лаковим покриттям, за-  
хисною мембраною і латексним кільцем. Алюмінієва туба  
практично повністю виключає можливість окиснення продук-  
ту, тому що дозволяє скоротити до мінімуму контакт продукту  
з повітрям. Захисна мембрана служить для контролю першого  
розкриття, забезпечуючи цілісність продукту до першого вико-  
ристання. До переваг туб також відносять міцність, легкість,  
гігієнічність, зручність у використанні, можливість діставати  
продукт невеликими порціями.



Рис. 2.5. Загальний вигляд туби з бутоном

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

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

Паковання для назальних, вушних, очних, ректальних і вагі-  
нальних м’яких лікарських препаратів мають бути забезпечені  
відповідними аплікаторами або різними пристроями для дозо-  
ваної видачі вмісту туб.

Технологія пакування. Розфасовують МЛФ машини, які ма-  
ють такі основні вузли: клапанно-поршневий дозатор і бункер.  
Величину дози регулюють, змінюючи відстань ходу поршня.

**— 35 —**

*ГЛАВА 2*

Поршень дозатора отримує зворотно-поступальні рухи від при-  
воду через ексцентрик. Відкривається кран дозатора і контей-  
нер (туба, банка тощо) заповнюється. Як правило, усі сучасні  
машини управляються програмованим логічним контролером  
(англ. Programmable Logic Controller — PLC) за допомогою пане-  
лі управління (touch screen). Машини стандартно оснашені гол-  
кою з безкрапельною системою.

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

Паковання для стерильних МЛФ повинні забезпечувати гер-  
метичність і гарантувати стерильність протягом терміну збері-  
гання, передбаченого НД.

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

2.2.3. Пакування рідких лікарських засобів

Рідкі лікарські форми (РЛФ) відрізняються великою різно-  
манітністю форм і видів паковання. Можливі види паковання

РЛФ наведені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Види паковання рідких лікарських форм

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лікарська форма | Вид споживчої тари | Закупорювальний засіб або метод закупорювання |
| Нестерильні РЛФ (розчини, суспензії, емульсії, сиропи, настойки, екстракти, соки, бальзами, еліксири, ароматні води) | Флакон зі скломаси з гвинтовою шийкою для ЛЗ | Пластмасова або алюміні- єва нагвинчувана кришка з пластмасовою пробкою |
| Пляшка  для харчових рідин | Металева нагвинчувана кришка з пластмасовою пробкою |
| Краплі (назальні, вушні) та інші дозовані РЛФ | Флакон-крапельниця | Поліетиленова пробка-кра- пельниця з пластмасовою нагвинчуваною кришкою |

**— 36 —**

Технологія пакування лікарських засобів

Закінчення табл. 2.3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лікарська форма | Вид споживчої тари | Закупорювальний засіб або метод закупорювання |
| Очні краплі | Тюбик-крапельниця для очних крапель | Термозварювання |
| Флакон - крапельниця | Поліетиленова пробка-кра- пельниця.  Гумова або еластомерна пробка, алюмінієвий ковпа- чок. До флакона додається пробка- крапельн и ця полімерна |
| Спреї | Полімерний  або скляний флакон ■ | Клапанно-розпилювдтьний пристрій безперервної дії або дозувальний клапан |
| Аерозолі | Металевий, скляний або комбінований аерозольний балон з покриттям | Клапан натискний  безперервної дії  або дозувальний клапан |
| Клеї шкірні і медичні | Флакон зі склодроту або скломаси для ЛЗ | Гумова або еластомерна пробка, алюмінієвий або полімерний ковпачок |
| ЛЗ для ін’єкцій,  інфузій,  імплантацій | Скляна ампула для ЛЗ | Запаювання капіляра ампули |
| Флакон зі склодроту або скломаси дія ЛЗ | Гумова або еластомерна пробка, алюмінієвий або полімерний ковпачок |
| Пляшка скляна для крові і кровозамінників | Гумова або еластомерна пробка, алюмінієвий або полімерний ковпачок |
| Ампула полімерна | Термозварювання |
| Полімерний флакон | Термозварювання або свроковпачок типу “ри1]-оїГ |
| Шприц-ампула  полімерна | Термозварювання |
| М’який  пакет-контейнер | Термозварювання |
| Карпула-картридж | Силіконовий або гумовий плунжер і гумова денталь- на пробка і металевий ковпачок |
| Переднаповнений  шприц | Силіконовий або гумовий плунжер |

— **37 —**

ГЛАВА 2

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

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

Для паковання РЛФ часто використовують банки гвинтові  
полімерні з контролем першого розкриття (БВП і БВП1) міст-  
кістю 100, 115, 125 мл, а також флакони гвинтові полімерні  
з контролем першого розкриття (ФВП і ФВП1) місткістю від 10  
до 250 мл. які можна використовувати і для сипких ЛЗ. Банки  
і флакони комплектуються кришкою, шо забезпечує герметич-  
ність банок і контроль першого розкриття. Банки БВП і фла-  
кони ФВП мають циліндричну форму корпуса, банки БВП1 —  
прямокутну або квадратну форму корпуса, флакони ФВП1 —  
прямокутну (плоску) форму корпуса. Для герметичного паку-  
вання РЛС слугує полімерний контейнер з насадкою /^номіналь-  
ною місткістю 115 мл. Контейнер комплектується ковпачком

і»

К2-115 БВП1-100



БВП-115 (Тип 2) БВП-115 БВП1-125 ФВП-10-18



Рис. 2.6. Типи полімерних контейнерів для РЛС

— 38 —

Технологія пакування лікарських засобів

і насадкою для направленого введення ЛЗ. Зовнішній вигляд  
полімерних паковань для РЛФ зображено на рис. 2.6.

Флакони ФВП-10-18, ФВП-25-18, ФВП-30-18. ФВП-55-18  
комплектуються пробкою-крапельницею і закупорювально-на-  
гвинчуваною кришкою з контролем першого розкриття. Фла-  
кон типу ФВП1-250 комплектується додатково насадкою (до-  
затором) і декоративним ковпачком.

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

Краплі. Для рідких  
і в’язких ЛП у фармацев-  
тичній промисловості  
випускають паковання,  
оснащені дозувальними  
пристроями (рис. 2.7).

Метод краплинного до-  
зування застосовується  
для доз, величина яких  
не перевищує 1 мл, а для  
великих доз — метод  
об’ємного дозування,  
шо особливо важливо  
при застосуванні силь-

нодіючих серцевих препаратів, очних, назальних і вушних кра-  
пель тощо.

Відомо, шо витікання рідини з посудини відбувається при  
заміщенні її повітрям, тому крапельниця повинна мати два отво-

ри. Необхідне також дотримання умови  
різниці гідростатичного тиску у флаконі  
між отворами витікання і проходження  
повітря. Швидкість капання не повинна  
перевищувати двох крапель за секунду.  
Крапельниця з центральним краплеутво-  
ренням зображена на рис. 2.8. Вона виго-  
товлена у вигляді циліндричного корпуса

Рис. 2.8. Крапельниця з центральним крапле-  
утворенним:

І — краплеутворювальна трубка; 2 — отвір для витікан-  
ня рідини; 3— повітряний канал

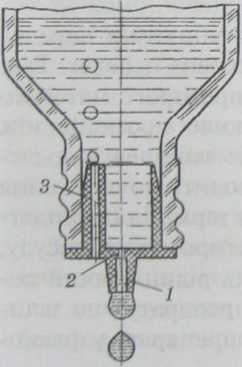




Рис. 2.7. Елементи паковання для стериль-  
них і нестерильних ЛП краплинного дозу-  
вання

**— 39 —**

*ГЛАВА 2*

і фланцем, повітряний канал розташованим на внутрішній стін-  
ні корпуса, уздовж його циліндра, і обмежений його висотою,  
а рідинний канал виконаний у трубці, шо відходить від центру  
фланця назовні. Така конструкція гіробки-крапельнииі забезпе-  
чує ряд переваг — наявність певної поверхні краплеутворення  
на торці рідинної трубки і вертикальне положення фланця при  
відкриванні дозволяє досягти високої точності дозування.

Існують крапельниці з примусовим краплеутворення.м. Криш-  
ка-крагіельниця виготовлена з еластичного матеріалу, а її кор-  
пус легко здавлюється пальцями. При користуванні обрізають  
кінець носика і здавленням проводять капання. Для забезпе-  
чення точності дозування деякі флакони мають градуйовану  
піпетку з відмітками кількості крапель. Комбіновані крапель-  
ниці придатні для очних крапель, флаконів з рідкими ЛЗ.

Великої популярності набули краплі, шо випускаються  
в м’яких поліетиленових флаконах. Але це паковання не гаран-  
тує точного дозування ЛР. Воно залежить від ступеня стиснення  
флакона: чим сильніше натискання, тим інтенсивніше виділя-  
ється розчин, аж до появи струменя. Можливість виділення роз-  
чину частими краплями або струменево підвищує ризик пере-  
дозування лікарського засобу і розвитку побічних реакцій.

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

Окрім точності дозування, що дозволяє уникнути передо-  
зування, «зручні краплі» мають низку додаткових переваг. Так,  
флакони виготовлені із спеціального напівпрозорого матового  
пластика, значно менше проникні для світлових променів, ніж  
звичайне скло або прозорий поліетилен. Це забезпечує додат-  
ковий захист розчину від світла, яке призводить до зниження  
фармакологічної активності ЛР, скорочення термінів їх придат-  
ності. Водночас, на відміну від повністю непрозорого посуду,  
у таких флаконах добре визначається рівень рідини, який до-  
зволяє пацієнтові контролювати кількість препарату, що зали-  
шається. Візудтьний контроль за кількістю препарату у флако-

— 40 —

Технологія пакування лікарських засобів

ні важливий для того, шоб завчасно потурбуватися про повтор-  
не придбання ЛЗ, адже багато крапель пацієнтам потрібні три-  
валий час. І, нарешті, в препаратах бренду «зручні краплі» пе-  
редбачено контроль розкриття флакона, що є показником його  
цілісності та герметичності.

На фармацевтичному ринку з’явилися нові паковання, в яких  
у вертикальному положенні флакона розчин розпилюється  
у вигляді спрея, в горизонтальному положенні флакона — у ви-  
гляді струменя, а в перевернутому положенні — у вигляді кра-  
пель.

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

Лікарські препарати під тиском. До цієї групи належать ЛЗ  
в аерозольному пакованні та спреї. ЛЗ у вигляді спрея упакову-

ють у скляне або полі-  
мерне герметичне і не-  
герметичне паковання  
з розпилювальним при-  
строєм чи спеціальним  
клапаном (механічним  
мікродозатором), що  
дозволяють видавати  
вміст у вигляді грубо-  
дисперсного аерозолю  
(рис. 2.9).

Аерозолі упаковують  
в герметичні алюміні-  
єві та комбіновані ба-  
лони, а також у скляні  
аерозольні балони із  
захисним полімерним

покриттям на основі ПВХ. Аерозольне паковання забезпсчу-  
ютьрізними видами клапанно-розпилювальної системи, утому  
числі й для дозованої видачі ЛЗ з балона. Будова аерозольного  
паковання і вимоги до нього описані у відповідній главі.

Лікарські засоби парентерального і офтальмологічного при-  
значення. Для пакування ЛЗ парентерального і офтальмологіч-  
ного застосування використовується різноманітна однодозова  
і багатодозова первинна тара (контейнери скляні і полімерні).



Рис. 2.9. Елементи паковання дія ЛП у фор-  
мі спреїв і аерозолів

**— 41**

ГЛАВА 2

а також закупорювальні засоби (пробки з натуральних і синте-  
тичних пластичних матеріалів або еластомерів, алюмінієві та

пластмасові ковпачки).

Асортимент тари для парентеральних лікарських засобів

Ампули — тонкостінні скляні контейнери шести типів міст-  
кістю І, 2, 3, 5, 10, 20 і 50 мл, які після заповнення продукцією  
герметизують за допомогою запаювання. Вміст ампул беруть  
лише один раз після розкриття ампули. Останнім часом ін’єк-  
ційні ЛЗ помішають в ампули полімерні, шприц-ампули з полі-  
мерних матеріалів місткістю 0,5, 1, 2 мл; карпули-картриджі  
скляні і полімерні місткістю 1,5—3,0 мл; переднаповнені шприци.

Флакони — більш-менш товстостінні контейнери з плоским  
або увігнутим дном, з корпусом різноманітних форм, який різ-

ко переходить у шийку,  
передбачену для заку-  
порювання кришкою  
або пробкою. Вміст  
флакона можна дістава-  
ти окремими порціями  
за один або кілька ра-  
зів. Розрізняють флако-  
ни скляні для інсуліну та  
загального призначен-  
ня місткістю 5, 10, 15,

20, 30 мл (рис. 2.10) і флакони полімерні (ФП), які мають витри-  
мувати термічну стерилізацію при температурі 120 °С або інші

види стерилізації.

Пляшки скляні  
для крові і компонен-  
тів крові, інфузійних  
і грансфузійних пре-  
паратів (рис. 2.11)  
з гладкою шийкою —  
місткістю 50, 100, 250,

500 мл та з гвинто-  
вою горловиною —  
місткістю 50, 100, 250,

500, 1000, 2000 мл.

Закупорюються проб-  
кою із спеціальних

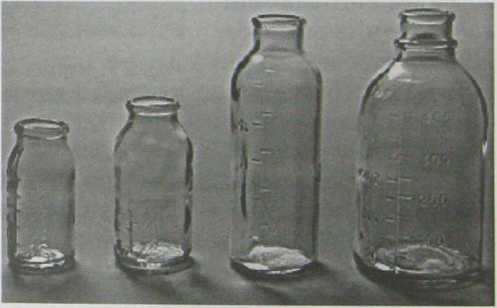


Рис. 2.11. Пляшки скляні для крові і компонен-  
тів крові, інфузійних і грансфузійних препаратів

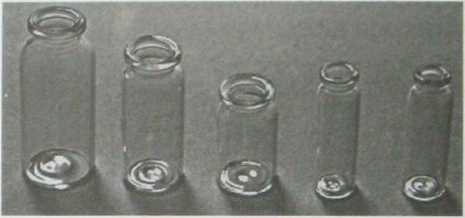


Рис. 2.10. Флакони скляні загального при-  
значення і для інсуліну

— 42 —

Технологія пакування лікарських засобів

сортів гуми або еластомерів  
з герметизацією, ковпачком  
з алюмінієвої фольги чи  
пластмаси.

Гнучкі (м ’які) контейне-  
ри — пакети полімерні для  
водних інфузійних розчи-  
нів. Виробляються восьми  
типів, номінальною місткі-  
стю 100—1000 мл, забезпе-  
чені одним або двома при-  
єднувальними пристроями  
для вливання інфузійних  
розчинів (рис. 2.12). Виго-  
товляються в «чистих» при-  
міщеннях класу С з ПВХ-  
плівки методом зварюван-

ня струмом високої частоти. На поверхню контейнерів наносять  
марковання відповідно до вимог нормативної документації.

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

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

У зв’язку з широким впровадженням полімерних паковань  
у виробництво парентеральних та офтальмологічних ЛЗ розроб-  
лено і принципово нові технології їх отримання. Великий інте-  
рес становить технологія BFS (Blow-Fill-Seal) «видування — на-  
повнення — герметизація». Це раціональний спосіб пакування  
розчинів парентерального призначення і очних крапель, адже  
тут упродовж одного безперервного технологічного циклу від-  
буваються формування первинних полімерних паковань із сте-  
рильного (або нестерильного) термопластичного грануляту, ав-  
томатичне наповнення стерильним розчином, герметизація  
і нанесення необхідного марковання, поділок та кодових по-  
значень на посудині методом гарячого (рельєфного) тиснення.

«І И '\*L\*

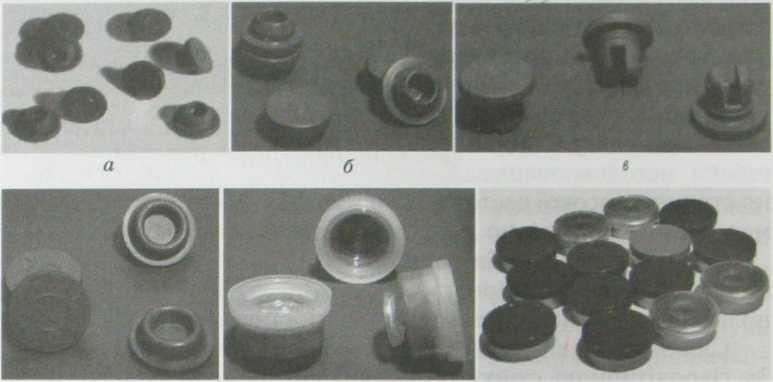
Рис. 2.12. Контейнери полімерні для  
водних інфузійних розчинів

— 43 —

*ГЛАВА 2*

Для герметиїй ції контейнерів найчастіше вдаються до методів:

* запаювання за допомогою газових пальників (для скля-  
  них ампул);
* термозварювання (для полімерних ампул, гнучких паке-  
  тів тошо);
* з використанням закупорювальних засобів (рис. 2.13): гу-  
  мових або еластомерних пробок фасонних і алюмінієвих, пласт-  
  масових ковпачків з контролем першого розкриття, які закату-  
  ються або ж накручуються (для карпул, флаконів, пляшок і гнуч-  
  ких контейнерів).



г д е

Рис. .13. Загальний вигляд пробок і ковпачків:

а — пробка гумова «інсулінова» для закупорювання флаконів; б— пробка гумова  
для закупорювання флаконів загального призначення з гладкою шийкою; в — про-  
бка для ліофілізації; г— пробка гумова діаметром 34 мм для інфузій у скляних  
контейнерах з гладкою шийкою; д— євроковпачок типу “риІІ-оП"; е— ковпачок  
медичний алюмінієвий з контролем першого розкриття типу “Пір-ой”

2.3. ПАКУВАННЯ

У ВТОРИННЕ І ГРУПОВЕ ПАКОВАННЯ

Вторинне паковання призначене для захисту цілісності пер-  
винних паковань і для більш повних інформативних відомос-  
тей (наприклад, про способи застосування, дози ЛЗ тощо). Як  
вторинне паковання використовують картонні пачки, куди  
вмішують у первинному контурно-комірковому пакованні таб-  
летки, драже, капсули, флакони й ампули з ЛЗ, металеві і полі-  
мерні пробірки з таблетками, туби з мазями, пакетики з порош-

**— 44 —**

Технологія пакування лікарських засобів

коподібними ЛП тощо. Також ампули, карпули, шприц-ампу-  
ли і флакон-крапельниці з ліками можуть бути упаковані  
в картонні коробки, полімерні пенали, контурну тару або фоль-  
гу з подальшим укладанням їх у транспортну тару відповідно  
до НД. Залежно від кількості і місткості споживчої тари ящики  
повинні мати перегородки, комірки або гнізда. Вторинне па-  
ковання здійснюють за допомогою автоматичних пакувальних  
машин продуктивністю до 6000 пак/год.

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

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

2.4. МАРКУВАННЯ ПАКОВАНЬ

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

Марковання — ідентифікаційна умовна позначка на кожно-  
му пакованні з інформацією відповідно до вимог чинної НД.

Паковання з ЛЗ повинно мати чітке марковання з такою  
інформацією:

1. Країна-виробник.
2. Підприємство-виробник, його товарний знак, юридична  
   адреса (іноді вказується телефон, факс). Товарний знак підпри-  
   ємства — це будь-яка назва, символ, рисунок або їх комбіна-  
   ція, що використовуються для позначення товарів виробника  
   і відрізняють їх від товарів конкурентів. Право на товарний  
   знак охороняється законом. Реєстрація товарного знака діє про-  
   тягом 10 років.

**— 45 —**

*ГЛАВА 2*

1. Розробник ЛЗ (якщо він не збігається з виробником).
2. Назва препарату латинською і українською або росій-  
   ською мовами (для України). Латинська назва повинна мати  
   дрібніший шрифт, ніж назва українською або російською мо-  
   вами.
3. Склад препарату (указуються концентрація діючих ком-  
   понентів і всі допоміжні речовини), об’єм паковання, актив-  
   ність, дозування.
4. Призначення препарату (для ін’єкцій, зовнішнє тошо).
5. Номер реєстраційного посвідчення, шо складається  
   з літерного коду України «СІА», за яким після похилої риски  
   йдуть чотири цифри порядкового номера ЛЗ у Державному  
   реєстрі, потім — по дві цифри позначень кожної нової ЛФ  
   і кожного нового дозування конкретного ЛЗ.
6. Запобіжні написи («Стерильно», «Застосовувати за при-  
   значенням лікаря», «Препарат токсичний» і т. д.).
7. Номер серії, шо складається з цифр, де чотири останні  
   означають місяць і рік випуску цієї продукції, а попередні —  
   виробничий номер.
8. Умови зберігання.
9. Термін придатності. У відомості про терміни придатнос-  
   ті римськими цифрами позначається місяць, арабськими — рік.
10. Штрих-код.

Марковання має бути чітким і таким, щоб його важко було  
фазьсифікувати. Вимоги до графічного оформлення марковання

регламентуються НД.

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

Згідно з Наказом МОЗ України штрих-код лікарського за-  
собу має бути нанесений на вторинне паковання, а за відсут-  
ності останнього — на первинне паковання. Проте штрих-  
кодуванню не підлягають товари, на пакованні яких неможли-  
во провести цю процедуру через його малий розмір.

Штрихове кодування лікарських препаратів дозволяє орга-  
нізувати ефективний контроль за їх проходженням від підпри-  
ємства-виробника до аптеки, ідентифікувати фальсифікований  
товар. Наводячи промінь сканера на штрих-код, нанесений на  
пакованні ЛЗ, можна визначити його унікальний номер, за  
допомогою якого отримують інформацію, що міститься в су-  
провідній документації або комп’ютерній базі (найменування.

**— 46 —**

Технологія пакування лікарських засобів

форму випуску, дозування, країну-виробника, реєстраційний  
статус, перелік серій ЛЗ, заборонених до реалізації та медич-  
ного застосування в Україні, і підстави такої заборони).

Штриховий код (ШК) — це послідовність темних і світлих  
смуг, шо відображає певну інформацію в зручному для прочи-  
тування технічними засобами вигляді. Розрізняють лінійні  
і двомірні символіки штрих-кодів.

Двомірні штрих-коди використовують для кодування вели-  
кого обсягу інформації (до кількох сторінок тексту). Розшиф-  
рування такого коду проводиться у двох вимірах (по горизон-  
талі і по вертикалі) (рис. 2.14, а).



ІІІІІІІІІН III

D:\Home\e210677zav\AppData\Local\Temp\FineReader12.00\media\image16.jpeg

4 823002 207705

|  |  |
| --- | --- |
| Код | Код |
| країни | підпри-  ємства |

|  |  |
| --- | --- |
| Номер | Кон- |
| товару | троль-  на  цифра |

Рис. 2.14. Приклади двомірного (а) і лінійного (б) (із зазна-  
ченням структури коду ЕА1М-13) штрих-кодів

Лінійними називаються штрих-коди, шо читаються в одно-  
му напрямку (по горизонталі), які дозволяють кодувати неве-  
ликий обсяг інформації (до 20—30 символів, звичайно цифр)  
(рис. 2.14, б).

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

Штриховим кодом EAN є поєднання штрихів і пропусків  
різної ширини з набором цифр від 0 до 9 внизу. Найвужчий  
штрих або пропуск береться за одиницю товщини — модуль.  
Інші штрихи і пропуски складають два або три модулі, тобто  
дві або три товщини найвужчого штриха чи пропуску. Кожна  
цифра коду EAN є поєднанням двох штрихів і двох пропусків.  
Існує кілька стандартів штрихових кодів, найбільш поширеним

**— 47 —**

*ГЛАВА 2*

серед них є БАІМ-ІЗ, позначення якого складається з трина-  
дцяти цифр.

У штриховому коді (див. рис. 2.14, б) перші яііва три циф-  
ри — не код країни, в якій у регіональному представництві асо-  
ціації ОБ 1 був зареєстрований і виданий цей код (наприклад,  
460—469 — ОБ І Російська Федерація, 482 — 1 Україна і т. д.),

тобто перші цифри не завжди позначають країну-виробника.  
Наприклад, якшо фірма у Великобританії, шо виробляє ліки,  
запитує реєстраційний код для своєї продукції в «ДжіЕс 1 Укра-  
їна», то вона може отримати «український» номер 482. Під-  
приємство-виробник само визначає, до якої національної ор-  
ганізації вступати. Про те, де вироблений препарат, має бути  
напис на пакованні, наприклад: виготовлено у Великобрита-  
нії. Наступні чотири цифри у штриховому коді — код підпри-  
ємства-виробника, наданий національною організацією, ще  
п'ять цифр— порядковий номер продукції всередині підпри-  
ємства. Остання цифра — контрольна, яка використовується дія  
перевірки правильності прочитування коду сканером. Після  
цифр може бути знак товару, виготовленого за ліцензією — «>».

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

Наприклад, для коду 482300220770С отримуємо:

сума парних розрядів 8 + 3 + 0 + 2 + 7 + 0 = 20, 20 - 3 = 60;

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

60 + 15 = 75, 80 — 75 = 5. Таким чином, С = 5.

Якщо остаточна сума, кратна 10, то контрольна цифра до-  
рівнює нулю.

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

1. Сучасні технології маркування продукції

Сучасні стандарти оформлення продукції висувають високі  
вимоги до якості маркування, а технологічний розвиток забез-  
печує оптимізацію обліково-контрольних систем. У всьому світі

— 48 —

Технологія пакування лікарських засобів

витрачають значні фінанси на створення і впровадження деда-  
лі досконаліших систем контролю якості продукції, ідентифі-  
кації товарів, логістики.

У зв’язку з цим виникає потреба в багаторівневому марку-  
ванню товарів, шо випускаються: від первинного паковання до  
палети (піддон, призначений для складування і транспортуван-  
ня пакованої продукції). Для кожного етапу цього процесу існує  
своє обладнання і метод маркування. Раніше з цією метою за-  
стосовували методи штампування, зарубки, тиснення (витиску-  
вання). Деякі з них досі існують. Проте майже 20 років тому  
у світі з’явилися нові технології, які продовжують розвиватися.

Нині найбільш поширеними способами маркування є:

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

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

Більш вдалим методом маркування первинних пакованьслід  
вважати наклеювання самоклейних етикеток за допомогою спе-  
ціальних автоматів продуктивністю близько 400—450 етикеток  
за хвилину, що обробляють різний формат етикеток (мінімаль-  
на висота — 10 мм, максимальна — 60 мм). Такі автомати ви-  
пускаються різними фірмами Італії, Німеччини, Англії та ін.

Останнім часом нанесення марковання на полімерні кон-  
тейнери здійснюють методом рельєфного (гарячого) тиснення або  
витискання, шо гарантує високий ступінь захисту паковань від  
можливих підробок.

1. Краплеструминна технологія (англ. ink-jet, або continious  
   ink-jet — C/J). Розрізняють краплеструминні принтери малих  
   знаків і принтери великих знаків (DOD-технологія).

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

**— 49 —**

*ГЛАВА 2*

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

Якщо команди на друк немає, то краплі знову повертають-  
ся до системи і циркулюють у принтері (звідси назва: ангя.  
сотіпіош — безперервний). Саме такий спосіб не дає чорнилу  
засохнути всередині пристрою (за властивостями воно швидко  
висихає), але чорнило миттєво сохне на поверхні паковання.

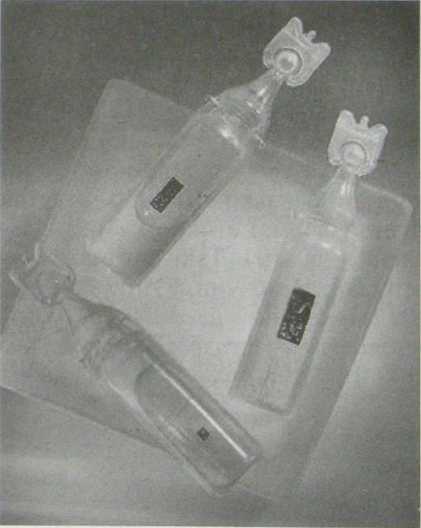
3. Лазерне маркування — найбільш перспективний спосіб. Ця  
технологія має багато переваг над краплеструминною: якість,  
швидкість, гнучкість, універсальність, але найголовніше серед  
них — відсутність витратних матеріалів; екологічна чистота.

У лазерного зображення

висока стійкість до дії тем-  
ператури і вологості, оскіль-  
ки воно створюється в ре-  
зультаті зміни поверхні  
об’єкта, що маркується.

У лазерних принтерах  
для промислового марку-  
вання використовується  
лазер на основі газу С02.  
Потужність лазера колива-  
ється від 5 до 200 Вт, яка  
і визначає можливості об-  
ладнання. Низьковатні ла-  
зери (5—30 Вт) орієнтова-  
ні на масове застосування,  
складають конкуренцію  
краплеструминним прин-  
терам. Лазери більшої по-

Рис.2.15. Приклад нанесення двомірного ТУЖН0СТІ конкурують на  
коду на паковання лікарських препа- високошвидкісних вироб-  
ратів ничих лініях.



**— 50 —**

Технологія пакування лікарських засобів

1. Термо- і термотрансферний друк використовує промис-  
   лові принтери різного призначення: десктопи (для друкування  
   невеликих етикеток), а також обладнання для виготовлення  
   етикеток великого формату. Перевага способу в тому, шо об-  
   сяг інформації обмежений лише розміром етикетки.

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

1. Шрифт Брайля. У всьому світі велика увага приділяється  
   маркованню фармацевтичної продукції, призначеної для лю-  
   дей з обмеженими можливостями. З 2010 року в Україні набув  
   чинності закон, що зобов’язує виробників наносити на вто-  
   ринне пакования ЛП марковання шрифтом Брайля. Виняток  
   становлять препарати, які використовуються виключно фахів-  
   цями, або є офіційний дозвіл МОЗ України не маркувати окремі  
   види продукції.

Шрифтом Брайля на споживчому пакованні вказують наз-  
ву ЛЗ, дозу діючої речовини і лікарську форму. В Європей-  
ському Союзі маркування ліків, які не мають вторинного па-  
кования, здійснюється нанесенням шрифту Брайля на етикет-

ку, шо клеїться навколо  
флакона.

Шрифт Брайля — рель-  
єфно-крапковий шрифт  
для сліпих, який розробле-  
ний французом Луї Брай-  
лем. Для зображення літер  
і символів у шрифті Брай-  
ля використовуються шість  
крапок, розташованих у два  
стовпці, по три крапки  
в кожному, частина з яких  
опуклі (рис. 2.16).



**— 51**

*ГЛАВА 2*

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

Маркування групового паковання. Для групового паковання  
виробникові потрібне марковання, шо дозволяє ідентифікувати  
цей товар у певному обсязі. Марковання наносять таким чином:

* ящики замовляють уже з друком (препринт);
* за допомогою термоетикетки (це найбільш поширений  
  спосіб);
* застосовуючи краплеструминну технологію, шо реалізо-  
  вується в принтерах великих знаків. Таке обладнання можна  
  розділити на дві групи. В основі роботи першої групи лежить  
  технологія йОО (англ. сігор-оп-бетапсі). Технологія проста  
  і дешева, але має обмежені можливості за інформативніс-

тю, оскільки друкує  
з дуже низькою роз-  
дільною здатністю.  
Тому основні елемен-  
ти друку — літери  
і цифри. Для групо-  
вого паковання під-  
ходять ящики із за-  
здалегідь надрукова-  
ним маркованням,  
а змінні дані в опе-  
ративному режимі  
додає ОСЮ-принтер  
(рис. 2.17).

Інший спосіб за-  
снований на так зва-

ній п єзо-технології і кожен з великих отворів розділяється на  
ше кілька сопел, чим забезпечується вища роздільна здатність  
друку. Тому можна наносити більший обсяг інформації і якіс-  
ніше. Таке обладнання високої роздільної здатності конкурує  
з термоспособом.

При необхідності нанесення марковання на великі палети  
використовують або термоетикетки, або ОСЮ-принтери.



Рис. 2.17. ЭОО-принтер для нанесення найпро-  
стіших символів на транспортне паковання

**— 52 —**

Технологія пакування лікарських засобів

1. НОВІ ВИДИ ПАКОВАННЯ  
   ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Нових розробок у виробництві паковання для ЛЗ з'явля-  
ється дедалі більше. При цьому розробники дбають насампе-  
ред про людей похилого віку і маленьких дітей. Паковання для  
ЛЗ має бути зрозумілим літній людині і не викликати складно-  
щів під час приймання препарату. З іншого боку, якщо цей  
препарат випадково опиниться в руках дитини, то їй буде не-  
просто розкрити «небезпечну коробочку». Дотримання цих двох,  
здавалося б, простих умов для виробників паковання створює  
утруднення. Адже, окрім цього, необхідно ще забезпечити за-  
хист продукту від підроблення.

Дедалі більшої популярності в XXI столітті набувають су-  
часні технології, шо полегшують працю виробника і лікаря,  
поліпшують ефективність використання ЛЗ пацієнтом. До та-  
ких технологій належать:

1. Технологія сканування штрих-коду з паковання при купівлі  
   ЛЗ за допомогою мобільного телефону і швидке відображення на  
   дисплеї меню з послугами. До переліку послуг входять отри-  
   мання інформації через Інтернет, нагадування у вигляді SMS-  
   повідомлення про необхідність приймання чергової дози ліків.  
   Система складається з програмного забезпечення для мобіль-  
   ного телефону (для зчитування штрих-кодів) і веб-сервер-плат-  
   форми. Якщо у користувача немає технічно оснащеного теле-  
   фону, то штрих-код може бути введений вручну.
2. Технологія розпізнавання мови, що дозволяє вимовляти  
   штрих-код у мобільний телефон. Це дуже корисно для літніх  
   людей, в яких можуть виникати проблеми з фокусуванням ка-  
   мери телефону.
3. Система радіочастотної ідентифікації (РЧІ, англ. Radio-  
   frequency identification — RFID), шо включає мікрочип з анте-  
   ною, є альтернативою штрих-кодам і відкриває нові можливо-  
   сті. На відміну від штрих-кодування, для прочитування інфор-  
   мації з радіоідентифікаційних міток безпосереднього контакту  
   зі сканером не потрібно, тому замість ручного сканування то-  
   варів з’явилася можливість сканувати сотні міток за секунду.  
   А кожна мітка несе в собі інформацію про продукт і дозволяє  
   відстежувати його, наприклад на складі або в торговому залі,  
   у діапазоні кількох метрів. Технологія RFID розроблена для

**— 53 —**

*ГЛАВА 2*

скорочення фінансових витрат, часу доставки товару і його  
складування, а також як ефективний метод боротьби з фальси-  
фікаторами. Мітка відключається в той момент, коли продукт  
проходить розрахункову касу, оскільки можливості скануван-  
ня на відстані можуть розглядатися як порушення права кон-  
фіденційності для пацієнта.

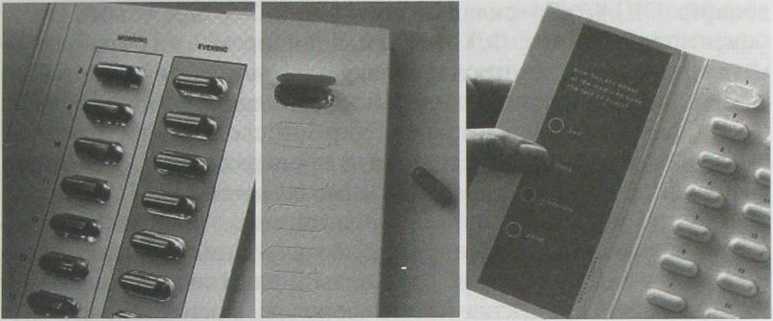
4. Більше половини ЛЗ з тривалим терміном споживання  
люди приймають, порушуючи розпорядження лікаря, шо при-  
зводить до погіршення їхнього фізичного стану. Тому компанія  
“Сурак” (Швеція) розробила технологію монтування міні-ком-  
п'ютерів у стандартне паковання, що здійснюють контроль за  
кожним прийомом ліків, нагадують про необхідність прийому,  
систематизують інформацію про стан здоров’я пацієнта і про-  
водять необхідну діагностику. Це перший у світі одноразовий  
комп'ютер, основними складовими якого є мікроелектроніка  
і картон. Система являє собою електронний модуль з 32 кБ па-  
м’яті в сукупності з датчиками, шо надруковані на папері спеці-  
альними провідними фарбами. Нова технологія дешевша у ви-  
готовленні за систему радіочастотної ідентифікації, оскільки  
робота інтелектуального фармацевтичного паковання ІРР (англ.  
Intelligent Pharmaceutical Packaging) здійснюється шляхом нане-  
сення провідних фарб на графітовій основі в поєднанні з фарба-  
ми на мідній та срібній основах (що використовуються в RFID)  
за допомогою простого трафаретного верстата. Вартість виго-  
товлення зчитувача для такого паковання нижча в 10—20 разів.  
Сторонні особи не можуть порушити конфіденційність пацієн-  
та на відстані, оскільки, щоб прочитати дані з ІРР, паковання  
ЛЗ має бути розташоване поряд зі сканером.

Паковання ІРР виглядає як звичайне блістерне паковання  
в картонній оболонці, але має можливість реєструвати час прий-  
мання лікарського препарату кожного разу, коли порушується  
цілісність оболонки (рис. 2.18). Дані зберігаються завдяки  
мікроелектронному сенсору, інтегрованому в картон, і можуть  
бути зчитані лікарем хворого за допомогою сканера, підключе-  
ного до ПК.

Для того ж, мікроелектроніка в пакованні має п’єзоелект-  
ричний датчик, шо генерує нагадування про час приймання  
чергової дози. Паковання допомагає уникати випадкового  
передозування препарату. Технологія, що базується на провід-  
них фарбах, дозволяє помістити в паковання опитувальний лист

**— 54 —**

Технологія пакування лікарських засобів



а б в

Рис. 2.18. Паковання ІРР:

а — капсули в комірках, розташованих на окремих смугах, для ранкового і вечір-  
нього приймання; б—порушення цілісності оболонки паковання викликає сиг-  
нал для електронної фіксації часу приймання капсули; в — опитувальний лист  
пацієнта

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

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

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

1. ПРОБЛЕМА ФАЛЬСИФІКАЦІЇ  
   ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Останнім часом виробники фармацевтичної продукції за-  
непокоєні проблемою фальсифікації лікарських засобів (ФЛЗ).  
Вони порушують питання щодо виявлення фальсифікатів і бо-  
ротьби з ФЛЗ, які вже сягають 15% вітчизняного ринку. За  
даними ВООЗ обсяг світової торгівлі ФЛЗ досягає 20 мільярдів

**— 55 —**

*ГЛАВА 2*

доларів США, або складає приблизно 7 % від усього фар-  
мацевтичного ринку. ФЛЗ найбільш поширені в тих країнах, де  
немає належного контролю з боку держави за виробництвом,  
увезенням, розповсюдженням, постачанням і реалізацією ЛЗ.

На фармацевтичному ринку України сьогодні зустрічають-  
ся фальсифіковані і субстандартні препарати. ВООЗ дає таке  
визначення: «Фальсифікованим (контрафактним) ЛЗе продукт,  
навмисно і протиправно забезпечений етикеткою, шо невірно  
вказує достовірність препарату і/або виробника. Фальсифіка-  
ції можуть піддаватися як оригінальні, так і відтворювані ЛЗ.  
Контрафактні продукти можуть включати препарати, шо міс-  
тять інгредієнти, відповідні етикетці; що містять інгредієнти,  
не відповідні етикетці; шо не містять активних інгредієнтів;  
з недостатнім вмістом інгредієнтів або у фальсифікованому  
пакованні».

Субстандартні ЛЗ — це препарати, виготовлені легальним  
виробником з правильним маркованням, але які під час ви-  
робництва, транспортування, зберігання втратили відповідність  
вимогам НД.

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

Одним із шляхів вирішення проблеми фальсифікації ліків є  
застосування спеціальних захисних засобів у дизайні пакован-  
ня. Існуючі способи захисту фармацевтичної продукції від під-  
робок умовно поділяють на кілька категорій.

1. Використання ТЕ-пристроїв. Нині все більше паковань ЛП  
забезпечуються пристроями, які дозволяють визначити цілісність  
паковання і роблять очевидним несанкціонований доступ  
(ТЕ-пристрій). ТЕ-паковання може мати один або кілька бар’є-  
рів, які вказують на те, що паковання було порушене. Пакован-  
ня може мати спеціальну конструкцію, що перешкоджатиме від-  
криванню і яку неможливо відтворити за допомогою широко-  
доступних матеріалів і технологій. Засоби ТЕ-захисту розміщують  
на первинному або вторинному пакованні чи в будь-якій їх ком-  
бінації та супроводжують друкованою вказівкою, що привертає  
увагу до властивостей певного засобу захисту.

Для закріплення кришок на пляшках, флаконах і банках  
використовують «поясочки» з термоусадкової плівки, які кон-

**— 56 —**

Технологія пакування лікарських засобів

тролюють розкриття контейнеру. Іншим засобом є термоплав-  
ка або клейова етикетка, шо закриває кришку і прикріплена до  
неї та до стінки тари. При повороті кришки кріплення пору-  
шується (етикетка може мати перфорований відривний язичок  
на межі з’єднання кришки і контейнера). Картонні пачки  
і коробки теж можуть бути такими, що при їх відкриванні  
необоротно розривається етикетка або клапан.

З’являються також паковання із захистом від несанкціоно-  
ваного відкривання дітьми (СЮ — наприклад з особливими  
засобами закупорювання, що незрозумілі дітям, але дозволя-  
ють легко відкрити їх дорослим. Хоча це створює проблеми  
для людей похилого віку, вони залишають кришки такої тари  
відкритими або переносять ліки в іншу тару.

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

1. Використання ідентифікаційних захисних стикерів і голо-  
   грам. Використання голограми — один з ідеальних способів  
   припинення кримінальних спроб обману, фальсифікації, під-  
   робки документів. Індивідуальний для кожного продукту рису-  
   нок голограми неможливо відтворити звичайними способами.  
   До переваг голограм та голографічних стикерів відноситься прос-  
   тота нанесення на паковання, можливість візуального контро-  
   лю несанкціонованого доступу до вмісту, оскільки така голо-  
   грама відіграє роль пломби, що руйнується при спробі пере-  
   клеювання. Крім того, уведення в структуру голограми  
   прихованих зображень, що візуалізуються лише за допомогою  
   спеціального портативного пристрою ідентифікації, або вклю-  
   чення в зображення буквено-цифрової нумерації дає можли-  
   вість простежувати рух продукції на ринку і стає додатковим  
   елементом захисту.
2. Використання кількох ступенів захисту і сучасних техноло-  
   гій. В останні роки набувають популярності технології, шо до-  
   зволяють відстежувати обіг лікарських засобів за допомогою  
   комп’ютерних систем.

Радіочастотна ідентифікація — сучасна технологія, яка до-  
зволяє автоматично збирати інформацію про різні товари, їхні  
властивості, кількість, терміни придатності, місцезнаходження  
на будь-якому етапі їх просування від виробника до споживача,

**— 57 —**

*ГЛАВА 2*

а також вести часовий облік подій з їх участю і отримувати  
інформацію про здійснення товарної операції швидко і з міні-  
мальною кількістю помилок. Значною перевагою такої систе-  
ми є те, що вона може автоматично формувати запити на по-  
повнення або оновлення асортименту ЛЗ.

З метою захисту від підробок у пакованні з ЛЗ розмішують  
захищену спеціальним чином радіомітку, яка несе інформацію  
про виробника ЛЗ і продукт. Сканування всіх паковань під час  
надходження товару в аптечну мережу дозволяє виявити пако-  
вання фальсифікованих ЛЗ, в яких або відсутня ИРШ-мітка,  
або інформація про виробника недостовірна. Підробка міток  
(тегів) виявляється системою, яка використовується для про-  
читування тегу, достовірність якого перевіряється за допомо-  
гою різноманітних процедур аутентифікації. Оскільки радіо-  
частотні пристрої дозволяють скорочувати витрати на управ-  
ління інвентаризацією, клієнти отримують товари за нижчими  
цінами.

Однак технології захисту від фальсифікації ЛЗ, шо з’явили-  
ся за останній час, не є досконалими. Інструменти для відкри-  
тої перевірки, включаючи голограми або чорнило з кольора-  
ми, що переливаються, відносно дешеві, але можуть бути під-  
роблені. Приховані інструменти, такі як невидимий друк або  
цифрові водяні знаки — дорожчі й вимагають спеціальних при-  
строїв контролю. Хімічні та біологічні ярлики, шо вмонтову-  
ються в паковання ліків, безпечніші від копіювання, але кош-  
тують значно дорожче і не додають упевненості споживачам.  
Технології штрих-коду і РЧІ вимагають дорогої технічної ін-  
фраструктури, але й вона не повністю захищена від «злому».  
Отже, технології слід комбінувати з іншими заходами, включа-  
ючи жорстке законодавство проти фальсифікації.

Узагальнюючи викладене, слід зазначити, що проблема про-  
тистояння фальсифікованим лікарським засобам і нині зали-  
шається дуже важливою та складною для вирішення як в Укра-  
їні, так і в усьому світі. Реалізація розглянутих заходів може  
убезпечити державні і приватні організації, а також спожива-  
чів фармацевтичної продукції — хворих людей від величезної  
шкоди, яку завдають фальсифіковані лікарські засоби.

**— 58 —**

ГЛАВА З

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

Плитки

Таблетки ( Tabulettae, від лат. tabula — дошка, tabelae — дощеч-  
ка, плитка) — ТЛФ, що містить одну дозу однієї або кількох ді-  
ючих речовин, отримана пресуванням певного об’єму части-  
нок. Більшість таблеток призначена для приймання всередину.  
Деякі таблетки ковтають цілими, деякі — попередньо розжову-  
ють, інші ж розчиняють або диспергують у воді перед вживан-  
ням або залишають у роті, де діюча речовина вивільняється.

Ще в «Каноні лікарської науки» Абу Алі ібн Сіни згадува-  
лися такі ЛФ, як коржики (є прообразом сучасних таблеток),  
які залежно від призначення і дозуван ня ділили на  
дозовані форми для безпосереднього застосування і недозовані  
для зберігання і подальшого застосування.

Перші відомості про таблетки з’явилися в середині  
XIX століття. У 1844 році в Англії Брокедон отримав патент на  
приготування таблеток калій гідрокарбонату методом пресу-  
вання. У 1846—1897 роках виробництво таблеток було розпо-  
чате в США, Франції, Швейцарії. У 1872 році в Німеччині  
виготовлення таблеток вперше запропонував Розенталь. У Ро-  
сії перша велика таблеткова майстерня була відкрита 1895 року  
на Заводі військово-медичних заготівель у Петербурзі (нині ВАТ  
«Фармстандарт-октябрь»). У 1901 році вперше таблетки як до-  
зована ЛФ включені у Шведську фармакопею.

Таблетки, що випускаються фармацевтичною промислові-  
стю, складають значну частину серед ГЛЗ. Промислове вироб-  
ництво таблеток у всьому світі постійно зростає.

* 1. ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ  
     ТАБЛЕТОК

Таблетки як лікарська форма набули широкого розповсю-  
дження в усьому світі, завдяки таким позитивним якостям:

— **59 —**

*ГЛАВА З*

* належний рівень механізації на основних стадіях і опе-  
  раціях, їло забезпечує високу продуктивність, чистоту і гігієніч-  
  ність виробництва;
* точність дозування лікарських речовин, шо вводяться

в таблетки;

* портативність таблеток, шо забезпечує зручність їх за-  
  стосування, зберігання і транспортування;
* тривала стабільність лікарських речовин у спресованому

стані;

* можливість нанесення оболонок для захисту нестійких  
  речовин;
* можливість маскування неприємних органолептичних  
  властивостей (смак, запах, забарвлення), що досягається нане-  
  сенням покриттів;
* поєднання ЛР, несумісних за фізико-хімічними власти-  
  востями в інших лікарських формах;
* локалізація дії лікарської речовини в певному відділі ШКТ  
  нанесенням оболонок, розчинних у кислому або лужному се-  
  редовищі;
* пролонгація дії АФІ (шляхом нанесення певних покрит-  
  тів, використанням 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 побіч-  
ні явища (наприклад, тальк подразнює слизову оболонку шлун-  
ка); окремі ЛР утворюють у зоні розчинення висококонцент-  
ровані 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 (багатоком-  
понентні);

**— 60 —**

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

* структурою будови: одношарові, багатошарові (не менше двох  
  шарів) і каркасні, без оболонки (покриття) або покриті обо-  
  лонкою■;
* 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 бага-  
тошарових таблетках ЛР розташовуються пошарово. При за-  
стосуванні в багатошарових таблетках хімічно несумісних ре-  
човин забезпечується мінімальна їх взаємодія.

Розмір таблеток коливається від 4 до 25 мм у діаметрі. Таб-  
летки 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 таб-  
летку на дві або чотири частини і таким чином варіювати дозу-  
вання АФІ. Маса таблеток переважно складає 0,05—0,8 г, що  
визначається дозуванням лікарської речовини та кількістю до-  
поміжних речовин в їх складі.

Форми таблеток, що випускаються фармацевтичною про-  
мисловістю, найрізноманітніші. Найбільш поширеною є плос-  
коциліндрична форма з фаскою (поверхнею, утвореною ско-  
сом ребра таблетки) і двоопукла форма, зручна для ковтання.  
Крім того, прес-інструмент для виробництва таблеток таких  
форм дуже простий, тому не викликає особливих утруднень  
під час його установки на таблеткові машини. Плоскоцилінд-  
рична без фаски форма таблеток для виробництва не рекомен-  
дується, 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 мас бути гладкою і однорід-  
ною, а самі таблетки достатньо міцними і не кришитися. Гео-  
метрична форма і розміри таблеток визначаються стандартом.  
За кордоном вибір форм таблеток набагато більший (табл. 4.1).  
Плоскоциліндричні таблетки випускаються з діаметром від 4,0  
до 20,0 мм; двоопуклі таблетки без покриття — від 4,0 до 13,0 мм,  
таблетки з покриттям — від 5,0 до 10,0 мм. Діаметр таблеток  
визначається їхньою масою. Висота плоскоциліндричних таб-

**— 61**

*ГЛАВА З*

Таблиця 3.1

Форми таблеток

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| □  0  1 | в  2 | СЮ  ®  3 |  | пп  © | 5 | 6 | СЮ  7 |
| =3 | с—\ | а |  |  | с= | а |  |
| СІ | Ф | Ф |  | ф | ф | О | О |
| 8 | 9 | 10 |  | // | 12 | із | 14 |
|  | © | © |  |  |  | © | іхі |
| О | О | ф |  | ф | О | О | о |
| 15 | 16 | 17 |  | /<? | 19 | 20 | 21 |
| Ш) | (Ш) | Є |  |  |  | т | 1=1 |
| о | ® | © |  | о | О | о | ( ) |
| 22 | 23 | 24 |  | 25 | 26 | 27 | 28 |
| а | СД | І 1 |  | П п | І 1 | п—п | в |
| о | п | ш |  | с© | \* | / Ч  \ / | О |
| 29 | ЗО | 31 |  | 52 | 33 | 34 | 35 |
| Д  36 | О  37 | 38 | { | Э  39 | д  40 |  |  |

**— 62 —**

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

Умовні позначки до табл. 3.1:

1. — плоскоциліндрична, проста;
2. — плоскоциліндрична з поглиб-

леною панеллю;

1. — плоскоциліндрична з поглиб-

леними центрами;

1. — плоскоциліндрична з виріза-

ним центром;

1. — плоскоциліндрична з фаскою;
2. — плоскоциліндрична з фаскою

і поглибленими центрами;

7— плоскоциліндрична з фаскою  
і вирізаним центром;

1. — плоскоциліндрична з посиле-

ною фаскою;

1. — плоскоциліндрична з фаскою

й однією рискою;

1. — плоскоциліндрична з посиле-

ною фаскою і однією рискою;

1. — плоскоциліндрична з фаскою

і двома рисками;

1. — плоскоциліндрична з посиле-

ною фаскою і двома рисками;

1. — плоскоциліндрична з дрібною

сферою;

1. — плоскоциліндрична з нормаль-

ною сферою;

1. — плоскоциліндрична з глибо-

кою сферою;

1. плоскоциліндрична кулеподіб-  
   на;
2. кругла з нормальною сферою  
   і одною рискою типу «А»;
3. кругла з нормальною сферою  
   і двома рисками типу «А»;
4. дражеподібна проста;
5. кругла з фаскою і сферою;

21 — кругла з поглибленими цент-  
рами;

1. кругла плоска з обідком;
2. кругла з обідком і вирізаним  
   центром;
3. кругла з нормальною сферою  
   і написом;
4. сферична еліпсоїдна;

26 — сферична овальна;

1. сферична мигдалеподібна;
2. сферична капсулоподібна;
3. сферична капсулоподібна з то-  
   варним знаком;
4. сферична кулеподібна;
5. — плоска прямокутна із закруг-

леними кутами;

1. — плоска прямокутна з ромбопо-

дібними кутами;

33— плоска квадратна із закругле-  
ними кутами;

1. — плоска квадратна з ромбопо-

дібними кутами;

1. — сферична ромбоподібна;
2. сферична трикутна;
3. плоска п'ятикутна;
4. плоска шестикутна;
5. плоска восьмикутна;

40 — плоска серцеподібна

леток 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 препа-  
рату, які наносять у вигляді увігнутих відбитків, оскільки опук-  
лі букви на торці таблеток швидко стираються і руйнуються.

ДФУ таблетки для приймання всередину класифікують як;

* таблетки без оболонки;
* таблетки, вкриті оболонкою;

**— 63 —**

*ГЛАВА З*

* таблетки «шипучі\*;
* таблетки розчинні;
* таблетки дисперговані;
* таблетки кишково-розчинні;
* таблетки з модифікованим вивільненням;
* таблетки для застосування в ротовій порожнині (орому-  
  козальні);
* оральні ліофілізати.

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

Таблетки з модифікованим вивільненням — таблетки з оболон-  
кою або без неї, що містять спеціальні допоміжні речовини  
або отримані способами, які передбачають регулювання швид-  
кості, місця або часу вивільнення діючих речовин. До них на-  
лежать таблетки з пролонгованим, відтермінованим і пульсую-  
чим вивільненням.

У назвах таблетованих препаратів пролонгованої дії можуть  
застосовуватися терміни «ретард», «депо», шо означають вивіль-  
нення ДР зі зниженою швидкістю. Випускаються також таблет-  
ки «рапід - ретард», з яких одна частина діючої речовини ви-  
вільняється 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 вира-  
женою дією лікарської речовини.

Випускають таблетки жувальні, що швидко розпадаються  
при розжовуванні на однорідні частини, наповнювачами яких  
є маніт, сорбіт, лактоза, декстроза, мальтоза, глюкоза або кси-  
літ з додаванням барвників і ароматизаторів. Жувальні таблет-  
ки великих розмірів особливо доцільно призначати дітям і до-  
рослим, які мають труднощі з проковтуванням твердих лікар-  
ських форм.

До недавнього часу, крім пресованих на таблеткових маши-  
нах таблеток, одержували формовані (тритураційні) таблетки,  
які формували на спеціальних машинах з пластичної маси, зво-  
ложеної етанолом (40—95 %-вим), шляхом втирання її в пер-

**— 64 —**

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

форовані пластини з подальшим виштовхуванням втертої маси  
системою пуансонів і сушінням. Формовані таблетки масою до  
0,05 г містили невеликі дози лікарських речовин і розріджува-  
чів (лактози, сахарози, глюкози, крохмалю). В останнє десяти-  
ліття, у зв’язку з удосконаленням конструкцій таблеткових  
машин, формовані таблетки не випускаються! Розроблена но-  
ва технологія одержання таблеток без пресування, так званих  
«оральних ліофілізатів», шляхом розділення на окремі дози, за-  
морожування і висушування розчинів або суспензій ЛР. Ораль-  
ні ліофілізати призначені для поміщення в ротову порожнину,  
розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

1. ВЛАСТИВОСТІ ПОРОШКОПОДІБНИХ  
   ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

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

* фізичні — густина, форма, розмір і характер поверхні ча-  
  стинок, питома поверхня частинок, сили адгезії (злипання на  
  поверхні) і когезії (злипання частинок усередині тіла), поверх-  
  нева активність, температура плавлення і т. ін.;
* хімічні — розчинність, реакційна здатність тощо;
* технологічні (фармако-технологічні) — насипний об’єм  
  і насипна щільність до усадки, здатність до усадки, об’єм і щіль-  
  ність після усадки, ступінь ущільнення, сипкість, вологість, фрак-  
  ційний склад, дисперсність, пористість, спресовуваність та ін.;
* структурно-механічні — пластичність, міцність, пруж-  
  ність, в’язкість кристалічних граток тощо.

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

1. Фізико-хімічні властивості

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

— 65 —

*ГЛАВА З*

У багатьох АФІ частинки анізодіаметричні (несиметричні,  
різноосьові). Вони можуть бути подовженої форми, коли дов-  
жина значно перевищує поперечні розміри (палички, голки  
і т. ін.), або пластинчастими, коли довжина і ширина значно  
більші за товшину (пластинки, лусочки, таблички, листочки  
тощо). Менша частина порошкоподібних речовин має частин-  
ки ізодіаметричні (симетричні, рівноосьові) — не кулясті утво-  
рення, багатогранники і т. ін.

Форма і розмір частинок порошків залежать: у кристаліч-  
них речовин — від структури кристалічних граток та умов рос-  
ту частинок в процесі кристалізації, у здрібнених рослинних  
матеріалів — від анатомо-морфологічних особливостей подріб-  
нених органів рослин і типу подрібнювальної машини.

Розмір частинок порошків визначають за їх довжиною і ши-  
риною, 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: видовже-  
ні — відношення довжини до ширини — більш ніж 3:1; плас-  
тинчасті — 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. Найбіль-  
шу кількість серед кристалічних продуктів складають речови-  
ни: моноклінічної системи — близько 40 %, кубічної — 10, гек-  
сагональної — 7, тетрагональної — 5, ромбічної — 28, триклініч-  
ної — 10 %. Відомо, що лише речовини, які належать до кубічної  
системи (натрій хлорид, катій бромід), пресуються в таблетки  
безпосередньо, тобто прямим пресуванням, без грануляції та  
допоміжних речовин.

Звичайно порошки, що мають форму частинок у вигляді  
патичок, характеризуються дрібнодисперсністю, добрим ущіль-  
ненням і достатньою пористістю (анальгін, норсульфазол, ак-  
рихін і т. ін.).

Порошки з рівноосьовою формою частинок — грубодиспер-  
сні, з незначним ступенем ущільнення, малою пористістю (лак-  
тоза, гексаметилентетрамін, салол). Чим складніша поверхня  
частинок порошку, тим більша зчіплюваність і менша плин-  
ність, і навпаки.

— 66 —

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

Фізичні властивості порошків визначаються питомою і кон-  
тактною поверхнею і дійсною щільністю.

Питома поверхня — сумарна поверхня, яку займає порош-  
коподібна 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, шо змочує,  
але не розчиняє порошок. Визначення проводять за допомо-  
гою волюметра (пікнометра — для порошкоподібних твердих  
речовин).

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

Змочуваність. Під змочуваністю порошкоподібних ЛР ро-  
зуміють їхню здатність взаємодіяти з різними рідинами (ліо-  
фільність) і насамперед із водою (гідрофільність). На поверхні  
твердих частинок лікарських субстанцій міститься та чи інша  
кількість гідрофільних груп (—ОН, —СООН і т. ін.) або  
кисневих атомів, що є структурними елементами їхніх криста-  
лічних граток, тому змочуваність поверхні порошків має різну  
величину залежно від інтенсивності взаємодії міжмолекуляр-  
них сил. Гідрофобні (незмочувані водою) речовини можуть  
добре змочуватися іншими рідинами — наприклад органічни-  
ми розчинниками.

Ліофільність порошкоподібних речовин, шо підлягають таб-  
летуванню, визначається коефіцієнтом фільності, шо являє  
собою відношення питомої теплоти змочування полярною рі-  
диною (вода) до питомої теплоти змочування неполярною  
рідиною. Відомо, шо утворення на поверхні твердої частинки  
мономолекулярного шару рідини, яка змочує, завжди супрово-  
джується виділенням так званої теплоти змочування. Практич-  
не значення змочуваносгі полягає в тому, шо в таблетку, отри-  
ману пресуванням добре змочуваних водою речовин, легко  
проникає вода, шо прискорює розпадання таблетки.

Гігроскопічність. Якщо пружність парів в повітрі більша за  
їхню пружність на поверхні твердих частинок, тоді порошко-  
подібна маса, підготовлена до таблетування, почне вбирати пару  
з повітря і розпливатися в поглиненій воді. Кінетику волого-  
поглинання визначають масовим методом у нормальних умо-

**— 67 —**

*ГЛАВА З*

вах, в екстремальних (100%-ва відносна вологість) або ж у клі-  
матичній камері. Якшо субстаниія дуже гігроскопічна, то це  
зумовлює застосування допоміжних речовин — вологорегуля-

торів.

Кристалізаційна вода. Молекули кристалізаційної води ви-  
значають механічні (міцність, пластичність) і термічні (залеж-  
ність від температури повітряного середовища) властивості  
кристала і суттєво впливають на поведінку кристала під тис-  
ком. Явище збільшення міцності таблеток при зберіганні («це-  
ментації») також тісно пов’язане з наявністю кристалізаційної  
води в таблетованих субстанціях.

Електричні властивості. Явище електризації порошкоподіб-  
них ЛР під час їх обробки і пресування дає підстави зробити  
висновок, що, розглядаючи природу зв’язку частинок у таб-  
летках, окрім деформаційних, необхідно брати до уваги також  
діелектричні характеристики. При механічній дії до поляри-  
зації будуть схильні всі асиметричні кристали, що містять по-  
лярні групи у своїй структурі або в адсорбційній водяній плів-  
ці. Для неполярних речовин утворення поверхневих зарядів  
неможливе.

1. Технологічні властивості

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

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

Найбільш швидким і зручним методом визначення дисперс-  
ності 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  
помішають на сито з найбільшими отворами (верхнє) і весь  
комплект сит струшують (вручну або на віброустановці) про-  
тягом 5 хв, а потім визначають масу кожної фракції та її від-  
сотковий вміст.

Дослідження фракційного складу фармацевтичних порош-  
ків, шо підлягають таблетуванню, показали, що більшість з них

— 68 —

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

містить у переважній кількості дрібну фракцію (менше 0,2 мм)  
і тому мають погану сипкість. Вони погано дозуються за об'є-  
мом на таблеткових машинах, таблетки утворюються неодна-  
ковими за масою і міцністю. Фракційний склад порошків мож-  
на змінити за допомогою спрямованого гранулювання, що до-  
зволяє отримати певну кількість великих фракцій.

Важливим є визначення таких об’ємних показників порош-  
ків, як насипний об’єм, насипна щільність до усадки, здат-  
ність до усадки, об’єм і щільність після усадки, відносна щіль-  
ність і пористість.

Насипний об'єм (об’єм до усадки) — об’єм 100,0 г порошку,  
насипаного без ущільнення. Насипна щільність (щільність до  
усадки) — маса одиниці об’єму вільно насипаного порошку.  
Залежить від щільності і вологості речовини, форми і розміру  
частинок, їх укладання. За значенням насипної щільності мож-  
на прогнозувати характер застосовуваних допоміжних речовин  
і об’єм матричного каналу таблеткових машин, оскільки дозу-  
вання мас (порошків і гранул) таблеток в них здійснюється за  
об’ємом. Лікарські порошки, як правило, легкі, похибка вимі-  
рювання їх насипного об’єму виша, ніж у важких сипких мате-  
ріалів. Тому визначають також об’єм і щільність порошків піс-  
ля усадки під час механічного струшування. Різниця насипно-  
го 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 міст-  
кістю 250 мл із ціною поділки 2 мл, що встановлюється на спе-  
ціальну підставку, і струшувального пристрою, що забезпечує  
250± 15 зіскоків циліндра за хвилину з висоти 3±0,2 мм. Мето-  
дика визначення цих показників наведена у ДФУ (ДФУ,  
п. 2.9.34).

Насипну щільність рн, г/мл, і щільність після усадки рус,  
г/мл, розраховують за формулою

т

Рн(ус) “ Тг , (3.1)

' 0(1250; 2500)

де т — маса наважки сипкого матеріалу, г.

Залежно від щільності після усадки розрізняють порошки  
таким чином:

* ри > 2000 кг/м3 —дуже важкі;
* 2000 > рм > 1100 кг/м3 — важкі;

**— 69 —**

*ГЛАВА З*

г 1100 > рм > 600 кг/м3 — середні;

^ рн < 600 кг/м3 — легкі.

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

Відносна щільність т — відношення щільності після усадки

ри до дійсної щільності р:

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

Від цих об’ємних характеристик залежить здатність порош-  
ку до стиснення під тиском.

Коефіцієнт ущільнення (стиснення) — відношення висоти  
порошку в матриці //, до висоти отриманої таблетки Н2:

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

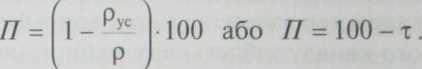
На здатність порошкоподібних препаратів до стиснення  
впливають форма частинок, здатність останніх до переміщен-  
ня і деформації від дії тиску. Коефіцієнт ущільнення є істот-  
ним технологічним чинником; зокрема чим він виший, тим  
більше часу витрачається на пресування. При цьому витрача-  
ється більше зусиль і на виштовхування таблетки з глибини  
матричного каналу.

При таблетуванні найважливішими технологічними влас-  
тивостями є плинність, спресовуваність і ковзання, шо дозво-  
ляє легко виштовхувати таблетку з матриці.

Сипкість (плинність, текучість) — здатність порошкоподіб-  
ного матеріалу висипатися з лійки або «стікати» під дією сили  
власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матрично-

т = — • 100 .  
Р

(3.2)



(3.3)

D:\Home\e210677zav\AppData\Local\Temp\FineReader12.00\media\image22.jpeg

(3.4)

**— 70 —**

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

го 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 порошків є комплексною харак-  
теристикою, зумовленою дисперсністю і формою частинок,  
вологістю мас, гранулометричним складом, коефіцієнтом між-  
частинкового і зовнішнього тертя, насипною щільністю. Ця  
технологічна характеристика враховується при виборі техноло-  
гії таблетування. Порошкоподібні суміші, що містять 80—100 %  
дрібної фракції (розмір частинок менше 0,2 мм), погано дозу-  
ються, тому необхідно проводити спрямоване укрупнення час-  
тинок таких мас, тобто гранулювання. Якщо дрібної фракції  
міститься до 15 %, можливе використання методу прямого пре-  
сування.

Для визначення сипкості застосовують такі методи: швид-  
кість плину через насадку, кут природного укосу; показник стис-  
ливості або коефіцієнт Гауснера; методи зсувної комірки.

Контроль швидкості плину матеріалу через насадку вважа-  
ється за один із кращих методів вимірювання сипкості порош-  
ку. Однак цей метод використовують лише для вільно сипких  
матеріалів. Швидкість плину через насадку звичайно вимірю-  
ють як співвідношення маси та часу висипання із будь-якого різ-  
ного типу контейнерів (лійок, циліндрів) на спеціальних прила-  
дах фірми “Sotax” FT300 (Швейцарія), моделі PTG-S3 фірми  
“Pharma Test”, серії GTB фірми «Ервека» (Німеччина) та ін.

Методика визначення цих показників наведена в фармако-  
пеї (ДФУ, п. 2.9.36).

Непряма характеристика плину —кут природного укосу —  
кут а між твірною конуса сипкого матеріалу і горизонтальною  
площиною визначається із рівняння tg а = висота конуса/(0,5 х  
х діаметр основи). Наприклад, для визначення кута природно-  
го укосу прилади серії GTB фірми «Ервека» оснащені невели-  
ким столиком, на який з лійки висипається порошок або гра-  
нулят, утворюючи конус. Вбудований у прилад лазер визначає  
розміри конусу, за якими розраховується кут укосу. Кут при-  
родного укосу змінюється в широких межах — від 25 до 30° для  
добре сипких порошків і 60—70° для зв’язаних матеріалів. Звідси,  
чим менший кут укосу, тим вища сипкість.

Ступінь стисливості порошку. Взаємодії між частинками, які  
впливають на насипні властивості порошку, позначаються та-

**— 71**

*ГЛАВА З*

кож і на плинності матеріалу. Для вільно плинного порошку є  
характерною менша взаємодія між частинками, а значення  
насипної тільності і щільності після усадки будуть близькими.  
Для менш плинних матеріалів спостерігаються значні відмінно-  
сті між насипною щільністю і щільністю після усадки. Тому плин-  
ність може бути оцінена за показником стисливості порошку  
(показником Карра) і коефіцієнтом Гауснера. Показник стисли-  
вості, або показник Карра С, %, є величиною, що розраховуєть-  
ся за формулою (3.5) або альтернативно за формулою (3.6):

С =

V — V

УІ) у 1250(2500) |00 .

(3.5)

с = РУ‘ Р.1 100 ■ (3.6)

Рус

Коефіцієнт Гауснера розраховують за формулою (3.7) або (3.8):  
НЯ~ У()/V1250 (2500)’ (3.7)

НЯ= Рус/Р„. (3.8)

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

Шкала плинності

Таблиця 3.2

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Плинність | Кут  природного укосу, 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

**— 72 —**

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

типів зсувної комірки є комірка, що складається з горизон-  
тальних основи і кільця, які утворюють площину зсуву між  
нижньою стаціонарною основою і верхньою рухомою части-  
ною 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 механіч-  
них зачеплень до взаємного притягання з утворенням стійкого  
міцного спресованого продукту. Безпосередніх методів визна-  
чення спресовуваності нема, але вона характеризується міцніс-  
тю модельної таблетки після зняття тиску. Чим більша спресо-  
вуваність порошку, тим вища міцність таблетки. Якщо спресо-  
вуваність погана, таблетка утворюється неміцною, а іноді й зовсім  
руйнується при виштовхуванні з матриці.

При визначенні спресовуваності порошку (грануляту) на-  
важку масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці за допомогою  
пуансонів діаметром 9 і 11 мм на гідравлічному пресі при тис-  
кові 120 МПа. Отриману таблетку зважують, вимірюють мікро-  
метром висоту і коефіцієнт спресовуваності К с, г/мм, обчи-  
слюють за формулою

^спрес ц , (3.9)

де т — маса таблетки, г; Н — 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 ньютонах). Чим виша  
стійкість таблетки до роздавлювання, тим краща спресовува-  
ність і формовність таблеткової маси.

Установлено, шо для речовин зі стійкістю таблеток до роз-  
давлювання:

* понад 70 Н — застосовують чисті розчинники для процесу  
  грануляції; якщо ж це великодисперсні порошки з доброю  
  сипкістю, то їх пресують безпосередньо, тобто прямим пре-  
  суванням;
* 40—70 Н— достатньо застосування звичайних зв'язуваль-  
  них речовин;

**— 73 —**

*ГЛАВА З*

г 10—40 Н — необхідно застосовувати високоефективні зв’я-  
зувальні речовини.

За результатами визначення спресовуваності таблеткових мас  
роблять висновок про технологію таблетування.

Сила виштовхування таблеток із матриці. Для виштовхуван-  
ня запресованої таблетки з матриці потрібно докласти силу,  
шоб перебороти тертя і зчеплення між бічною поверхнею таб-  
летки і стінкою матриці. Враховуючи величину сили виштов-  
хування, 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 здійс-  
нюють нижнім пуансоном. При цьому на манометрі преса ре-  
єструється виштовхувальне зусилля.

Природа зв’язку частинок у таблетках. Таблетування базу-  
ється на використанні властивостей порошкоподібних ЛР ущіль-  
нюватися і зміцнюватися під тиском. При цьому слабкострук-  
турний 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 утво-  
ренням міцної компактної таблетки. Під тиском частинки по-  
рошку немов спаюються, злипаються, зчіплюються між собою,  
у результаті слабкоструктурна дисперсна система перетворю-  
ється на однорідне тверде тіло.

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

Механічна теорія. Пресування є важливою операцією при  
виготовленні таблеток. У сучасних промислових пресах здійс-  
нюється двостороннє стиснення порошку — верхнім і нижнім  
пуансонами. Під час руху пуансонів у матриці відбувається сту-  
пінчаста зміна стану порошку. Весь процес пресування схема-  
тично розбивають на три стадії: 1) ущільнення (підпресуван-  
ня); 2) утворення компактного тіла; 3) об’ємне стиснення утво-  
реного компактного тіла.

На кожній із цих стадій відбуваються характерні для неї  
механічні процеси. На початку стиснення спостерігається пере-

**— 74 —**

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

розподіл частинок: малі частинки укладаються в проміжках між  
великими і орієнтуються в напрямах, які забезпечують мак-  
симальний опір стисненню. Зусилля, подолані при цьому,  
незначні, ущільнення стає помітним уже при малих тисках,  
а докладена енергія в основному витрачається на подолання  
внутрішнього (між частинками) і зовнішнього (між частинка-  
ми та стінками матриці) тертя.

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

Після того, як частинки будуть щільно стиснуті в точках  
контакту, спостерігають пластичну деформацію. На цій стадії  
при високих значеннях величини тиску, коли механічна міц-  
ність таблеток змінюється мало, очевидно, відбувається об’ємне  
стиснення частинок і гранул порошку без помітного збільшен-  
ня контактних поверхонь. Подальше збільшення тиску спричи-  
няє руйнування кристалів і утворення нових площин і повер-  
хонь контактів.

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

Унаслідок ущільнення порошку під тиском збільшується  
контакт між частинками, спричинений їх необоротною дефор-  
мацією. Необоротні деформації можуть бути пластичними  
і крихкими. При пластичній деформації змінюється форма ча-  
стинок, але не порушується їх структурна цілісність, при кри-  
хких деформаціях обламуються виступи на поверхні частинок  
або самі частинки дробляться на менші. У цьому разі: чим міц-  
ніша і еластичніша частинка, тим більша ймовірність, шо на-  
віть при високих тисках вона збереже свою цілісність.

Міцність зв’язків частинок у структурі таблеток із м'яких  
елементів значно нижча за міцність із твердих. У першому ви-  
падку після деформації частинок яскравіше виявляються тик-  
сотропні явища, тобто тиксотропне відновлення зруйнованих  
зв’язків під тиском інтенсивного броунівського руху. У друго-  
му—МІЦНІСТЬ зчеплення визначається зачепленнями і пере-  
плетеннями при пластичній деформації твердих частинок, які

**— 75 —**

*ГЛАВА З*

забезпечують жорсткий каркас таблетки з меншим кінетичним  
рівнянням тиксотропного відновлення зв'язків. Механічна те-  
орія fie дає повного уявлення про механізм утворення зв'язків  
у фармацевтичних композиціях.

До механічної теорії структуроутворення таблеток примикає  
теорія «зчеплення». За цією теорією, деякі речовини мають низь-  
ку температуру плавлення. Унаслідок розігрівання прес-інстру-  
мента в процесі пресування і тертя частинок між собою ці речо-  
вини частково підплавляюгься, шо сприяє злипанню частинок.

Капілярно-колоїдна теорія. Згідно з теорією П. О. Ребіндера,  
сили міжповерхневої взаємодії багато в чому визначаються ха-  
рактером твердих і наявністю рідких фаз. Міцність структуро-  
ваних систем залежить від кількості води та її розміщення.  
У гідрофільних речовинах адсорбційна вода з товщиною плів-  
ки до 3 нм унаслідок наявності на поверхні частинок ненаси-  
ченого молекулярного силового поля є міцно зв’язаною. Вона  
не може вільно переміщуватися і не забезпечує адгезії між час-  
тинками, але й не перешкоджає силам зчеплення. При збіль-  
шенні вологості утворюється товстіший, але не такий міцний  
шар води, оскільки через нього діють вандерваальсові сили мо-  
лекулярного притягання, в різній мірі послаблені відстанню.  
Прошарки води в місцях контакту відіграють також роль по-  
верхнево-активного мастила і визначають рухливість частинок  
структури та її пластичність у цілому під тиском. Чим тонший  
шар рідини, шо обволікає тверді частинки, тим дужче прояв-  
ляється дія молекулярних сил зчеплення. У цьому разі виявля-  
ється, шо в пористій структурі таблеток капілярна система за-  
повнена водою. Оскільки в таблетках діаметр капілярів стано-  
вить 10~6— 10~7см, то після зняття тиску стиснені капіляри  
прагнуть розширитися і, за законом капілярного всмоктуван-  
ня, поглинути витиснену воду. Оскільки всмоктувальна сила  
в капілярних системах із радіусом 10~6см дорівнює приблизно  
14,7 мН/м2, то при малій довжині капілярів у них створюється  
негативний тиск, шо спричиняє стиснення стінок капілярів,  
а отже і збільшення сил адгезії.

Електростатична теорія зчеплення частинок. Капілярно-ко-  
лоїдна теорія припускає також наявність молекулярних сил  
зчеплення, які мають електричну природу і складаються із су-  
купної електростатичної взаємодії різнойменних зарядів і кван-  
тово-механічного ефекту притягання.

**— 76 —**

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

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

Електричні властивості твердих дисперсних систем визна-  
чаються їх фізико-хімічними властивостями. У більшості по-  
рошкоподібних ЛР діелектрична проникність невелика і зна-  
ходиться в межах 4,12—6,85, що свідчить про порівняно неве-  
лику їхню поляризацію і провідність. За цими значеннями  
речовини, що піддаються таблетуванню, можна віднести до  
категорії характерних твердих діелектриків — асиметричних  
кристалів з молекулярним зв’язком і певним вмістом поляр-  
них груп (зокрема гідроксилів ОРТ, що входять до структури  
молекули або до складу адсорбційної плівки води). Такі речо-  
вини певною мірою поляризуються за умови механічної дії.  
і на поверхні їхніх частинок утворюються заряди. Факти явища  
електризації порошкоподібних ЛР внаслідок їх обробки і пре-  
сування дозволяють зробити висновок, що діелектричні харак-  
теристики (поряд із деформаційними) також необхідно врахо-  
вувати, розглядаючи механізм зв’язку частинок у таблетках. Під  
час вивчення електричних властивостей порошкоподібних ЛР  
виявилося, що в процесі пресування одночасно з орієнтацією  
частинок, тертям поверхонь, стисненням у будь-якому напрям-  
ку відбувається їх поляризація і виникають поверхневі заряди.  
При зіткненні частинок між собою або зі стінкою матриці елек-  
тричні заряди, що знаходяться на поверхні, притягають одна-  
кові за величиною і протилежні за знаком заряди. На межі  
виникає контактна різниця потенціалів, величина якої зале-  
жить від електропровідності поверхонь частинок, що контак-  
тують, і густини зарядів. Збільшення контактної різниці по-  
тенціалів неодмінно веде до збільшення сил когезії. Когезійна

**— 77 —**

*ГЛАВА З*

здатність гідрофільних речовин значно більша, оскільки вони  
мають більшу поверхневу електропровідність, а гідрофобних  
речовин — менша.

1. ОСНОВНІ ГРУПИ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН  
   У ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК

Допоміжні речовини у виробництві таблеток призначені на-  
дати таблетковій масі необхідних технологічних властивостей,  
що забезпечують точність дозування, механічну міцність, здат-  
ність розпадатися і стабільність таблеток у процесі зберігання.

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

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

Наповнювачі (розріджувачі) додаються для одержання пев-  
ної маси таблеток. При невеликому дозуванні лікарської речо-  
вини (звичайно 0,01—0,001 г) або при таблетуванні сильноді-  
ючих, отруйних та інших речовин їх можна використовувати  
з метою регулювання деяких технологічних показників (міц-  
ності, здатності розпадатися тощо). Наповнювачі визначають  
технологічні властивості маси для таблетування і фізико-меха-  
нічні властивості готових таблеток.

Зв’язувальні речовини. Частинки більшості ЛР мають неве-  
лику силу зчеплення між собою, тому при їх таблетуванні по-  
трібно застосовувати високий тиск, що часто є причиною не-  
своєчасного зносу прес-інструмента таблеткових машин і одер-  
жання неякісних таблеток. Для досягнення необхідної сили  
зчеплення при порівняно невисокому тискові до речовин, що  
піддаються таблетуванню, додають зв’язувальні речовини. За-  
повнюючи міжчастинковий простір, вони збільшують контакт-  
ну поверхню частинок та їхню здатність до когезії.

Особливого значення набувають зв’язувальні речовини  
у пресуванні багатокомпонентних порошків, які в процесі ро-  
боти таблеткової машини можуть розшаровуватися, і це приз-  
водить до одержання таблеток з неоднаковим вмістом вхідних

**— 78 —**

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

Таблиця 3.3

Допоміжні речовини, які використовують у виробництві таблеток

Групи

Наповнювачі

(розріджувачі)

Зв’язувальні

(для вологої,  
структурної і  
змішаної  
грануляції)

Сухі

зв ’язувальні  
(для прямого  
пресування і су-  
хої грануляції)

Розпушувачі:

— набухаючі

* газоутво-  
  рюючі
* речовини,  
  що поліпшу-  
  ють змочува-  
  нісгь і водо-  
  проникність

Речовини

Крохмаль, крохмаль переджелатинізований  
(Pharma-Gel\*, Prejel\*, Starch 1500\*), глюкоза,  
сахароза, лактоза (молочний цукор, Pharma-  
tose\*, Tablettose\*), магній карбонат основний,  
магній оксид, натрій хлорид, натрій гідрокар-  
бонат, глина біла (каолін), желатин, целюлоза  
мікрокристалічна (МКЦ, Avicel\*, Vivapur\*),  
целюлоза порошкоподібна (Elcema\*), метил-  
целюлоза (МЦ), натрієва сіль карбоксиметил-  
целюлози (NaKMU), кальцій карбонат, каль-  
цій фосфат двозамішений, .гліцин (амінооцто-  
ва кислота), декстрин, амілопектин, ультра-  
амілпектин, сорбіт, маніт, пектин тощо

Вода очищена, спирт етиловий, клейстер  
крохмальний, сироп цукровий, розчини: кар-  
боксиметилцелюлози (КМЦ), NaKMU, окси-  
пропілметилцелюлози (ОПМЦ), оксіетилце-  
люлози (ОЕЦ), крохмалю переджелатинізова-  
ного; полівініловий спирт (ПВС), полівініл-  
піролідон (ПВП, Повідон, Plasdone К\*, Полі-  
відонум), Коповідон (Plasdone S-630\*, Копо-  
лівідон), кислота альгінова, натрій альгінат,  
желатин і т. ін.

МКЦ (Авіцел PH 101\*), частково крохмаль  
переджелатинізований, макрогол 6000, Plas-  
done S-630\*, лактоза безводна для прямого  
пресування, кальцій фосфат двозамішений  
дигідрат (DI-ТАВ\*) тощо

Крохмаль пшеничний, картопляний, кукуру-  
дзяний, рисовий, пектин, желатин, МЦ,  
№КМЦ, натрій-кроскармелоза (Ас-Ці-Бої\*,  
Ргітеїіове\*), натрій крохмаль гліколят (Ехріо-  
ІаЬ\*, Ргіто)е1\*), кросповідон (Коїіібоп СЬ\*,  
Polyplasdone ХЬ“, Роїуріавбопе ХЬ-Ю\*), амі-  
лопектин, ультраамілопектин, агар-агар, кис-  
лота альгінова, калій і натрій альгінат тощо  
Суміш натрій гідрокарбонату з лимонною або  
винною кислотою; кислоти лимонної з каль-  
цій карбонатом; натрій гліцин карбонат і т. ін.  
Крохмаль пшеничний, картопляний, кукуру-  
дзяний, рисовий, цукор, глюкоза, Полісор-  
бат 80 (поліоксіетиленсорбітанмоноолеат,  
Т\уєєп-80\*), асросил, натрій-кроскармслоза,  
назрій крохмаль гліколят, кросповідон, нат-  
рій лаурилсульфат тощо

Кількість,

% (ppm) від  
загальної маси  
Не нормується

Не нормується.  
Рекомендується  
1-5 %

Не нормується.  
Рекомендується  
5-15 %

Не нормується

Не нормується

Не нормується.  
Твін-80 —  
не більше 1 %.  
натрій лаурнл-  
сульфат — рс-  
мсилується  
1-3 %

**— 79 —**

*ГЛАВА З*

Закінчення табл. 3.3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи | Речовини | Кількість,  % їррт) віл загальної маси |
| Антифрик-  ційні:   * ковзні (гліданти) * змащу- вальні (лубриканти) * протипри- липальні (антиадгезиви) | Крохмаль, тальк, поліетиленоксид-4000 (мак- рогол 4000, СагЬоидх\*), аеросил (СаЬ-о-БіІ\*)  і т. ін.  Кислота стеаринова, кальцій і магній стеарат, гліцерил бегенат (гліцерол дибегенат, Сошргі- Ц>1 888 АТО\*), натрій стеарил фумарат тощо  Аеросил, крохмаль, тальк, макрогол 4000 або 6000, стеаринова кислота, кальцій і магній стеарат і т. ін. | Тальк — не більше 3 %, аеросил — не більше 10 %, кислота стеари- нова, кальцій і магній стеарат — не більше 1% |
| Плівко-  утворювачі | Ацетилфталілцелюлоза (АФЦ), МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, етилцелюлоза (ЕЦ), коповідон  ТОЩО | Не нормується |
| Пластифіка- | Гліцерин, твін-80, масло вазелінове, кислота | Твін-80 — |
| тори | олеїнова, макрогол 400, пропіленгліколь і т. ін. | не більше 1 % |
| Пролонгатори і речовини для створення гідрофобного шару | Віск білий, олія соняшникова, олія бавовня- на, монопальмітин, трилаурін, парафін тощо | Не нормується |
| Коригенти: |  |  |
| — смаку | Цукор, глюкоза, фруктоза, сахароза, ксиліт, маніт, сорбіт, аспартам, гліцин, дульцин, кис- лота лимонна, какао і т. ін. | Не нормується |
| * запаху * кольору: | Олії ефірні, концентрати фруктових соків, цитраль, ментол, ванілін, етилванілін, есенції фруктові тощо | Те ж саме |
| барвники | Індигокармін, кислотний червоний 2С, тро- пеолін 00, тартразин, еозин, жовтий «Соняч- ний захід», хлорофіл, каротин, руберозум, флаворозум, церулезум і т. ін. | « |
| пігменти | Титан діоксид, кальцій карбонат, ферум гід- роксид, ферум оксид, вугілля активоване,  глина біла тощо | « |
| Розчинники | Вода очищена, спирт етиловий, ацетон, хло- роформ, амоніак, кислота хлористоводнева  тощо | Ацетон, ета- нол — не біль- ше 5000 ppm, хлороформ — не більше 60 ppm |

Примітка. \* Торгові марки найменувань допоміжних речовин.

— 80 —

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

інгредієнтів. Застосування певного виду зв’язувальних речо-  
вин та їх кількість залежить від фізико-хімічних властивостей  
речовин, що пресуються. Функції зв’язувальних можуть вико-  
нувати різні речовини.

Воду застосовують у всіх випадках, коли просте зволоження  
забезпечує нормальне гранулювання порошкоподібної маси.  
Спирт етиловий використовують для гранулювання гігроскопіч-  
них порошків, найчастіше тоді, коли до складу маси для табле-  
тування входять сухі екстракти з рослинної сировини,— пі ре-  
човини з водою і водними розчинами утворюють клейку масу,  
що погано гранулюється. Концентрація застосованого спирту  
звичайно тим виша, чим більш гігроскопічний порошок.

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

На основі ПВП створено ряд зв’язувальних речовин під мар-  
кою “Plasdone” (фірма “Ashland Specialty Ingredients” (“ASI”),  
США), шо виробляються з різними молекулярними масами.  
Зі зростанням молекулярної маси в’язкість розчину та адгезив-  
ні властивості полімерів збільшуються, але знижується швид-  
кість розчинення.

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

Розпушувачі (дезінтегранти). У процесі пресування ЛР різко  
зменшується пористість і тим самим утруднюється проникнення

**— 81 —**

*ГЛАВА З*

рілини всередину таблетки. Для поліпшення розпадання або  
розчинення застосовують розпушувальні речовини, які забез-  
печують механічне руйнування таблеток у рідкому середовиші,  
унаслідок чого відбувається різке збільшення сумарної поверх-  
ні частинок, шо сприяє вивільненню та всмоктуванню діючих  
речовин. Розпушувачі додають до складу таблеток також у разі,  
якщо препарат нерозчинний у воді або якшо таблетки здатні  
цементуватися під час зберігання.

За механізмом дії розпушувачі поділяють на кілька груп:  
набухаючі — речовини, шо розривають таблетку після набухан-  
ня при контакті з рідиною; газоутворюючі — речовини, які за-  
безпечують руйнування таблетки в рідкому середовиші в ре-  
зультаті виділення карбон діоксиду під час реакції взаємодії  
компонентів газоутворювальної суміші речовин; речовини, що  
поліпшують змочуваність і водопроникність таблетки і сприя-  
ють її розпаданню та розчиненню.

Найчастіше розпушувачем виступає крохмаль. За ефектив-  
ністю дії види крохмалю розташовують у такий ряд: картопля-  
ний, кукурудзяний, пшеничний. Округлі зерна крохмалю ство-  
рюють в таблетках велику мікропористість, що разом з його  
високою гідрофільністю забезпечує краще проникнення ріди-  
ни всередину таблеток. Окремі види крохмалю відрізняються  
величиною зерен, плинністю і здатністю до набухання. Картоп-  
ляний крохмаль має найбільші зерна (до 100 мкм) і більше  
набухає, тоді як кукурудзяний має зерна розміром 20—35 мкм  
і набухає в меншій мірі. Пшеничний крохмаль складається із  
зерен двох розмірів: дрібних (2—9 мкм) і крупніших (28—  
ЗО мкм). Найменші зерна у рисового крохмалю (4—5 мкм), при-  
чому вони мають кутасту форму. Ступінь набухання в нього  
невеликий.

Ефективнішими розпушувальними речовинами (супердезін-  
тегрантами) при невеликих концентраціях у таблетках висту-  
пають натрій крохмаль гліколят (перехреснозшитий натрій-кар-  
боксиметилкрохмаль), натрій-кроскармелоза (форма карбок-  
симетилцелюлози з внутрішніми поперечними зв’язками),  
кросповідон (перехреснозшитий ПВП).

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

— 82 —

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

Різновиди кросповідону (Ро1ур1а5сіопе) відрізняються ступе-  
нем дисперсності і тиском набухання. Ці розпушувачі є нероз-  
чинними у воді, набухають без утворення гелю, стійкі до воло-  
ги і висихання без втрачання ефективності. Поліплаздони, які  
додають в кількості 1—3 % від маси таблетки, можуть застосо-  
вуватися при великому дозуванні діючої речовини, для прямо-  
го пресування і вологого гранулювання, бо вони збільшують  
міцність і знижують розшаровування таблеток. Не знижується  
їх ефективність і при таблетуванні гідрофобних речовин. Уво-  
дять поліплаздони як до складу гранул, так і опудрюванням  
таблеткової маси.

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

Газоутворюючі речовини додають до шипучих, ородисперс-  
них і вагінальних таблеток. У разі використання як розпушува-  
ча суміші натрій гідрокарбонату з кислотою лимонною або  
винною необхідно враховувати їх взаємодію у вологому сере-  
довищі, а отже правильно обирати порядок їх уведення при  
вологій грануляції в таблеткову масу.

Дія розпушувальних речовин, таких як твін-80 і натрій ла-  
урилсульфат, які поліпшують змочуваність і водопроникність,  
заснована на зниженні поверхневого натягу на межі розділу  
таблеток і рідини. Аеросил підвищує водопроникність табле-  
ток за рахунок великої питомої поверхні. На поверхні части-  
нок аеросилу є силанолові групи —БіОН, які утворюють з во-  
дою водневі містки, шо сприяють проникненню вологи всере-  
дину таблетки. Покращують розчинність таблеток цукор,  
глюкоза.

Антифрикційні речовини. Однією з проблем таблеткового  
виробництва є одержання доброї плинності гранулята в жи-  
вильних пристроях (лійках, бункерах). Отримані гранули і по-  
рошки мають шорстку поверхню; це утруднює їх висипання із  
завантажувальної лійки в матричні гнізда. Крім того, гранули  
можуть прилипати до стінок матриці і пуансонів унаслідок  
тертя, що розвивається в контактних зонах частинок з прес-

— 83

*ГЛАВА З*

інструментом таблеткової машини. Для зняття або зменшення  
них небажаних явиш використовують антифрикційні речови-  
ни, представлені групами ковзних, змащувальних і протипри-

липальних речовин.

Ковші речовини (гліданти, англ, glidant), адсорбуючись на

поверхні частинок (гранул), усувають або зменшують їхню  
шорсткість, знімають електростатичний заряд з частинок по-  
рошку або грануляту і тим самим підвищують їх сипкість.  
Найбільшу ефективність ковзання мають частинки сферичної

форми.

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

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

Протиприлипальні речовини (або антиадгезиви {англ, anti-  
adhesive), антиадгезійні речовини) запобігають налипанню таб-  
леткової маси на стінки пуансонів і матриць, а також зли-  
панню частинок одна з одною.

Коригувальні речовини додають до складу таблеток з метою  
поліпшення їхнього смаку, кольору і запаху. У ряді випадків  
смак і запах ліків буває настільки неприємним, що викликає  
непереносимість препарату і відмову від його приймання. Це  
особливо часто відбувається під час лікуванні дітей. Тому при  
виготовленні препаратів, що містять такі ЛР, вдаються до аро-  
матизаторів і смакових добавок, тобто коригентів смаку і запа-

— 84 —

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

ху. Вони призначені для заглушення або маскування неприєм-  
них органолептичних властивостей препарату.

Коригенти запаху (КЗ) класифікують таким чином:

* природні КЗ, отримані шляхом фізичних перетворень сиро-  
  вини рослинного і тваринного походження (олії ефірні, фрук-  
  тові есенції, концентрати соків);
* КЗ, ідентичні природним, виділені з рослинної або тварин-  
  ної сировини хімічним шляхом або синтезовані, але повні-  
  стю відповідні природним речовинам (цитраль, синтетич-  
  ний ментол, ванілін);
* синтетичні КЗ, не ідентичні природним (етилванілін). Син-  
  тетичні КЗ, що зазвичай імітують природні запахи, найчас-  
  тіше є комплексами з 50—60 сполук.

Коригенти смаку (КС). Для надання певного (частіше со-  
лодкого) смаку у фармації використовують здебільшого ті ж  
КС, що і в харчовій промисловості. ТІідсолоджувальні речови-  
ни розрізняються за характером смаку, інтенсивністю солод-  
кості і бувають природного походження і синтетичні.

Основним підсолоджувачем природного походження є са-  
хароза. Це висококалорійний продукт, який не є індиферент-  
ним для багатьох хворих, тому в харчовій і фармацевтичній  
промисловості знаходять дедалі більше застосування замінни-  
ки сахарози (глюкоза, фруктоза, лактоза тощо), які мають свої  
позитивні якості і недоліки. Так, фруктоза і багатоатомні спирти  
(ксиліт, маніт, сорбіт) повільно всмоктуються з ШКТ, незнач-  
но впливаючи на рівень цукру в крові. Відомою солодкою ре-  
човиною є гліциризин, шо отримується з екстракту коренів  
солодки, недоліком якого є тривалий лакричний післясмак.  
Останнім часом більше застосовуються: стевіозид, тауматин.  
аспартам, гліцин, ацесульфам-К. Під час виробництва табле-  
тованих ЛЗ застосовують також кислоту лимонну, какао, аро-  
матні води і т. ін.

Слід зазначити, шо неприємні смакові властивості ЛР не завж-  
ди можна замаскувати, і це залежить не лише від ступеня їх  
гіркоти, солоності, але також і від наявності відповідного асор-  
тименту допоміжних речовин, що мають необхідні маскувальні  
властивості. У зв’язку з цим особливо гостро постає проблема  
виправлення смаку дуже гірких ліків, для яких наявний арсенал  
коригентів мало прийнятний через їхній низький коефіцієнт  
солодкості. А речовини з вищим коефіцієнтом солодкості або

**— 85 —**

*ГЛАВА З*

заборонені (цикламат), або дефіцитні (аспартам), або їх засто-  
сування лімітується в дитячій практиці (сахарин).

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

Барвники, дозволені до застосування у фармацевтичній тех-  
нології, ділять на такі групи:

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

1. ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС  
   ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК

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

Сипкі речовини з первинних (чистих) паковань у спеціаль-  
них приміщеннях перевантажують у збірники біни (рис. 3.2),  
які встановлені на вагах. У виробництві таблеток біни слу-  
жать для тимчасового зберігання та транспортування порош-  
ків і гранул.

Якщо вихідні матеріали не відповідають необхідному фрак-  
ційному складові, указаному в НД, їх заздалегідь подрібню-  
ють, а потім просівають. Але часто на фармацевтичні підпри-  
ємства надходить сировина у подрібненому і просіяному стані,  
тому її підготовка зводиться лише до розпаковування і відва-  
жування.

Подрібнення речовин потрібне для досягнення одноріднос-  
ті, усунення великих агрегатів у матеріалах, що грудкуються  
і склеюються, для збільшення технологічних і біологічних ефек-

— 86 —

Просіювання сировини

Пряме

пресування

Суха

грануляція

Волога

грануляція

Волога грануляція  
у високошвидкісному

і

Структурна

грануляція

00

<1

Змішана

грануляція



Рис. 3.1. Схема технологічного процесу виробництва таблеток

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

*ГЛАВА З*

тів. Також подрібнення порошків забез-  
печує певне збільшення МІЦНОСТІ й кіль-  
кості контактів між частинками і як на-  
слідок — утворення міцних конгломератів.

Для здійснення подрібнення порош-  
ків або гранул запропоновано багато ма-  
шин з різними робочими органами. Для  
дрібного і тонкого подрібнення сирови-  
ни застосовують дисмембратори і мікро-  
млини. Нерідко подрібнювальні агрега-  
ти входять до комплексу обладнання для  
обробки субстанцій до кінцевого продук-  
та — гранул (гранулятори, змішувачі-гра-  
нулятори, калібратори і т. ін.).

Подрібнені лікарські та допоміжні

речовини просівають на машинах з вібраційним принципом дії  
для одержання суміші з певним гранулометричним складом.

Змішування просіяних лікарських порошків з допоміжними  
речовинами проводиться з метою отримання однорідної маси  
і рівномірності розподілу діючих речовин таблеток. Для змішу-  
вання порошкоподібних речовин застосовують змішувачі різ-  
них конструкцій: з обертовим корпусом і з обертовими лопатя-  
ми. Також для змішування підходять апарати з псевдозріджен-  
ням сипкого матеріалу і високошвидкісні змішувачі-гранулятори.

До змішувачів з обертовим корпусом (рис. 3.3), які застосо-  
вують у фармацевтичній промисловості для перемішування  
сухих сипких продуктів, належать барабанні змішувачі різних  
типів: циліндричний горизонтальний, з діагональною віссю або  
похилий (типу «п’яна бочка»), У-подібний, кубічний, восьми-  
гранний, змішувач для перемішування в біні, тривимірний змі-  
шувач тощо.

У барабанних циліндричних горизонтальних змішувачах змі-  
шуваний матерідл переміщається по внутрішній поверхні ба-  
рабана змішувача, зустрічаючи на своєму шляху лопаті, укріп-  
лені всередині камери змішувача. Піднімаючись на певну ви-  
соту, продукт пересипається зверху вниз у барабані. Таким  
чином в апараті створюється інтенсивна циркуляція сипкого  
матеріалу, шо сприяє його ретельному змішуванню.

У змішувачах типу «п'яна бочка» при кожному оберті бараба-  
на, шо знаходиться під нахилом, продукт двічі пересипається

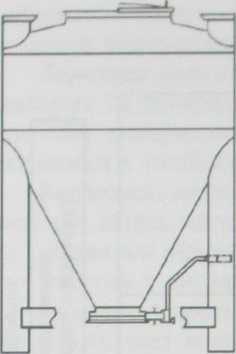


Рис. 3.2. Збірник бін

— 88 —

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

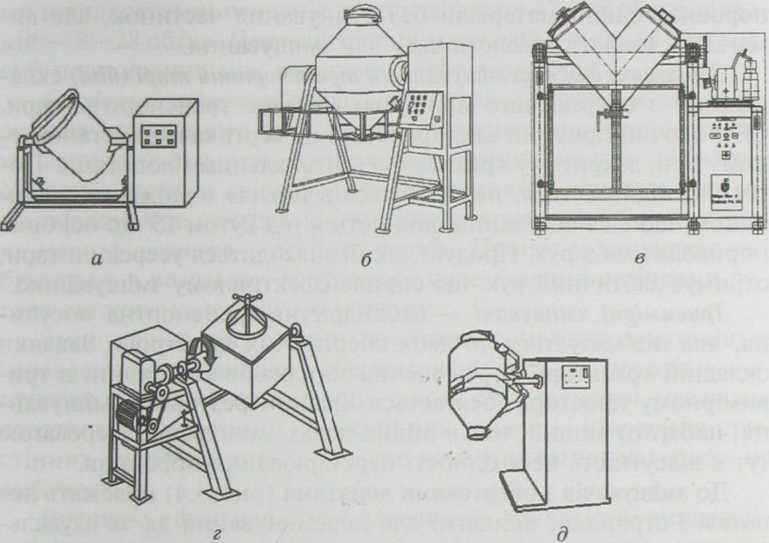


Рис. 3.3. Змішувачі з обертовим корпусом:

а —похилий (типу «п’яна бочка»); б — двоконусний; в — У-подібний; г— кубіч-  
ний; д —тривимірний.

у вертикальній площині, зміщуючись при цьому в осьовому на-  
прямі, тим самим забезпечується якісне і обережне змішування.

Двоконусні змішувачі складаються з двох усічених конусів,  
сполучених циліндричною обичайкою. У цих змішувачах ефек-  
тивність змішування досягається завдяки переміщенню про-  
дукту вздовж вертикальної осі, зі зміною (розширенням, зву-  
женням) площі змішування.

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

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

Корпус описаних вище змішувачів обертається на опорних  
роликах на горизонтальному валу з кутовою швидкістю 6—  
8 об/хв. Змішувачі прості за будовою, дозволяють змішувати

**— 89**

*ГЛАВА З*

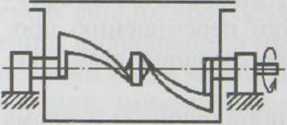
порошкоподібні матеріали без руйнування частинок, але ви-  
магають доволі тривалого часу для змішування.

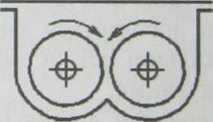
Змішувачі для перемішування в транспортній тарі (біні) скла-  
даються з обертаючого пристрою і власне транспортної тари.  
Обертаючий пристрій закріплюється на вертикально встановле-  
ному біні, закритому кришкою з вертикальними лопатями. По-  
тім бін піднімається, переводиться в похиле положення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

Тривимірні змішувачі — циліндрична транспортна посуди-  
на, яка під’єднується до двох обертаючих пристроїв. Завдяки  
складній траєкторії переміщення матеріалів у посудині в три-  
вимірному просторі досягається кращий результат змішуван-  
ня, набагато виший, ніж в інших типах змішувачів. Перевагою  
тут є відсутність необхідності перетарювання порошків.

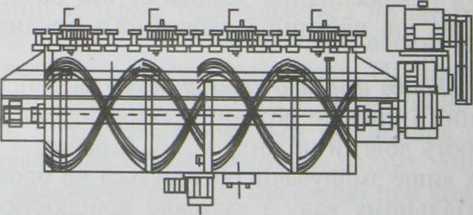
До змішувачів з обертовими лопатями (рис. 3.4) належать ло-  
патеві і стрічкові, придатні для перемішування як зв’язуваль-  
них малорухливих сипких, так і вологих пластичних мас. Робо-  
чими органами змішувачів можуть бути лопаті і спіральні стріч-  
ки, закріплені на валу.

Лопатеві змішувачі мають корпус коритоподібної форми,  
в якому розміщено два горизонтальні ротори з 2-подібними  
(сигмоподібними, гвинтоподібними) лопатями. Ротори обер-  
таються назустріч один одному з різними невеликими кутови-





а



**90 —**

Рис. 3.4. Змішува-  
чі з обертовими ло-  
патями:

а — змішувач із Т-по-  
дібними лопатями;  
о —стрічковий змі-  
шувач зі спіральною  
стрічкою

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

ми швидкостями: передній ротор здійснює 17—42об/хв, а зад-  
ній — 8—28 об/хв. Перемішування маси здійснюється в проце-  
сі її перетирання між лопатями і стінками корита.

Стрічкові змішувачі оснащені корпусом і ротором, шо скла-  
дається з привідного ваду, на якому закріплені спіральна стріч-  
ка великого діаметра і спіральна стрічка малого діаметра.  
У процесі роботи спіральна стрічка великого діаметра перемі-  
щає матеріал до центральної частини корпуса, а спіральна стріч-  
ка малого діаметра —до його торців. Процес у змішувачі від-  
бувається в результаті хаотичного переміщення стрічками ро-  
тора сипкого матеріалу по корпусу.

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

Високою ефективністю і невеликою тривалістю змішуван-  
ня відрізняються апарати з псевдозрідженням сипкого матеріа-  
лу і високошвидкісні змішувачі-гранулятори, перевагою яких та-  
кож є можливість проведення в одному апараті послідовно низки  
інших технологічних операцій виробництва таблеток: грануля-  
ція, висушування і обпудрювання. Конструкцію і принцип дії  
таких апаратів розглянемо в підрозділі «Грануляція».

При змішуванні порошків необхідно дотримуватися таких  
правил:

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

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

— 91

*ГЛАВА З*

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

Нині відомі дві основні технології одержання таблеток: пря-  
мим пресуванням речовин і з попереднім гранулюванням.

1. Пряме пресування

Пряме пресування — технологічний процес одержання під  
тиском міцного компактного тіла з частинок сипких речовин

або їх суміші.

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

На сьогодні пряме пресування здійснюється:

1. шляхом безпосереднього таблетування сипких ЛР з хо-  
   рошою спресовуваністю;
2. із додаванням допоміжних речовин, які поліпшують тех-  
   нологічні властивості матеріалу;
3. примусовою подачею матеріалу, що піддається табле-  
   туванню, із завантажувального бункера таблеткової машини  
   в матрицю;
4. із попередньою спрямованою кристалізацією спресову-  
   ваних речовин.

Велике значення для прямого пресування мають розмір,  
міцність частинок, спресовуваність, плинність, вологість та інші  
властивості речовин. Так, для одержання таблеток натрій хло-  
риду прийнятною є кубічна форма частинок, а кругла форма  
цієї речовини майже не піддається пресуванню. Найбільшою  
плинністю відзначаються грубодисперсні порошки з рівноосьо-  
вою формою частинок і малою пористістю. Тому такі речови-

**— 92 —**

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

ни можна спресувати без попереднього гранулювання. Най-  
краще зарекомендували себе порошки з розміром частинок 0,5—  
1,0 мм, кутом природного укосу менше 42°, щільністю після  
усадки понад 0,330 г/мл, пористістю менше 37 %. Вони склада-  
ються з достатньої кількості ізодіаметричних частинок приблиз-  
но з однаковим фракційним складом і, як правило, не містять  
великої кількості дрібних фракцій. їх об’єднує здатність рівно-  
мірно висипатися з лійки під дією власної маси, тобто забезпе-  
чувати довільне об’ємне дозування, а також прийнятна спре-  
совуваність.

Однак переважна більшість АФ1 не може самовільно дозу-  
ватися через значний (понад 70 %) вміст дрібних фракцій  
і нерівномірність поверхні частинок; що спричиняє сильне між-  
частинкове тертя. У цих випадках додають ковзні допоміжні  
речовини. Таким методом одержують таблетки вітамінів, алка-  
лоїдів, глікозидів, кислоти ацетилсаліцилової, бромокамфори,  
фенолфталеїну, сульфадимезину, фенобарбіталу, ефедрин гід-  
рохлориду, кислоти аскорбінової, натрій гідрокарбонату, каль-  
цій лактату, стрептоциду тощо.

Попередня спрямована кристалізація — один з найскладні-  
ших способів одержання ЛР, придатних для безпосереднього  
пресування. Застосовуючи перекристалізацію, одержують ЛР  
з кристалами досить ізодіаметричної (рівноосьової) структури,  
яка вільно висипається із завантажувального бункера і внаслі-  
док цього легко піддається самовільному об’ємному дозуван-  
ню, що є неодмінною умовою прямого пресування. Цей метод  
застосовують для одержання таблеток кислот ацетилсаліцило-  
вої і аскорбінової і т. ін.

Для підвищення спресовуваності ЛР при прямому пресу-  
ванні до складу порошкової суміші вводять сухі зв'язувальні  
речовини: МКЦ, макрогол, Плаздон Б-бЗО тощо. З МКЦ мож-  
на виготовити міцні таблетки, які, однак, не завжди добре роз-  
падаються. Для поліпшення розпадання таблеток з МКЦ реко-  
мендують додавати ультраамілопектин.

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

— »3 —

*ГЛАВА З*

Комбінування а-лактози моногідрату (100 меш \*) з МКЦ дає  
ефект синергізму при розпаданні таблеток. З підвищенням  
вмісту МКЦ в суміші стійкість таблеток до роздавлювання збіль-  
шується. Застосовують також ииклодекстрин, який сприяє під-  
вищенню механічної міцності таблеток та їх розпаданню.

При прямому таблетуванні рекомендована мальтоза — як  
речовина, шо забезпечує рівномірну швидкість засипання і має  
незначну гігроскопічність. Так само застосовують гранулят  
«Лудигірес» — суміш лактози моногідрату і двох полімерів —  
Колідону ЗО і КолідонуСХ. Лудипрес може бути наповнюва-  
чем, розпушувачем, зв’язувальним і ковзним засобом.

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

Завдяки появі високоефективних допоміжних речовин  
і нових конструкцій таблеткових машин пряме пресування де-  
далі більше запроваджується у виробництві таблеток. Але поки  
шо основну кількість таблеток отримують за технологією з попе-  
редньою грануляцією.

1. Грануляція

Грануляція — процес цілеспрямованого укрупнення части-  
нок порошкоподібного матеріалу для покращення його техно-  
логічних властивостей.)

Грануляція необхідна для поліпшення плинності маси, шо  
піддається таблетуванню. Плинність покращується внаслідок

\* Меш — кількість отворів на 1 погонний дюйм (25,4 мм) сита. 100 меш відпо-  
відає розміру отворів сита 0,147 мм.

**— 94 —**

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

значного зменшення сумарної поверхні частинок при їх зли-  
панні в гранули і, отже, зменшення тертя, що виникає між  
цими частинками під час руху. При різних вібраціях таблетко-  
вої машини або її завантажувального бункера може виникати  
розшарування багатокомпонентної порошкоподібної суміші, яке  
відбувається за рахунок різниці в розмірах частинок і значен-  
нях питомої густини лікарських і допоміжних компонентів, шо  
входять до її складу. Розшарування таблетованої маси — це  
небезпечний і неприпустимий процес, який спричиняє в де-  
яких випадках майже повне виділення компонента з найбіль-  
шою питомою густиною із суміші і порушення її дозування.  
Грануляція запобігає цій небезпеці, оскільки під час цього про-  
цесу відбувається злипання частинок різного розміру і питомої  
густини. Утворений при цьому гранудят, за умови одержання  
гранул однакових розмірів, набуває досить сталої насипної  
щільності. Важливу роль відіграє також міцність гранул: міцні  
гранули менше схильні до стирання і мають крашу плинність.

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

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

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

Другий спосіб полягає в ущільненні суміші порошків під  
тиском під час її проходження між двома горизонтальними  
валками, що обертаються назустріч один одному, у валковому

**— 95 —**

*ГЛАВА З*

компакторі або рол-компакгорі (рис. 3.5). Сформований у плас-  
тини матеріал розбивається на гранули в подрібнювані, шо  
розташований у нижній частині установки. Розмір готових  
гранул визначається отворами сита, розташованого під подріб-

нювачем.

Гідравлічна сила

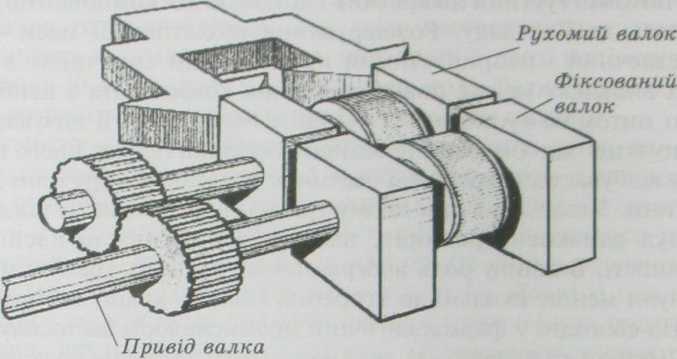


Рис. 3.5. Принцип тиску на валки рол-компактора

Суха грануляція необхідна в тих випадках, коли ЛР у при-  
сутності води або в процесі сушіння при підвищеній темпе-  
ратурі розкладаються, вступають у хімічні реакції взаємодії  
або піддаються фізичним змінам (плавлення, розм’якшення,  
зміна кольору). Грануляцію брикетуванням можна застосову-  
вати також для ЛР з доброю спресовуваністю, але недостат-  
ньою плинністю.

При сухому методі грануляції до складу маси порошків, що  
піддається таблетуванню, можуть вводити сухі зв’язувальні ре-  
човини (наприклад, МКЦ, макрогол, Плаздон Б-бЗО), що за-  
безпечують під тиском зчеплення частинок, як гідрофільних,  
так і гідрофобних речовин. Але це не завжди приводить до  
одержання міцних таблеток.

Метод вологої грануляції. Цьому методові грануляції підда-  
ють порошки, що мають погану плинність і недостатню здат-  
ність до зчеплення між частинками. У обох випадках до маси  
додають розчини зв'язувальних речовин, які покращують зчеп-  
лення між частинками. Волога грануляція є поширеним ви-  
дом грануляції у виробництві таблеток і проводиться такими

— 96 —

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

способами, як грануляція продавлюванням і грануляція у високо-  
швидкісному змішувачі-грануляторі.

Одержання маси для таблетування методом вологої грану-  
ляції продавлюванням включає такі операції: змішування і зво-  
ложення порошків; грануляція вологої маси; сушіння вологих  
гранул; калібрування сухих гранул; обпудрювання сухих гранул.

Змішування і зволоження порошків. Змішування сухих лікар-  
ських і допоміжних речовин з подальшим зволоженням суміші  
розчином зв’язувальних речовин проводиться в змішувачах  
з обертовими лопатями. Зволожувач додають до маси окреми-  
ми порціями з безперервним перемішуванням, шо необхідне  
для запобігання її грудкуванню.

При вологому змішуванні порошків рівномірність їх розпо-  
ділу в значній мірі поліпшується, не спостерігається розшару-  
вання маси, збільшується її пластичність. Перемішування змо-  
чених порошків супроводжується деяким ущільненням маси  
внаслідок витіснення повітря, шо дозволяє одержувати щільні-  
ші тверді гранули. Час перемішування вологої маси: для прос-  
тих сумішей 7—10 хв, для складних — 15—20 хв. Оптимальна  
кількість зволожувача визначається експериментально і зазна-  
чається в регламенті. Помилка може призвести до браку: якщо  
зволожувача ввести мало, то гранули після висушування роз-  
сипатимуться, якщо багато — маса буде в’язкою, липкою і по-  
гано гранулюватиметься. Маса з оптимальною вологістю являє  
собою компактну вологу суміш, яка не прилипає до рук, але  
розсипається на окремі грудочки при здавлюванні.

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

Незважаючи на поліпшення технологічних властивостей  
матеріалів, що піддаються таблетуванню, волога грануляція  
продавлюванням теж має низку вад: тривала дія вологи на лі-  
карські і допоміжні речовини; погіршення розпадання і роз-  
чинності таблеток; необхідність використання спеціального  
обладнання для кожної операції; тривалість і трудомісткість

— 97 —

*ГЛАВА З*

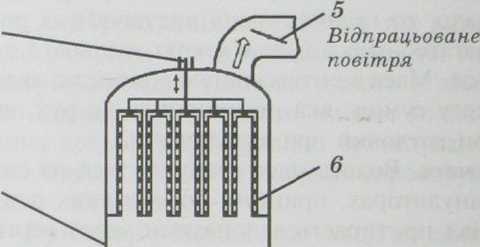
пронесу, оскільки перевантаження продукту з однієї одиниці  
устаткування до іншої, як правило, виконується вручну; — ве-  
ликі втрати оброблюваних матеріалів.

Висушування вологих гранул. Для цього процесу існують різ-  
ні типи сушарок. Найбільшого поширення набули сушарки псев-  
дозрідженого («киплячого») шару. Принцип дії сушарок полягає  
в розпушуванні продукту теплим повітряним потоком і приве-  
денні його в завислий стан. Сушильні апарати фірм «Глатт» (Ні-  
меччина), «ІМА» (Італія), «Мюнстер», «Аероматік-Філдер» (Швей-  
царія), «Ніро» (США) мають подібну конструкцію (рис. 3.6)  
і працюють таким чином: припливний потік осушеного повіт-  
ря надходить у блок підготовки, де нагрівається та проходить  
через систему фільтрів і прямує в сушильну камеру.

Продукт, що підлягає висушуванню, поміщають у резерву-  
ар сушильної камери і псевдозріджують потоком теплого по-  
вітря знизу. Зволожене повітря проходить через рукавні фільт-  
ри, які не допускають винесення частинок із сушильної каме-  
ри і періодично струшуються. Зріджувальне повітря всмокту-  
ється вентилятором, розташованим в установці і перед викидом  
в атмосферу фільтрується крізь НЕРА-фільтр для видалення

4

З



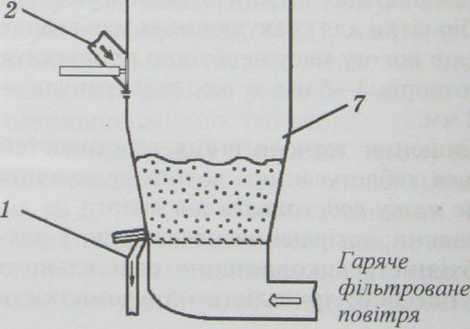


Рис. 3.6. Принципова схе-  
ма сушильної установки  
з псевдозрідженим шаром:

1 — розвантажувальний пат-  
рубок; 2 — завантажувальний  
патрубок; 3 — корпус апара-  
та; 4— струшувальний при-  
стрій; 5 — клапан регулюван-  
ня потоку повітря; 6— рукав-  
ні фільтри; 7— продуктовий  
резервуар

— 98 —

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

біологічно активних і потенційно небезпечних частинок про-  
дукту.

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

До недавнього часу застосовуватися також апарати псевдо-  
зрідженого шару СП-30, СП-60 (НВО «Прогрес», Санкт-Пе-  
тербург), але через низку вад сьогодні на підприємствах прово-  
диться заміна таких сушарок на сушильні установки нових  
конструкцій.

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

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

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

Грануляція у високошвидкісному змішувачі-грануляторі. При

використанні поліфункціонального обладнання досягається  
прискорення і збільшення механізації процесу вологої грану-  
ляції. В одній робочій камері високошвидкісного змішувача-  
гранулятора проводяться змішування, зволоження і грануля-

— 99 —

*ГЛАВА З*

ція. Спочатку порошки змішують за допомогою імпелера — го-  
ризонтальної трилопатевої мішалки, розташованої внизу по  
центру полірованої камери із заокругленим днишем. При швид-  
кому обертанні імпелера. лопаті якого розташовані під кутом  
35° до поверхні дниша, створюється інтенсивна циркуляція  
матеріалу, який переходить у стан, близький до псевдозріджен-  
ня, і перемішується за 3—5 хв. Потім на суміш порошків через  
форсунку розпилюється зволожувач. Одночасно вмикається  
бічна ножова мішалка (або чопер) — гвинт, обладнаний кіль-  
кома рядами ножів, частота обертання якого вища, ніж в імпе-  
лера, приблизно в 10 разів. Рівномірно зволожені частинки  
порошку з’єднуються між собою і утворюють циркулюючі аг-  
ломерати. Чопер розбиває великі грудки. Поки гранули неміц-  
ні, безперервно тривають процеси з’єднання і відділення час-  
тинок, шо сприяє рівномірному розподілу речовин у гранулах.  
Скупчення частинок швидко ущільнюються, а на утворені ядра  
нашаровуються нові частинки. За 3—8 хв формуються гранули  
округлої форми, компактної структури з високою насипною  
щільністю і вузьким інтервалом розподілу за розмірами.

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

Висушування вологих гранул у резервуарі апарату прово-  
диться за допомогою вакууму при циркуляції гарячої води (60—  
80 °С) в оболонці і перемішуванні матеріалу імпелером. До  
переваг вакуумного висушування слід віднести збереження яко-  
сті термолабільних речовин, і таких, що окислюються на по-  
вітрі. Для інтенсифікації передачі тепла грануляту в змішувачі-  
грануляторі підключають мікрохвильові генератори. Мікрохви-  
льове сушіння побудоване на дії на висушуваний продукт  
інтенсивного електромагнітного поля надвисоких частот (НВЧ).  
Особливості НВЧ-сушіння забезпечують скорочення часу про-  
цесу, вигідно відрізняючи мікрохвильове нагрівання від тради-  
ційного, коли потрібно спочатку нагріти повітря, а потім пере-  
дати тепло від нього продуктові.

— 100 —

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

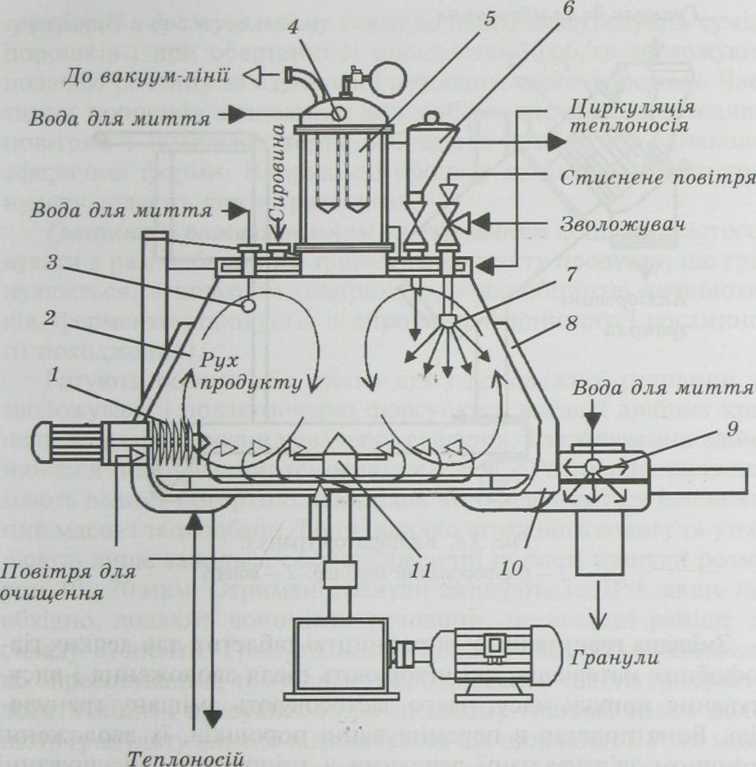


Рис. 3.7. Схема вертикального гранулятора УТЗ:

/ —чопер; 2— робоча камера; 3, 4, 9— форсунки для миття; 5—фільтр; 6 —мір-  
ник для зволожувача; 7—форсунка дія зволожувача; 8— оболонка; 10 — розван-  
тажувальний клапан; 11— імпелерна мішалка

Готові гранули виводяться із змішувача-гранулятора через  
розвантажувальний клапан при повільному обертанні трило-  
патевої мішалки. Зазвичай до вивантажувального отвору апа-  
рату приєднується калібратор гранул із вбудованим перфорова-  
ним циліндром, усередині якого знаходиться вал, шо оберта-  
ється, з кількома рядами лопатей для розбивання з’єднаних  
гранул (рис. 3.8).

Сухі гранули, отримані в змішувачі-грануляторі, обпудрю-  
ють змащувальними речовинами в змішувачі з обертовим кор-  
пусом.

— 101 —

*ГЛАВА З*

Гранули до калібрування

*1 2*

\*

Калібровані

гранули



D:\Home\e210677zav\AppData\Local\Temp\FineReader12.00\media\image34.jpeg

Х>



Рис. 3.8. Калібратор гранул:

/ — перфорований циліндр; 2 —лопаті

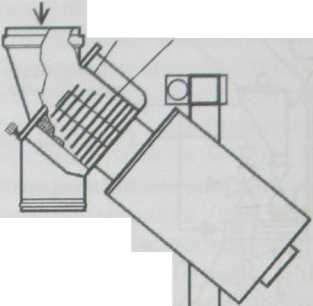
Змішана грануляція. У виробництві таблеток для деяких гід-  
рофобних матеріалів, які утворюють після зволоження і вису-  
шування крихку масу, часто застосовують змішану грануля-  
цію. Вона полягає в перемішуванні порошків, їх зволоженні  
розчином зв’язувальної речовини у змішувачах, висушуванні  
до грудкуватої маси в повітряних сушарках з подальшим про-  
тиранням крізь перфоровану пластину гранулятора або каліб-  
ратора. Отримані сухі гранули обпудрюють і відправляють на  
таблетування.

Структурна грануляція. При цьому методі грануляції відбу-  
вається характерна дія на зволожений матеріал, яка приводить  
до утворення округлих, а за дотримання певних умов і достат-  
ньо однорідних за розміром гранул.

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

Дражувальний котел являє собою обертову посудину еліп-  
соїдної форми, укріплену на похилому валу, або посудину ци-  
ліндричної форми з двома усіченими конусами з боків. Для

— 102 —



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

грануляції в дражувшіьному котлі до нього завантажують суміш  
порошків і при обертанні зі швидкістю ЗО об/хв зволожують  
подачею розчину зв’язувальної речовини через форсунку. Час-  
тинки порошків злипаються між собою, висушуються теплим  
повітрям і внаслідок тертя набувають приблизно однакової  
сферичної форми. Наприкінці процесу до висушуваного гра-  
нуляту додають ковзні речовини.

Грануляцію розпилювальним висушуванням доцільно застосо-  
вувати в разі небажаного тривалого контакту продукту, що гра-  
нулюється, з повітрям (наприклад, у виробництві антибіоти-  
ків, ферментів, продуктів із сировини тваринного і рослинно-  
го походження).

Готують розчин або суспензію з допоміжної речовини та  
зволожувача і подають через форсунки у вигляді дрібних кра-  
пель до камери розпилювальної сушарки. Висушування здійс-  
нюється повітрям при температурі 150 °С. Розпилені частинки  
мають велику поверхню, внаслідок чого відбувається інтенсив-  
ний масо- і теплообмін. Вони швидко втрачають вологу та утво-  
рюють лише за кілька секунд сферичні пористі гранули розмі-  
ром 10—70 мкм. Отримані гранули змішують із ЛР і, якщо не-  
обхідно, додають допоміжні речовини, не введені раніше до  
складу суспензії. Гранули мають хорошу сипкість і здатність  
до спресовування, тому таблетки, отримані з такого грануляту,  
досить міцні і пресуються при низькому тискові. Якщо щіль-  
ність грануляту значно відрізняється від щільності ЛР, то мож-  
ливе розшарування таблетованої маси. Унаслідок надмірного  
висушування суспензії також можливе відшаровування верх-  
ньої частини таблетки (кепінг) під час пресування.

Грануляція в псевдозрідмсеному шарі. Для гранулювання су-  
мішей з метою підготовки їх до таблетування у фармацевтич-  
ній промисловості широко застосовують псевдозрідження ма-  
теріалу, при якому оброблюваний порошок, а потім і утворе-  
ний гранулят безперервно перебувають у русі. Основні  
процеси — змішування компонентів, зволоження суміші роз-  
чином зв’язувальної речовини, грануляція і висушування гра-  
нуляту — відбуваються в одному апараті.

На підприємствах використовуються апарати фірм «Глатт»,  
«Хюттлін» (Німеччина), «Мюнстер», «Аероматік-Філдер» (Швей-  
царія), «Ніро», «ІСіАй Лімітед» (США), установка моделі «Гіб-  
лі» фірми «ІМА» (Італія). До недавнього часу застосовувалися

— 103 —

*ГЛАВА З*

також апарати СГ-30 і СГ-60 (НВО «Прогрес\*, Санкт-Петер-  
бург). Супіарки-гранулятори псевдозрідженого шару мають ті ж  
самі складові частини, що й сушарки, і додатково — пристрій  
для розпилювання розчину зв’язувальних речовин.

Грануляція в псевдозрідженому шарі здійснюється бвома  
способами:

* розпиленням розчину або суспензії, шо містять допомі-  
  жні та лікарські речовини, у псевдозрідженій системі на дрібні  
  сферичні ядра;
* розпиленням розчин у зв’язувальних речовин на по-  
  рошкоподібні речовини, що перебувають у псевдозрідженому

стані.

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

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

Під час гранулювання сумішей таблеток у псевдозріджено-  
му шарі змішування порошків є першою технологічною опера-  
цією, шо визначає якість гранул. Рівномірність змішування  
залежить від аеродинамічного режиму роботи апарата, співвід-  
ношення компонентів у суміші, форми і густини частинок.  
У процесі змішування частинок, близьких одна до одної за  
формою, які мають співвідношення за масою не більше 1:10,

— 104 —

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

перемішування практично відбувається без сепарації. Змішу-  
вання порошків триває близько 5 хв.

З додаванням гранулювальної рідини відбувається грудку-  
вання частинок гранульованої маси за рахунок склеювальних  
сил як самої рідини, так і розчину, шо утворюється при змочу-  
ванні цією рідиною поверхневого шару оброблюваного матері-  
алу. Частинки зв’язуються між собою мостами з розчину зв’я-  
зувальної речовини. У процесі висушування рідина випарову-  
ється, а з’єднанність частинок залишається завдяки затвердінню  
зв’язувальної речовини. При цьому грудки перетворюються на  
тверді агломерати, які частково руйнуються в результаті тертя  
між собою і зі стінками апарата. Процес росту гранул триває  
близько 15—30 хв.

Процес грануляції в псевдозрідженому шарі відбувається  
одночасно з висушуванням отриманих гранул гарячим повіт-  
рям. Сушіння готового грануляту є фактично додатковою опе-  
рацією, що доводить до необхідного значення залишкову во-  
логість і триває 3—5 хв.

Залежно від фізичних властивостей гранул обпудрювання  
висушеного грануляту проводять у цьому ж апараті шляхом  
додавання антифрикційних речовин до грануляту і вторинного  
перемішування в псевдозрідженому шарі або в змішувачі з обер-  
товим корпусом. При необхідності перед обпудрюванням в змі-  
шувачі сухі гранули можуть пропускатися через калібратор із  
ситом.

Підготовлені гранули надходять на таблетування.

Грануляція екструзією з розплаву речовин (грануляції плавлен-  
ням). Метод розроблений для підвищення біологічної доступ-  
ності важкорозчинних і термостійких АФІ. Грануляція здійс-  
нюється шляхом попереднього плавлення інгредієнтів або змі-  
шування ЛР в розплавленій основі в екструдері з наступним  
продавлюванням через отвори діаметром 0,25—1 мм. Потім екс-  
трудат охолоджують і подрібнюють в гранули на спеціальному  
обладнанні. Гранули калібрують, опудрюють лубрикантами  
і таблетують. Цей спосіб отримання гранул позбавлений вад  
методу вологої грануляції: негативна дія зволожувача на ЛР  
і тривалість сушіння. Однак при виборі методу потрібно врахо-  
вувати можливі хімічні зміни АФІ.

За допомогою методу грануляції екструзією з розплаву речо-  
вин отримують дисперсії твердих частинок, які являють собою

— 105 —

*ГЛАВА З*

молекулярні (термодинамічно стабільні розчини твердих части-  
нок) або колоїдні (кінетично стабільні суспензії) дисперсії аморф-  
ного АФІ, диспергованого в полімерній матриці, шо підвищує  
розчинність важкорозчинних ЛР. У результаті можна значно під-  
вищити біологічну доступність таких АФІ. Для отримання ста-  
більних дисперсій твердих частинок використовують полімери:  
повідон Plasdone К, коповідон Plasdone S-630, кросповідон Роїу-  
plasdone, гіпромелозу Вепесеї і гідроксипропілиелюлозу Klucel  
компанії «ASI» (США) та ін. Додавання солюбілізаторів при-  
скорює перехід фізичного стану ЛР з кристалічного в аморфний  
при зниженій температурі обробки. Як солюбілізатор може за-  
стосовуватися, наприклад полоксамер 188 (випускається під тор-  
говою назвою Pluronic F68 фірмою «BASF», Німеччина) — роз-  
чинний у воді неіоногенний синтетичний блок — кополімер  
етиленоксиду і пропіленоксиду.

1. ТИПИ ТАБЛЕТКОВИХ МАШИН

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

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

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

— 106 —

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

Пуансони верхні та нижні ковзають по напрямних (копі-  
рах) і проходять між пресувальними роликами, які одночасно  
на них тиснуть. При цьому тиск наростає та зменшується по-  
ступово, що забезпечує рівномірне і м’яке пресування табле-  
ток зверху і знизу. Залежно від типу такі машини можуть бути  
обладнані одним або двома нерухомими завантажувальними  
бункерами. У завантажувальних бункерах може бути встанов-  
лена мішалка.

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

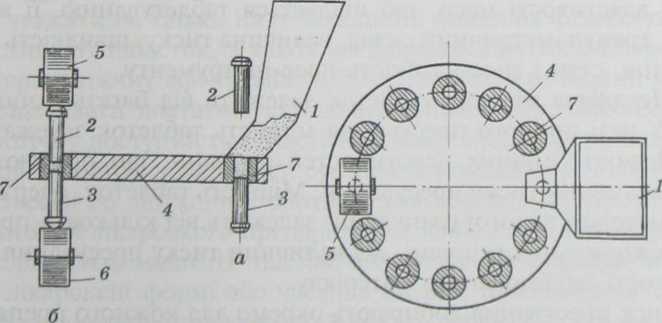


Рис. 3.9. Схема процесу таблетування на РТМ-12

107 —

*ГЛАВА З*

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

Таблеткові машини зарубіжних фірм оснашені пристроєм  
для вимірювання тиску пресування і сили виштовхування,  
а також автоматичним приладом «Чекмастер», шо дозволяє ви-  
бірково контролювати в процесі таблетування масу, товшину  
і стійкість таблеток до роздавлювання. У разі відхилення пара-  
метрів від заданих включається сигнальна лампа або звуковий  
сигнал.

Автоматичний контроль на металеві включення проводить-  
ся за допомогою пристрою, який виявляє і виймає з потоку  
таблетки з металевими включеннями. Після цього пристрою  
таблетки надходять в установку для знепилювання, забезпече-  
ну пилососом. В установці є обертовий барабан із сіткою. Зне-  
пилювач іншої конструкції (типу «Крамер») оснащений верти-  
кальною спіраллю, перфорованою або з гладкою поверхнею,  
по якій від низу до верху під дією вібрації рухаються таблетки.  
Знепилювання відбувається за рахунок вібрації та подачі стру-  
меня стисненого повітря. Спіраль знаходиться в прозорому  
циліндричному корпусі.

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

На зовнішній вигляд таблеток впливають адгезійні та коге-  
зійні властивості маси, що піддається таблетуванню, її воло-  
гість, гранулометричний склад, величина тиску, швидкість пре-  
сування. стан і зносостійкість прес-інструменту.

Механічна міцність таблеток залежить від багатьох чинни-  
ків. У разі прямого пресування міцність таблеток залежатиме  
від фізико-хімічних властивостей речовин, що пресуються,  
і від величини тиску пресування. Міцність таблеток, одержува-  
них методом вологої грануляції, залежить від кількості, приро-  
ди зв'язувальних речовин, від величини тиску пресування і від  
вологості таблетованого матеріалу.

Тиск пресування добирають окремо для кожного препарату  
і контролюють шляхом вимірювання міцності таблеток і часу  
їх розпадання. Зайвий тиск пресування часто призводить до

— 108 —

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

розшаровування таблеток. При цьому відбувається також різке  
зменшення пор, що знижує проникнення рідини в таблетку,  
подовжує час її розпадання.

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

Розпадання і розчинність таблеток також залежать від бага-  
тьох чинників: фізико-хімічних властивостей речовин, шо вхо-  
дять у таблетку, насамперед від здатності їх до змочуваності,  
набухання і розчинності; кількості та природи розпушуваль-  
них речовин; кількості та природи зв’язувальних речовин; тис-  
ку пресування.

Середня маса таблеток залежить від показників: сипкості  
(плинності) матеріалу; фракційного складу; форми завантажу-  
вального бункера і кута схилу; швидкості обертання матрично-  
го столу, тобто від швидкості пресування.

Біодоступність ЛР з таблеток. Найбільш важливим фарма-  
цевтичним чинником, який позначається на дії препарату, є  
допоміжні речовини. Раніше уведення допоміжних речовин роз-  
глядалося лише як додавання індиферентних наповнювачів  
і формоутворювачів, без яких неможливо обійтися у виготов-  
ленні таблеток. Вибір їх диктувався тільки технологічними  
і економічними міркуваннями. Сучасна наукова фармація від-  
мовилася від такого розуміння допоміжних речовин.

Біофармація вимагає при використанні допоміжних речо-  
вин зважати не тільки на їх можливий вплив на фізико-хімічні  
властивості таблеток, а також на фармакокінетику, і через неї  
на терапевтичну ефективність ЛР. Допоміжні речовини мають  
забезпечувати достатню стабільність препарату, максимальну  
біологічну доступність і властивий йому спектр фармакологіч-  
ної дії. Необгрунтоване застосування допоміжних речовин може  
призвести до зниження, спотворення або повної втрати ліку-  
вальної дії лікарського препарату. Це відбувається здебільшого  
внаслідок взаємодії ЛР під час виготовлення препаратів у са-  
мій лікарській формі або частіше після її призначення хворо-  
му. В основі подібних взаємодій лежать переважно явища комп-  
лексоутворення та адсорбції, які здатні різко змінити швид-  
кість і повноту всмоктування діючих речовин.

— 109 —

*ГЛАВА З*

Доведено, шо спосіб одержання таблеток багато в чому ви-  
значає стабільність препарату, швидкість його вивільнення  
з ЛФ, інтенсивність усмоктування, а в підсумку — терапевтич-  
ну ефективність. Наприклад, небажана волога грануляція, особ-  
ливо в технології виготовлення таблеток з антибіотиками,  
оскільки вона призводить до розкладання препаратів.

Умови грануляції дуже впливають на розпадання таблеток.  
Часто застосовувані у промисловості зволожувачі — крохмаль-  
ний клейстер і розчини желатину — для багатьох препаратів не  
є оптимальними, оскільки збільшують час їх розпадання. Під-  
вищення міцності таблеток за допомогою високов’язких гра-  
нулювальних рідин за інших однакових умов діє так само —  
продовжує час розпадання.

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

Одним із методів удосконалення біофармацевтичних влас-  
тивостей таблеток є створення їх на основі комплексів включень  
циклодекстринів із лікарськими речовинами. Так, використання  
комплексу а-циклодекстрину істотно поліпшує розчинність  
дигоксину, кавінтону; спостерігається збільшення швидкості  
розчинення ібупрофену в комплексі з (3-циклодекстрином.

Для підтримання концентрації лікарської речовини в орга-  
нізмі на певному сталому рівні при виготовленні деяких табле-  
ток використовують допоміжні речовини, що сповільнюють швид-  
кість вивільнення ЛР.

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

1. ПОКРИВАННЯ ТАБЛЕТОК ОБОЛОНКАМИ

Покривання таблеток оболонками має вирішувати кілька

завдань, а саме:

1. захист таблеток від механічної дії (ударів, стирання тощо);
2. захист від дії чинників навколишнього середовища (світ-  
   ла, вологи, кисню і вуглекислоти повітря);

— 110 —

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

1. захист від забарвлювальної здатності ЛР, що містяться  
   в таблетках;
2. захист ЛР, що містяться в таблетках, від кислої реакції  
   шлункового соку;
3. захист слизової оболонки рота, стравоходу і шлунку від  
   подразливої дії ЛР;
4. маскування неприємного смаку і запаху ДР, що міс-  
   тяться в таблетках;
5. локалізація терапевтичної дії АФІ у певному відділі ШКТ;
6. запобігання порушенням процесів травлення в шлунку,  
   можливих при нейтралізації шлункового соку лікарськими ре-  
   човинами основного характеру;
7. пролонгування терапевтичної дії ЛР у таблетках;
8. подолання несумісності різних речовин, шо містяться  
   в одній таблетці, введенням їх до складу оболонки і ядра;
9. поліпшення товарного вигляду таблеток і зручності їх  
   застосування.

Покриваючи таблетки оболонками, застосовують різні до-  
поміжні речовини, які умовно можна поділити на такі групи:  
адгезиви, шо забезпечують прилипання матеріалів покриття до  
ядра і один до одного (цукровий сироп, ПВП, КМЦ, МЦ, АФЦ,  
ОПМЦ, ЕЦ, макрогол тошо); структурні речовини, які утво-  
рюють каркаси (цукор, магній оксид, кальцій оксид, тальк,  
магній карбонат основний); пластифікатори, шо надають по-  
криттям властивість пластичності (олії рослинні, МЦ, ПВП,  
КМЦ, твіни, 1,2-пропіленгліколь, діетилфталат, триацетилглі-  
церин (тріацетин) і т. ін.); гідрофобізатори, що додають по-  
криттям властивості вологостійкості (аеросил, шелак, смоли  
поліакридові, зеїн); барвники, які служать для поліпшення зов-  
нішнього вигляду або для позначення терапевтичної групи ре-  
човин (тропеолін 00, тартразин, кислотний червоний 2С, інди-  
гокармін та ін.); коригенти, які надають покриттю приємного  
смаку (цукор, кислота лимонна, какао, ванілін і т. ін.).

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

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

Технологічний процес нанесення оболонок на таблетки від-  
бувається за схемою, зображеною на рис. 3.10.

— 111

*ГЛАВА З*



покриття покриття покриття

І \ І

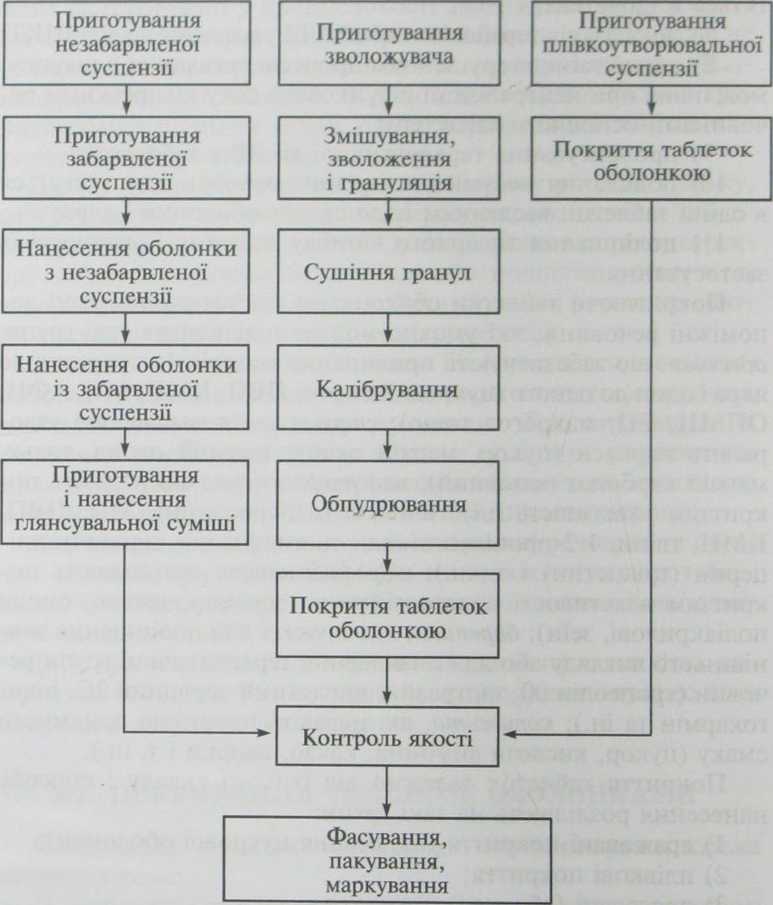


Рис. 3.10. Схема технологічного процесу нанесення різних видів покрит-  
тя на таблетки

— 112 —

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

1. Дражовані покриття

Дражоване покриття (від франц. dragee — нанесення цук-  
рової оболонки) — це найдавніший тип таблеткових оболонок,  
який застосовували ще на початку XX століття. Основним при-  
значенням цих оболонок є захист таблеток від дії зовнішніх  
чинників, маскування неприємного смаку і запаху ЛР, поліп-  
шення зовнішнього вигляду таблеток. Іноді до складу оболо-  
нок додають речовини, що захищають таблетку від дії шлунко-  
вого соку.

Утворення дражованих оболонок здійснюється в дражуваль-  
них котлах (або обдукторах), які можуть мати кулясту, еліпсо-  
їдну або циліндричну форму з двома усіченими конусами  
з боків. Форма котла, ступінь його завантаження, швидкість  
обертання, нахил котла до горизонталі, а також площа поверх-  
ні дражованих таблеток значно впливають на якість покриття.  
Оптимальна швидкість обертання котла еліпсоїдної форми —  
18...25 об/хв, кут нахилу котла до горизонталі — ЗО...45°, опти-  
мальне завантаження — 25...ЗО % від місткості котла. У вироб-  
ництві таблеток знайшли застосування як окремі дражувальні  
котли, так і автоматичні лінії фірми «Штейнберг» (Німеччи-  
на), що мають від 2 до 6 котлів.

Нині для покривання таблеток оболонкою широко викори-  
стовують автоматичні установки з котлом циліндричної форми  
із двома усіченими конусами з боків — фірми «П’єтро Пеллег-  
ріні» (Італія), типу GS фірми «ІМА», Акселакота, XLCota фір-  
ми «Манесті», BFC фірми «Болє», GC Smart фірми «Глатт». До  
внутрішньої поверхні котла приварені лопаті, які підвищують  
інтенсивність перемішування таблеток. З одного торця котла  
розташований отвір, шо закривається прозорою кришкою,—  
для заповнення таблетками, спостереження за технологічним  
процесом і введення кронштейна з форсунками для нанесення  
покривної суспензії. Котел вбудований в звуконепроникну ка-  
меру. Підведення нагрітого повітря, шо пройшло через систе-  
му фільтрів, для сушіння таблеток, і відведення пароповітряної  
суміші з установок фірм «П’єтро Пеллегріні» та «ІМА» здійс-  
нюється з протилежного до завантажувального отвору боку  
котла. Відпрацьоване повітря відводиться через пристрій у ви-  
гляді порожнистого циліндра з перфорованими лопатями (уста-  
новка GS), які під час процесу покриття знаходяться в шарі

— 113

*ГЛАВА З*

таблеток (рис. 3.11). Підведення і відведення повітря в уста-  
новках фірм «Манесті», «Болє» і «Глатт» здійснюється через  
перфорацію в циліндричній частині котла і систему трубо-  
проводів.

Дражована таблетка складається з таблетки-ядра, шо міс-  
тить лікарську речовину, і покриття, яке містить комплекс до-  
поміжних речовин. Таблетка-ядро має бути механічно міцною.  
Це зумовлено тим, шо на таблетку при дражуванні діють чоти-  
ри чинники:

* сумарна маса таблеток, яка залежить від величини заванта-  
  ження котла (зі збільшенням завантаження і швидкості обер-  
  тання котла зростає можливість руйнування таблеток);
* вільне падіння таблеток із верхньої точки обертового котла  
  на нижню (ця сила прямо пропорційна масі таблеток і ви-  
  соті, з якої вони падають);

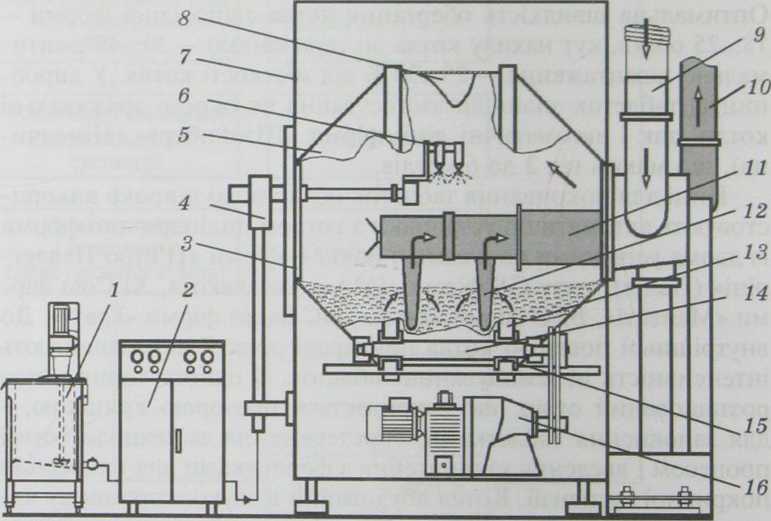


Рис. 3.11. Схема установки типу ЦБ для покривання таблеток оболонкою:

1 — збірник із суспензією для покриття; 2 —дозувальний насос; 3— завантажуваль-  
ний люк; 4 — штатив; 5—котел; б—форсунки; 7—корпус установки; 8— пере-  
мішувальна лопать; 9 — трубопровід припливного повітря; 10— трубопровід по-  
вітря, що відводиться; 11 — пристрій відведення повітря; 12 — лопать для знепи-  
лювання таблеток і відведення пароповітряної суміші; 13— напрямна обертання  
котла; 14— вал; 15— передавальні ролики; 16— привід

— 114 —

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

* кінетична енергія таблеток, шо обертаються, у котлі (таб-  
  летка не просто довільно падає, а створюється обертальний  
  момент, сила якого залежить від маси таблетки і швидкості  
  обертання котла);
* розклинювальний ефект рідин, які використовуються при дра-  
  жуванні.

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

* із середнім овалом поверхні: глибина кривизни складає  
  близько 15 % від діаметра, висота по центру — 25...ЗО % від ді-  
  аметра (радіус кривизни Я =0,75Д);
* із стандартною кривизною поверхні (малий овал): гли-  
  бина кривизни складає 10 % від діаметра, висота по центру —  
  не менше 25 % від діаметра таблетки (/?= 1,1/)).

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

Склад суспензії, %:

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

Для приготування суспензії у воді розчиняють ПВП і на отри-  
маному розчині готують 70 %-вий цукровий сироп, що є диспер-  
сійним середовищем суспензії. Після охолодження до 60 °С  
у сироп вносять решту компонентів. У воді молекули пластифі-  
катора ПВП, приєднуючись одна до одної, утворюють просто-  
рову сітку. Молекули цукру, розчинені у воді, опиняються  
в комірках сітки. У процесі сушіння таблеток, що покривають-  
ся, вода, яка знаходиться в окремих чарунках сітки, видаляєть-  
ся. Цукор, що там залишився, кристалізуючись, не має можли-  
вості з’єднуватися в агломерати. При цьому утворюються дріб-  
нодисперсні кристали, які менш крихкі і більш пластичні.

— 115 —

*ГЛАВА З*

Аеросил, шо застосовується в суспензії, є її стабілізатором.  
Механізм стабілізації полягає в тому, шо на поверхні частинок  
аеросилу є силанолові групи, які за допомогою водневих міст-  
ків із водою утворюють гель. Гель, шо утворився, перешкоджає  
седиментації завислих частинок. Магній карбонат основний —  
наповнювач і речовина, шо регулює вологопоглинання покрит-  
тям. Тальк сприяє рівномірному розподілу структурних елемен-  
тів в оболонці завдяки своїм змащувальним і ковзним власти-  
востям. Титан діоксид — пігмент, шо підвищує покривність  
оболонки.

Стадії суспензійного методу дражування таблеток:

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

Технологічний режим дражування такий: у дражувальний  
котел завантажують попередньо знепилені таблетки-ядра. Вми-  
кають привід котла і на таблетки, шо обертаються, подають 2—  
2,5 % суспензії (від кількості таблеток у котлі) методом поли-  
вання або ж розбризкування за допомогою форсунки. Таблет-  
кам дають «розкачатися» протягом 4—5 хв, після чого їх  
висушують теплим повітрям (40—45 °С) упродовж 3—4 хв. Опе-  
рації подавання суспензії, обкачування і сушіння повторюють  
багаторазово, до отримання певної маси таблеток. Потім на  
таблетки наносять покриття із суспензії або сиропу з додаван-  
ням барвників. Останньою стадією процесу дражування є глян-  
сування, тобто надання таблеткам блиску, приємного товарно-  
го вигляду. її можна здійснювати двома способами.

Застосовуючи перший спосіб, готують глянсувальну масти-  
ку такого складу: воску бджолиного — 45 %, масла вазеліново-  
го — 45 %, тальку — 10%. Глянсувальну мастику в кількості  
0,05—0,06 % наносять на теплі таблетки, що обертаються, і да-  
ють можливість їм вільно обертатися 30—40 хв. Потім таблетки  
обсипають невеликою кількістю тальку для прискорення одер-  
жання глянцю.

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

— 116 —

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

1. Плівкові покриття

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

1. можливість вибіркової розчинності таблеток у шлунку  
   або кишечнику;
2. регулювання швидкості адсорбції і пролонгування ви-  
   вільнення ЛР;
3. можливість поєднання в одній таблетці несумісних ЛР;
4. збереження хімічних і механічних властивостей, а також  
   первинних геометричних параметрів ядер таблеток, їхньої фор-  
   ми, марковання, фірмових позначень під час нанесення плів-  
   кових покриттів;
5. зменшення маси об’єму плівкового покриття порівняно  
   з дражованим;
6. можливість автоматизації процесу покривання, інтенси-  
   фікації виробництва і скорочення виробничих площ.

Залежно від розчинності плівкові покриття поділяють  
на такі групи:

а) розчинні у воді та в шлунковому соку;

б) нерозчинні у воді, але розчинні в шлунковому соку;

в) розчинні в кишкових рідинах (ентеросолюбільні);

г) нерозчинні ні у воді, ні у фізіологічних рідинах.

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

Для одержання таких покриттів макрогол і ПВП наносять  
на таблетки у вигляді 20—30 %-вих розчинів в 50—90 %-вому  
спирті етиловому або ізопропіловому; МЦ, №КМЦ і ОПМЦ —  
у вигляді 3—7%-вих водних розчинів. До розчинів плівкоутво-  
рювачів додають пластифікатори і пігменти.

Останнім часом для одержання покриттів усе частіше за-  
стосовують оптимізовані готові системи, шо випускаються  
у вигляді порошку. Перед нанесенням на таблетки порошок  
достатньо лише диспергувати у воді, шо скорочує час приготу-  
вання суспензії, не вимагає використання органічних розчин-  
ників і знижує ризик контамінації. Системи стандартизовані.

— 117 —

*ГЛАВА З*

їло гарантує одержання якісного стандартного покриття на таб-  
летках. До таких належать системи «Опадрай» фірми «Колор-  
кон» (Англія), «Адвантіа Прайм» фірми «АйЕсПі» (США), шо  
складаються з гідроксипропілцелюлози (ГПЦ) або гідрокси-  
пропілметилцелюлози (ГПМІІ), пластифікаторів (макроголу 400,  
полісорбату 80), титан діоксиду та інших пігментів, тальку.  
Система «Сепіфілм 752» фірми «Сеппік» (Франція) являє со-  
бою суміш 35 % ГПМЦ, 10 % поліоксил-40-стеарату (макрогол  
стеарату), 20 % титан діоксиду і 35 % МКЦ. Порівняно з інши-  
ми водорозчинними естерами целюлози з ГПМЦ утворюється  
більш рівномірна еластична глянсова плівка. Поліоксил-40-сте-  
арат входить до складу як пластифікатор і для зменшення па-  
ропроникності плівкового покриття. МКЦ сприяє кращій ад-  
гезії між плівковим покриттям і ядром таблетки.

Покриття, нерозчинні у воді, але розчинні в шлунковому соку.  
Такі покриття захищають таблетки від дії вологи повітря, оскіль-  
ки не розчиняються у воді. Покриття, розчинні в шлунковому  
соку протягом 10—30 хв, отримують із полімерів, шо мають  
у молекулі замісники основного характеру, переважно аміно-  
групи, наприклад з бензиламіно- і діетиламінобензилцелю-лози,  
я-амінобензоатів сахарози, глюкози, фруктози, маніту, вініл-  
піридину, зеїну і желатину.

Широко використовуються також лакові покриття на осно-  
ві кополімерів аліфатичних естерів акрилової і метакрилової  
кислот під назвою «Ойдрагіт» (Еис1га§ії) фірми «Рьом Фарма»  
(Німеччина), серед яких у шлунку розчиняється Ойдрагіт мар-  
ки Е (кополімер диметиламіноетилметакрилату катіонного ха-  
рактеру і нейтральних естерів метакрилової кислоти). Плівко-  
утворювачі наносять на таблетки у вигляді розчинів в етанолі,  
ізопропанолі, ацетоні або метиленхлориді. Покриття можуть  
бути безбарвні і кольорові. До складу безбарвного покриття  
входить тальк або магній стеарат, які при нанесенні оболонки  
знижують клейкість лакової плівки під час її висихання і спри-  
яють утворенню гладкої поверхні. Для приготування кольоро-  
вої суспензії в розчинник вносять титан діоксид або інші піг-  
менти (3 % від маси суспензії), тальк або магній стеарат (4 %)  
і перемішують. Далі додають макрогол (0,5 %), розчинений  
у воді в співвідношенні 1 : 2, перемішують і вводять у 4—  
8 %-вий розчин Ойдрагіту Е з подальшою гомогенізацією. У ко-  
льоровій суспензії магній стеарат уповільнює її осадження. Титан

— 118 —

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

діоксид забезпечує непрозорість оболонки. Різними співвідно-  
шеннями титан діоксиду та інших пігментів досягаються різно-  
манітні відтінки покриття. Макроголи з молекулярною масою  
від 600 до 20000 використовуються як полірувальні речовини.

Покриття, розчинні в кишкових рідинах (ентеросолюбільні).  
Кишково-розчинні покриття захищають АФІ, шо міститься  
в таблетці від дії кислої реакції шлункового соку, оберігають  
слизову оболонку шлунку від подразливої дії деяких ліків, за-  
безпечують розчинність таблетки в заданому відділі кишечни-  
ка. Кишково-розчинні покриття мають також більш вираже-  
ний вологозахисний ефект, ніж у згаданих вище груп покрит-  
тів. Процес розчинення ентеросолюбиіьних оболонок в організмі  
обумовлений дією на них комплексу ферментів і різних солю-  
білізуючих речовин, шо містяться в кишковому соку.

Для одержання кишково-розчинних покриттів як плівкоут-  
ворювачі використовують ВМС з властивостями поліелектро-  
літів із значною кількістю карбоксильних груп. Вони дисоцію-  
ють у нейтральному та лужному середовищах з утворенням  
розчинних солей. Застосовуються природні речовини: шелак,  
віск карнаубський, казеїн, кератин, парафін, церезин, сперма-  
цет, спирт цетиловий; а також синтетичні продукти: кислота  
стеаринова у поєднанні з жирами і жовчними кислотами, бу-  
тилстеарат, фталати декстрину, гідроксипропілметилцелюлози.  
АФЦ, моносукцинати ацетилцелюлози, метилфталілцелюлози,  
кополімери аніонного характеру кислоти метакрилової і ме-  
тилметакрилату (Ойдрагіт Ь і Ойдрагіт Б). Плівки Ойдрагіт Ь є  
розчинними в кишковому соку при рН від 6 і вище, Ойдра-  
гіт Б — при рН вище 7. Згадані плівкоутворювачі наносять на  
таблетки у вигляді розчинів в етиловому, ізопропиловому спирті,  
ацетоні, метиленхлориді або в сумішах названих розчинників.  
Колікоет МАЕ 30 ОР фірми «БАСФ» (Німеччина) і Ойдра-  
гіт ЬЗОО, шо являють собою 30 %-ву водну дисперсію кополі-  
меру кислоти метакрилової і етилакрилату з додаванням як  
емульгатора 0,7 % натрій лаурилсульфату і 2,3 % твіну-80, пе-  
ред нанесенням розводять водою. Для одержання забарвлених  
оболонок у розчини додають пігменти і барвники. З метою  
поліпшення еластичності плівки вводять пластифікатори в кіль-  
кості 10 % від вмісту сухого плівкоутворювача.

Кишково-розчинні покриття витримують дію шлункового  
соку впродовж 2—4 год і навіть більше, шо дозволяє таким

— 119 —

*ГЛАВА З*

таблеткам в незмінному вигляді пройти через шлунок; у киш-  
ковому ж соку вони розпадаються протягом І год, забезпечую-  
чи вивільнення ЛР в кишечнику.

Покриття, нерозчинні ні у воді, ні у фізіологічних рідинах.

Основне призначення покриттів нього типу — захист таблетки  
від механічного ушкодження і від дії атмосферної вологи, усу-  
нення неприємного запаху і смаку ЛР, пролонгування її дії.  
Такі оболонки утворюють ЕЦ, монолаурат поліетиленсорбіту,  
ПАР, кополімери естерів кислот акрилової і метакрилової  
з низьким вмістом четвертинних амонієвих груп, Ойдрагіт КЬ  
і Ойдрагіт і^, нейтральний за характером кополімер етилак-  
рилату і метилметакрилату Ойдрагіт N5 та ін. Механізм ви-  
вільнення ЛР з таблеток з нерозчинними оболонками такий.  
Після надходження таблетки в ШКТ травильні соки проника-  
ють в неї крізь мікропори оболонки і спричиняють або розчи-  
нення вмісту таблетки, або її набухання. У першому випадку  
розчинені речовини дифундують крізь плівку в зворотному на-  
прямку—у ШКТ під дією різниці концентрацій, у другому —  
оболонка розривається через збільшення об’єму таблетки, піс-  
ля чого ЛР вивільняється звичайним способом. Швидкість ви-  
вільнення АФІ з таблетки залежить від товщини плівки.

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

Способи нанесення плівкових покриттів

Існують два основні способи нанесення плівкових покрит-  
тів на таблетки:

1. нашаровування в д ражу вальному котлі;
2. одержання покриття в завислому шарі.

Найбільш популярний сьогодні спосіб нанесення плівкових  
покриттів у дражувальному котлі. Цей спосіб недорогий, засто-  
совується для розчинів практично будь-якої в’язкості, має ви-  
соку продуктивність. Для нанесення покриття двоопуклі таб-  
летки поміщають в дражирувальний котел, який під час робо-  
ти обертається зі швидкістю 20—25 об/хв. Перед початком  
процесу покривання з поверхні таблеток потужним повітря-  
ним струменем здувається пил. Покривний розчин вводять  
у котел шляхом періодичного розбризкування за допомогою

— 120 —

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

встановлених в отворі котла форсунок. Для висушування обо-  
лонок таблетки обдувають у котлі струменем повітря.

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

Основним недоліком нанесення плівкових покриттів на  
основі органічних розчинників у промислових масштабах є  
можливе збільшення концентрації парів здебільшого токсич-  
них і вогненебезпечних розчинників у приміщеннях цехів, шо  
вимагає відповідних заходів протипожежної безпеки, встанов-  
лення потужної припливно витяжної вентиляції та безпеки  
праці робітників.

У виробництві для нанесення плівкових покриттів на осно-  
ві органічних розчинників використовують автоматичні уста-  
новки замкненого циклу з обертовими котлами УЗЦ-25 (НВО  
«Прогрес»), типу GS фірми «ІМА», Акселакота фірми «Манес-  
ті», BFC фірми «Болє», GC Sma/?t фірми «Глатт». У таких уста-  
новках пари розчинників уловлюються і регенеруються.

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

121

*ГЛАВА З*

Більш рівномірне покриття на таблетках отримують в апа-  
ратах псевдозрідженого шару з розташуванням форсунок біля  
дниша продуктового резервуара. При цьому використовують  
установки з резервуаром конструкції Вурстера різних фірм.  
Установка типу «Вурстер» відрізняється від іншого устаткуван-  
ня псевдозрідженого шару наявністю циліндрового відділення,  
розмішеного в продуктовому резервуарі, і конструкцією плас-  
тини з отворами для розподілу повітря (рис. 3.12). Пластина  
сконструйована таким чином, шо дозволяє більшій частині  
псевдозрідженого повітря проходити з високою швидкістю нав-  
коло форсунки і через циліндричне відділення, піднімаючи  
таблетки, на які наноситься оболонка. Як тільки таблетки ви-  
ходять із відділення, вони потрапляють в розширену частину  
продуктового резервуара, де швидкість повітря нижча за швид-  
кість захоплення, і таблетки падають навколо відділення. Тут  
таблетки продувають зниженим потоком повітря, яке прохо-  
дить у маленькі отвори на периферії перфорованої пластини.  
При цьому на таблетках висихає шар покриття. Далі таблетки  
перемішаються горизонтально через проміжок між пласти-

ною і циліндричним  
відділенням за допомо-  
гою всмоктування, шо  
отримується різницею  
швидкостей повітря:  
високої — навколо  
форсунки і низької —  
навколо відділення.  
Оскільки напрямок  
розпилювання суспен-  
зії паралельний рухові  
таблеток, досягається  
рівномірне нанесення  
оболонки.

Таблетки можна та-  
кож покривати оболон-  
кою зануренням почер-  
гово, то одним, то ін-  
шим боком у розчин  
плівкоутворювальної  
речовини. Таблетки

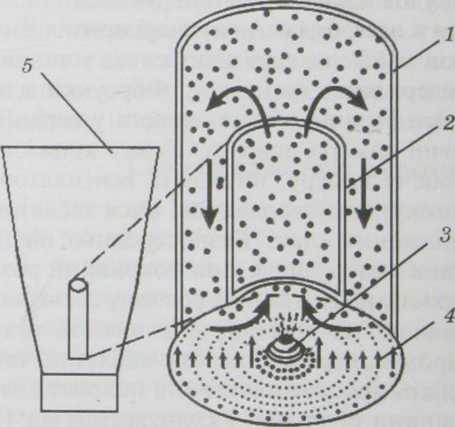


Рис. 3.12. Схема продуктового резервуара  
установки типу «Вурстер»:

1 — продуктовий резервуар; 2— циліндричне від-  
ділення; 3— форсунка; 4 — перфорована пласти-  
на; 5—розширена частина резервуара

— 122 —

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

фіксуються за допомогою вакууму на металевому перфорова-  
ному листі спеціальної машини фірми «Артур Колтон». Такий  
спосіб доволі складний і придатний лише для нанесення на  
таблетки в’язких, але не дуже клейких розчинів. Саме через  
недостатню продуктивність застосовують його рідко.

1. Пресовані покриття

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

На першому роторі звичайним способом пресуються таблет-  
ки-ядра, двоопуклої форми, які за допомогою спеціального транс-  
портуючого пристрою передаються на другий ротор, де й відбу-  
вається нанесення покриття. Схема нанесення покриття пресу-  
ванням виглядає так. Спочатку гніздо матриці заповнюють  
порцією грануляту, необхідного для утворення нижньої частини  
(половини) покриття, потім на гранулят по спеціальних напрям-  
них з першого ротора подається таблетка-ядро, на яку нано-  
ситься покриття. Зафіксувавши таблетку точно по центру гнізда  
матриці, нижній пуансон трохи опускається, після чого опуска-  
ється верхній пуансон, який легко впресовує таблетку-ядро  
в порцію грануляту, шо знаходиться під нею, і створює над таб-  
леткою простір для заповнення другою порцією грануляту. За  
подачею цієї порції завершується формування покриття — одно-  
часно верхнім і нижнім пуансонами. На останній стадії здійс-  
нюється виштовхування таблетки, покритої оболонкою.

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

Однак головною перевагою цього методу є відмова від роз-  
чинників. Тому пресовані покриття раціонально застосовувати

— 123 —

*ГЛАВА З*

для гігроскопічних і чутливих до дії вологи таблеток (антибіо-  
тиків).

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

* 1. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК

Однією з основних умов промислового виробництва табле-  
ток є відповідність готової продукції вимогам чинної НД.

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

Визначення якості таблеток починається з оцінки їх зовніш-  
нього вигляду (органолептичних властивостей). Переглядають  
20 таблеток, визначають їх форму, геометричний вигляд поверх-  
ні, а також колір, наявність розділової риски, знаків або напи-  
сів, і роблять висновок про дефекти поверхні або їх відсут-  
ність. Визначають за допомогою штангенциркуля або автома-  
тичного приладу (з представленням результатів на цифровому  
дисплеї) лінійні розміри таблетки (діаметр, висоту), відношен-  
ня товщини до діаметра і тип таблетки.

Таблетки повинні мати круглу або іншу форму з плоскими  
або двоопуклими поверхнями, цілими краями, поверхня має  
бути гладкою і однорідною, колір — рівномірним, якщо в окре-  
мій НД немає інших указівок.

— 124 —

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

При цьому на таблетках не повинно бути таких дефектів  
розміру, кольору, покриття, шрифту напису, розділового рис-  
ки: виступи (поверхня у виступах, прилиплих частинках поро-  
шку); заглибини (лунки, викришені частини таблеток); бруд,  
пил або металеві включення на таблетках; мармуровість (нерів-  
номірний колір, плямистість, локальна чи місцева зміна ко-  
льору); відколи (відшарування або відколи таблетки, зменшен-  
ня товщини); злипання (злипання двох таблеток разом або їх  
з’єднання зруйнованими поверхнями); кришіння; деформація  
(порушення округлості форми); подряпини на поверхні табле-  
ток; дефект покриття (поверхня покриття нерівномірна, різної  
товщини, зміщена відносно ядра).

* 1. ФАСУВАННЯ, ПАКУВАННЯ І УМОВИ  
     ЗБЕРІГАННЯ ТАБЛЕТОК

У виробництві таблеток використовують такі види пако-  
вання, як скляні флакони, закупорені нагвинчуваними криш-  
ками з контролем першого розкриття, пластмасові контейнери  
з поліетилену, поліпропілену, полівінілхлориду (ПВХ), полі-  
етилентерефталату, кополімерів етилену і вінілацетату, закупо-  
рені нагвинчуваними або натягуваними кришками з контро-  
лем першого розкриття, металеві банки, пенали, плівкові кон-  
турні паковання, які отримують на основі комбінованих  
матеріалів методом термозварювання: безкоміркове (стрипове)  
і коміркове (блістерне).

Контурне коміркове паковання набуло найбільшого поширен-  
ня, оскільки воно зручне при прийманні лікарського засобу,  
гігієнічне, підвищує збереженість таблеток у процесі транспор-  
тування і зберігання, має привабливий вигляд. Для пакування  
таблеток у блістерне паковання слугують лінії фірм «Ульманн»,  
«Роберт Бош» (Німеччина), «ІМА», «Marchesini Group» (Італія)  
та інші, шо складаються з автомата пакування в блістери, карто-  
нажного автомата і автомата групового пакування.

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

Умови зберігання дуже впливають на стабільність Л Р у таб-  
летках і на фізико-хімічні показники останніх (міцність, роз-

— 125 —

*ГЛАВА З*

падання). При зберіганні в надмірно сухому повітрі таблетки  
втрачають вологу, шо є однією з основних причин їх цемента-  
ції і, як наслідок,— майже повної втрати здатності розпадати-  
ся. В умовах підвищеної вологості повітря зазвичай зменшу-  
ється міцність таблеток, час розпадання при цьому може як  
збільшуватися, так і зменшуватися. Негативно позначаються  
на якості таблеток також підвищення температури навколиш-  
нього середовиша і дія прямих сонячних променів. Тому таб-  
летки зберігають при кімнатній температурі в сухому, захище-  
ному від світла місці.

ЗЛО. ГРАНУЛИ. ПЕЛЕТИ. ДРАЖЕ

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

Гранули містять лікарські (окрім сильнодіючих) і допоміж-  
ні речовини. Як допоміжні речовини використовують сахаро-  
зу, лактози моногідрат, натрій гідрокарбонат, кислоту лимон-  
ну безводну, кислоту винну, кальцій дифосфат двозамішений,  
крохмаль, декстрин, мальтодекстрин, глюкозу, кетомакро-  
гол 1000, тальк, сироп цукровий, спирт, воду, харчові барвни-  
ки, ароматизатори, коригенти смаку, консерванти тощо. Гра-  
нули бувають «шипучі», покриті оболонкою, кишково-розчинні або  
з модифікованим вивільненням.

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

Виробництво гранул здійснюється так само, як і виробни-  
цтво грануляту для таблеток,— сухим, вологим способами, гра-  
нуляцією у високошвидкісному змішувачі-грануляторі і струк-  
турною грануляцією.

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

— 126 —

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

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

Гранули випускають в однодозових пакетах з багатошарово-  
го матеріалу, шо складається із паперу і фольги, покритої з двох  
сторін поліетиленом, у пакетах із ламінованого паперу («саше»),  
багатодозових полімерних контейнерах або скляних флаконах  
з мірною ложкою в пачках. Зберігають гранули в пакованні в су-  
хому, і якщо необхідно, захищеному від світла місці.

Пелети (англ. pellet — кулька,) — це маленькі, сипкі, сферич-  
ні частинки, що складаються з порошків лікарських і допоміж-  
них речовин, які на відміну від гранул мають гладку поверх-  
ню і вищу стабільну плинність. Пелети пресують у мультипар-  
тикулярні таблетки або дозують у капсули, причому такі сфе-  
ричні частинки розширюють можливості щодо створення пе-  
роральних ЛФ. Пелети можуть містити необхідну дозу однієї  
ЛР, можуть бути покриті оболонкою і змішані в лікарській формі  
для доставки несумісних АФІ з одночасним вивільненням або  
з різним часом вивільнення в одній або різних ділянках ШКТ.  
Крім того, пелети, спресовані в таблетки або дозовані в капсу-  
ли, прийняті перорально, добре розподіляються в ШКТ, збіль-  
шуючи всмоктування препарату і знижуючи місцеве подраз-  
нення слизової оболонки деякими подразнювальними ЛР.

Найпоширеніші способи одержання пелет — це нашарову-  
вання порошку, нашаровування речовин розпиленням їх роз-  
чину або суспензії та екструзія-сферонізація. Існують інші спо-  
соби одержання пелет, які не набули поширення або перебу-  
вають у стадії розроблення. Це сферична агломерація (або  
кулеутворення), розпилювальне висушування (або твердіння),  
кріопелетизаиія та сферонізація плавленням.

Спосіб нашаровування порошку полягає в нанесенні послі-  
довних шарів сухого порошку ЛР з наповнювачами або без них  
за допомогою зв’язувальної рідини на попередньо сформовані  
ядра сферичної форми (найчастіше цукрову крупку). Для одер-

127 —

*ГЛАВА З*

жання пелет у такий спосіб використовують дражувальний ко-  
тел і відцентровий гранулятор з псевдозрідженим шаром.

Пелети найбільш правильної сферичної форми одержують  
у відцентровому або роторному грануляторі із псевдозрідже-  
ним шаром (рис. 3.13). У грануляторі є обертовий диск, на який  
подаються ядра. У щілину між краєм диска і стінками апарата  
знизу надходить повітря. У процесі нашаровування за рахунок

відцентрової сили, си-  
ли тяжіння і псевдозрі-  
джувального повітря  
в продуктовому резер-  
вуарі виходить спіраль-  
ний, петлеподібний рух  
ядер. Обертовий диск  
створює відцентрову  
силу, яка виштовхує яд-  
ра з шару до вертикаль-  
ної стінки продуктово-  
го резервуару. Псевдо-  
зріджувальне повітря  
підхоплює ядра і несе їх  
вгору біля стінки про-  
дуктового контейнера,  
поки під дією сили тя-  
жіння вони не впадуть  
униз, до центру диска.

Потім цикл повторюється, викликаючи повне перемішування  
частинок. У рухомий шар ядер по дотичній подається струмінь  
порошку і розпилюється зв'язувальна рідина. Відбувається на-  
кочення порошку на ядра.

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

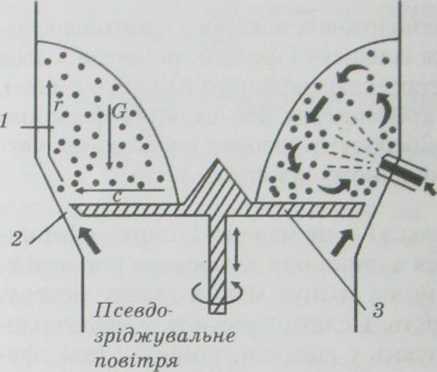


Рис. 3.13. Схема роторного гранулятора фір-  
ми «Глатт» типу СРСв і процесу одержання  
пелет:

/—шар пелет: 2— шілина; і—обертовий диск;  
4 — форсунка

**— 128 —**

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

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

Для одержання пелет з високим вмістом ЛР і пелет з про-  
лонгованим вивільненням без подальшого покривання оболон-  
кою (матричного типу) можна застосовувати екструзію-сферо-  
нізацію. Це багатокроковий процес, що включає сухе змішу-  
вання лікарських і допоміжний речовин у змішувачах,  
зволоження суміші, екструзію (або продавлювання вологої пла-  
стичної маси через отвори гранулятора), сферонізацію, вису-  
шування і калібрування (просіювання). Сферонізапія полягає  
в тому, шо видавлені довгасті гранули піддаються обкачуванню  
до сферичної форми у сферонізері (марумеризері, пелетайзері),  
що складається з нерухомого вертикального циліндра і оберто-  
вого всередині нього, біля основи, рифленого диска, поверхня  
якого вкрита квадратними поглибленнями. Гранули, що пода-  
ються у сферонізер, вермішелеподібні, швидко ламаються на  
короткі циліндри при контакті із стираючим обертовим диском  
та зіткненні зі стінкою продуктової камери і за 2— 15 хв набува-  
ють кулястої форми. Щоб не допустити проникнення пилу між  
диском і стінками апарата, зазор ущільнюється за допомогою  
потоку повітря, шо підтримує також круговий рух гранул. Отри-  
мані пелети мають велику залишкову вологість і тому проходять  
операцію сушіння в камерних сушарках або в сушарках із псев-  
дозрідженим шаром.

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

— 129 —

*ГЛАВА З*

Розпилювальне сушіння і розпилювальне твердіння включа-  
ють розпилювання гарячих розчинів, суспензій або розплавле-  
них речовин для одержання пелет. Розмір крапельок у цих про-  
цесах дуже малий. Це збільшує швидкість випаровування або  
твердіння, і пелети виходять дуже дрібні. Під час розпзиюваль-  
ного сушіння лікарські препарати у вигляді розчину або суспен-  
зії розпилюють з допоміжними речовинами або без них у гаря-  
чий потік повітря і в результаті отримують сухі і правильні  
сферичні частинки. Зазвичай пелети, отримані розпилюваль-  
ним сушінням, мають пористу структуру.

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

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

Сферонізація плавленням — процес, в якому лікарські й до-  
поміжні речовини переводять у розплавлений або напівроз-  
плавлений стан і формують у тверді пелети з використанням  
спеціального обладнання. Лікарські речовини спочатку змішу-  
ють з полімерами та воском і продавлюють крізь перфоровані  
пластини грануляторів за певної температури, при якій один  
або кілька компонентів складу плавляться. Екструдат розріза-  
ють на однорідні циліндрові гранули за допомогою різака. Гра-  
нули перетворюють на рівномірні за розміром кульки у сферо-  
нізері з підігріванням.

Драже (О^ае) — тверда дозована форма для внутрішнього  
застосування, одержана багатократним нашаровуванням (дра-  
жуванням) лікарських і допоміжних речовин на цукрові грану-  
ли (крупку).

У вигляді драже можна випускати АФ1, шо важко таблету-  
ються. Драже дозволяє приховати неприємний смак ЛР, змен-  
шити їх подразливу дію, зберегти від дії зовнішніх чинників.  
Проте в цій лікарській формі важко забезпечити точність дозу-

**— 130 —**

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

вання, розпадання в необхідні терміни, швидке вивільнення  
ЛР. Драже не рекомендується призначати дітям.

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

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

Для виробництва драже як допоміжні речовини використо-  
вують сахарозу, лактози моногідрат, сироп глюкози, крохмаль,  
кальцій карбонат, магній карбонат основний, ЕЦ, ацетилце-  
люлозу, №-КМЦ, жири гідрогенізовані, кислоту стеаринову,  
магній стеарат, желатин білий, повідон, гуміарабік, харчові  
барвники і лаки. Тальку має бути не більше 3 %, кислоти сте-  
аринової — 1%. Для захисту ДР від дії шлункового соку драже  
покривають кишково-розчинною оболонкою.

Контроль якості драже проводять згідно НД. Зовнішній  
вигляд оцінюють, оглядаючи неозброєним оком 20 драже. Ко-  
ливання маси окремих драже не повинні перевищувати 10%  
від середньої маси. Драже мають розпадатися не більше ніж за  
ЗОхв, якшо немає інших указівок.

**— 131**

*ГЛАВА З*

Драже випускаються в блістерах, скляних флаконах з на-  
гвинчуваними кришками або пластмасових контейнерах з на-  
тягуваними кришками, шо оберігають їх віл дії зовнішнього  
середовища і забезпечують стабільність протягом встановлено-  
го терміну придатності.

3.11. ШЛЯХИ ВДОСКОНАЛЕННЯ  
ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Винайдення технологічних прийомів і нових допоміжних  
речовин значно розширило можливості таблетування і відкри-  
ло шляхи для вдосконалення ТЛФ і створення нових препара-  
тів пролонгованої дії.

ЛФ з пролонгованою дією (синоніми — пролонговані ЛЗ,  
ЛФ з пролонгованим вивільненням) забезпечують терапевтич-  
ну концентрацію ЛР в організмі протягом тривалого періоду  
часу за рахунок вивільнення АФІ поволі і рівномірно або кіль-  
кома порціями.

Основними перевагами цих ЛФ є:

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

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

До пролонгованих ЛФ висуваються такі вимоги:

* концентрація АФІ при вивільненні з препарату не по-  
  винна піддаватися значним коливанням і повинна бути в орга-  
  нізмі оптимальною протягом певного періоду часу;

**— 132 —**

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

* допоміжні речовини, уведені в ЛФ, мають повністю ви-  
  водитися з організму або інактивуватися;
* способи пролонгації мають бути простими і доступними  
  у виконанні і не повинні негативно впливати на організм.

Пролонгації дії ЛЗ можна досягти використанням різних  
способів:

* фізіологічного, який забезпечує зміну швидкості всмок-  
  тування або виведення речовини з організму;
* хімічних, направлених на зміну хімічної структури ЛР  
  шляхом комплексоутворення, полімеризації, іммобілізації або  
  створення труднорозчинних солей і проліків. Термін «проліки»  
  означає хімічну модифікацію субстанції, яка в організмі підда-  
  ється дії (частіше ферментації) і вивільняється у вигляді немо-  
  дифікованої форми.
* технологічних, здійснюваних за рахунок підбору ЛФ, до-  
  поміжних речовин або носія з певними властивостями, нане-  
  сення полімерної оболонки, отримання резервуарних або мат-  
  ричних систем та ін.

Численною групою пролонгованих препаратів є ТЛФ. до  
яких належать:

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

Таблетки (капсули, гранули тощо) з покриттям. Вивільнення

АФІ з таблеток, гранул, капсул пролонгують покриттям їх по-  
лімерною оболонкою. Використовуючи для покриття полімер-  
ні речовини і пластифікатор, можна так підібрати їх кількість,  
шоб здійснити запрограмовану швидкість вивільнення ЛР. Для  
цього використовують акрилові смоли разом з нітроцелюло-  
зою, полісилоксан, сополімер вінільного мономера і монокар-  
бонової або дикарбонової кислот, що полімеризуються, вініл-  
піролідон, вінілацетат; КМЦ з карбоксиметилкрохмалем; по-  
лівінілацетат і ЕЦ і т. ін.

Для регулювання швидкості вивільнення АФІ можна ство-  
рювати нерозчинні оболонки з певним розміром і кількістю  
мікропор, через які здійснюється дифузія ЛР. Використання  
кишково-розчинного покриття певною мірою також пролон-

**— 133 —**

*ГЛАВА З*

гує дію ТЛФ. Останніми роками з’явилися препарати, шо ма-  
ють одночасно декілька типів оболонок, нанесених послідовно  
і що забезпечують бінарний ефект. Існують ТЛФ пролонгова-  
ної дії, до складу оболонки яких вводять ЛР, що забезпечують  
швидку (у разі однойменного АФІ) або диференційовану дію  
(у разі іншого АФІ, ніж в ядрі).

Шаруваті (багатошарові) таблетки і драже. У цих препаратах  
шари ЛР чергуються з шарами допоміжних речовин, які пере-  
шкоджають вивільненню ЛР до свого руйнування під дією різ-  
них чинників ШКТ (pH, ферментів, температури тощо). Бага-  
тошарові таблетки і драже дають можливість поєднувати АФІ,  
несумісні за фізико-хімічними властивостями, пролонгувати дію  
ЛР і регулювати послідовність всмоктування їх у певні проміж-  
ки часу. Якщо в шарах таблетки знаходяться різні ЛР, то їх дія  
виявляється диференційовано, у порядку розчинення шарів.  
Розрізняють двошарові і тришарові таблетки. У багатошарових  
таблетках типу «рапід-ретард» спочатку вивільняється доза ре-  
човини з одного шару, а потім (наприклад, через 3 год) почи-  
нає діяти доза тієї ж ЛР, поміщена в другому шарі таблетки,  
шо містить пролонгатори.

Різновидом шаруватих форм пролонгованої дії є мульти-  
партикулярні таблетки, які пресують з частинок (пелет, гра-  
нул, мікрокапсул) Л Р, шо мають полімерні покриття різної тов-  
щини для пролонгованого вивільнення активного компоненту.  
Покриття гранул, з яких пресуються таблетки, можуть розріз-  
нятися не своєю товщиною, а ступенем руйнування під дією  
різних чинників ШКТ.

Просвердлені таблетки і драже. Так звані «просвердлені» таб-  
летки і драже пролонгованої дії формуються з однією або дво-  
ма порожнинами на їх поверхні і містять розчинний у воді  
інгредієнт. «Просвердлення» отворів у таблетках створює додат-  
кову поверхню розділу між таблеткою і середовищем. Це обу-  
мовлює постійну швидкість вивільнення речовини, оскільки  
при поступовому розчиненні ЛР швидкість вивільнення зни-  
жується пропорційно зменшенню площі поверхні. Збільшення  
ж отворів протягом розчинення таблетки компенсує зменшен-  
ня площі таблетки і підтримує швидкість вивільнення ЛР по-  
стійною. На таблетку може наноситися покриття з речовини,  
яка не розчиняється у воді, але пропускає її.

**— 134 —**

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

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

Таблетки з іонітами. Подовження дії ЛР можливе шляхом  
збільшення молекули ЛР осадженням її на іонообмінній смолі.  
Речовини, пов’язані з іонообмінною смолою, стають нероз-  
чинними; а вивільнення АФІ в травному тракті грунтується  
винятково на обміні іонів. Швидкість вивільнення ЛР зміню-  
ється залежно від ступеня подрібненості іоніту (найчастіше  
використовують зерна розміром 300—400 мкм), а також від кіль-  
кості розгалужених його ланцюгів. Речовини, що дають кислу  
реакцію (аніонну), наприклад похідні барбітурової кислоти зв'я-  
зуються з аніонітами, а в таблетках з алкалоїдами (ефедрин,  
атропін, резерпін та ін.) використовуються катіони (речовини  
з лужною реакцією). Таблетки з іонітами підтримують високий  
рівень ЛР у крові протягом 12 год.

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

Швидкорозчинні (ородисперсні) таблетки. Швидкорозчинні,  
або швидкорозпадні (ородисперсні) таблетки характеризують-  
ся вивільненням ЛР у ротовій порожнині протягом 3—60 с.  
Таблетки цього типу розроблені для дітей і літніх людей, у яких  
виникають труднощі під час проковтування таблеток. Смак ді-  
ючих речовин коригується підсолоджувачем або мікро- і нано-  
капсулюванням. До переваг швидкорозчинних таблеток відно-

**— 135 —**

*ГЛАВА З*

сять зручність приймання порівняно з рідкими пероральними  
лікарськими формами, і їх не обов’язково запивати водою на  
відміну від звичайних таблеток. До недоліків слід віднести труд-  
нощі при виробництві і проблему стабільності готової продук-  
ції (через гігроскопічність сировини), а також необхідність мас-  
кування смаку. Нині існують різні технології одержання таких  
таблеток із застосуванням легкорозчинних у воді допоміжних  
речовин.

3.12. КОНДИТЕРСЬКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Кондитерські ЛФ (від лат. conditio — додати запах, смак, со-  
лодкість; приправляти) — це тверді ЛФ з великим вмістом цук-  
ру або його замінників, призначені найчастіше для орального  
(смоктання у ротовій порожнині), а також перорального шля-  
ху введення. Назва цієї групи ЛФ умовна і не є фармацевтич-  
ним терміном.

Переваги даних ЛФ: можливість об’єднання кількох АФІ  
в одній ЛФ, маскування неприємного запаху, смаку, пролон-  
гація дії ЛВ, регулювання значення pH ротової порожнини.

Кондитерські ЛФ класифікуються за технологічною озна-  
кою на: карамель, льодяники, пастилки, гумки жувальні медич-  
ні, плитки.

Карамель — тверда дозована ЛФ, шо одержується формуван-  
ням карамельної маси з увареного цукрового розчину з патокою  
або інвертним сиропом з додаванням лікарських і допоміжних  
речовин, смакових компонентів, ароматизаторів і барвників.  
Карамель призначена для перорального використання і для за-  
стосування в ротовій порожнині (розсмоктування) при лікуван-  
ні захворювань порожнини рота, горла або травного тракту.

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

Технологічний процес приготування карамелі складається  
з таких стадій: приготування інвертного сиропу; одержання ка-  
рамельної маси; охолодження і обробка карамельної маси; приго-  
тування карамельної начинки; формування карамелі; охолоджен-  
ня карамелі; обробка поверхні карамелі (глянсування); фасування  
і пакування.

**— 136 —**

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

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

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

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

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

Формовані льодяники (прозорі карамелі) готують з льодяни-  
кової карамельної маси, що одержується уварюванням цукро-  
вого сиропу з кукурудзяною,, крохмальною патокою або інверт-  
ним сиропом до вмісту вологи 1—3 %, подібно до виготовлен-  
ня карамелі. На відміну від карамелі льодяники виготовляють  
із суцільної льодяникової маси, в якій рівномірно розподілені  
ЛР. Льодяники відрізняються напівпрозорістю, а карамель зде-  
більшого має начинку. Процес виробництва льодяників прос-  
тіший.

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

Технологічний процес виготовлення формованих льодяни-  
ків має такі стадії: приготування карамельного сиропу; приготу-  
вання льодяникової маси; охолодження і обробка льодяникової маси;

**— 137 —**

*ГЛАВА З*

формування льодяників; охолодження льодяників; глянсування;  
фасування і пакування.

Одержані льодяники зберігають у приміщенні з контрольо-  
ваною атмосферою при температурі 15—20 °С і відносною во-  
логістю 25—35 % до одержання дозволу відділу контролю якос-  
ті на фасування і пакування.

Останнім часом зростає випуск льодяників дія хворих на  
цукровий діабет, які не містять цукру. Замість цукру виробни-  
ки використовують сорбіт, ксиліт, маніт, низькокалорійний  
вуглевод нового покоління «Ізомальт» від компанії ‘tBENEO-  
РаІаПпії” (Німеччина), який одержують з бурякового цукру.

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

У виробництві пресованих льодяників застосовують як пряме  
пресування, так і вологу або суху грануляція. Проте переваж-  
ним методом є волога грануляція з використанням пролонгую-  
чих зв’язувальних речовин і без додавання розпушувачів, оскіль-  
ки льодяники мають не розпадатися, а поволі розчинятися.

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

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

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

**— 138 —**

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

Пастилки (лат. pastillae; англ, pastille) — тверда ЛФ, яку одер-  
жують шляхом формування пластичної суміші ЛР з основою,  
що містить допоміжні гелеутворювачі (желатин з гліцерином,  
гуміарабік із сахарозою та інші), призначена для застосування  
на слизові оболонки рота і глотки, рідше —для прийому все-  
редину. Завдяки пластичності їх можна розжовувати. Пастил-  
ками іноді називають деякі формовані льодяники. Пастилки  
часто містять ароматизуючі та смакові добавки, бувають по-  
криті цукровою глазур’ю. Існують пастилки з цукром або його  
замінником. До складу пастилок включають (як і до карамелі)  
переважно антисептичні засоби, а також вітаміни або відхар-  
кувальні засоби.

Розрізняють пастилки для розсмоктування і пастилки жу-  
вальні.

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

Технологія гумі-пастилок полягає в розчиненні водорозчин-  
них природних і синтетичних полімерів (наприклад, гуміарабі-  
ку, желатину) у воді з утворенням висококонцентрованих гелів  
або розчинів з великою в'язкістю. У реактор з розчином гідро-  
колоїду додають коригенти, барвники та інші добавки і пере-  
мішують. В одержаному розчині емульгують або суспендують  
ЛР, за допомогою мішалки з частотою обертання 120 об/с упро-  
довж 5—10 хв. Далі масу виливають у спеціальні «обпудрюваль-  
ні» форми, які виготовлені шляхом витискування отворів на  
підготовленій поверхні з цукрової пудри за допомогою штам-  
пувального пристрою. Після затвердіння маса не з’єднується  
з цукровою пудрою. Потім пастилки висушують при темпера-  
турі 30—40 °С протягом 3—4 діб до залишкової вологості 10 %,  
очищають від пудри і фасують у паковання з цефлену тощо.

Контроль якості гумі-пастилок проводять за такими показ-  
никами: опис; ідентифікація діючої речовини', розчинність', одно-  
рідність вмісту в одній пастилці', кількісний вміст діючої речови-  
ни; мікробіологічна чистота.

— 139 —

*ГЛАВА З*

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

До переваг цієї лікарської форми належить: зручність засто-  
сування, відсутність необхідності запивати водою; можливість  
пролонгованого вивільнення ЛР; використання для системної  
доставки ЛЗ, які руйнуються в ШКТ і печінці (добре розчинні  
у воді та ліпідах діючі речовини всмоктуються слизовою обо-  
лонкою рота і безпосередньо надходять у кров); надходження  
ЛР до ШКТ у розчиненому або суспендованому вигляді в сли-  
ні, тобто в біодоступній формі.

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

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

Позбавлені смаку натуральні й синтетичні еластомери за-  
безпечують еластичність і когезію гумкам. Частіше використо-  
вуються синтетичні еластомери — такі як поліізобутилен і бу-  
тилкаучук. Як пластифікатори придатні смоли, що додають від-  
повідну пластичність еластичній гумовій основі, слугують також  
жувальними і зв’язувальними речовинами для еластомерів  
і наповнювачів. Вони знижують прилипання гумки до зубів  
і розділення її на шматочки в процесі жування. Використову-  
ються натуральні смоли, що мають слабкий смак і добру ста-  
більність (наприклад, естери гліцеринові зі смоли сосни), і син-  
тетичні (низькомолекулярний полі вінілацетат марки А). Для  
пом'якшення суміші, надання їй необхідної жувальної консис-  
тенції та певного відчуття в роті використовують емульгатори  
і жири, такі як моногліцериди, дигліцериди і частково гідроге-  
нізовані рослинні та тваринні жири. Емульгатори також спри-  
яють надходженню слини в жувальну гумку в процесі жування.

**— 140 —**

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

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

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

Процес виробництва починається з розм’якшення еласто-  
мерів при температурі 50—60 °С у змішувачі з лопатями, що  
повільно обертаються. Потім додають підсолоджувані і сироп.  
Сироп підтримує певну вологість основи і сприяє рівномірно-  
му розподілу цукру в ній. Після цього вводять пластифікатори,  
пом’якшувачі, ароматизатори, антиоксиданти і лікарську ре-  
човину. Тепла маса зі змішувача подається на охолоджуваль-  
ний стрічковий транспортер, що повільно рухається і обдува-  
ється холодним повітрям. Далі гумова суміш надходить до спе-  
ціальної установки, де продавлюється в отвір і перемішається  
до ряду роликів, які прокатують масу з нанесенням захисного  
шару. Стрічку гумки розрізають на рівні частини, передають  
транспортером у приміщення з контрольованою температурою  
і вологістю для збереження стабільності продукції. Витримана  
протягом кількох днів гумка готова до покривання оболонкою.  
Якщо ЛР може руйнуватися в гумовій основі, то її вводять  
у процесі покривання.

У виробництві жувальних гумок застосовують також грану-  
ляцію і пресування. Фірмою «БРІ фарма» (США) випускається  
призначена для прямого пресування гумова основа у вигляді  
порошку без запаху «Фармагум», до складу якої входять поліо-  
ли та цукор.

Для дослідження розчинення і вивільнення ЛР з гумок (ДФУ,  
п. 2.9.25) застосовують прилад, який складається з жувальної  
камери, в яку заходить два поршні — вертикальний, шо здійс-  
нює зворотно-поступальний рух вгору і вниз, та два горизон-

— 141

*ГЛАВА З*

тальні поршні з круглими ущільнювачами, що здійснюють зво-  
ротно-поступальний і обертальний рух. У жувальну камеру  
поміщають 20 мл фосфатного буферного розчину з рН = 6,0,  
середовище розчинення нагрівають до 37±0,5 °С, встановлю-  
ють частоту руху поршнів — 60 циклів штучного жування за  
хвилину. Потім туди поміщають заздалегідь зважену жувальну  
гумку і вмикають прилад. Пуансони забезпечують імітацію  
жування гумки. Через певний час прилад вимикають і відбира-  
ють пробу рідини для визначення кількості розчинених ДР.  
Послідовно проводять визначення для шести зразків гумок.

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

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

ГЛАВА 4

Мікрокапсули

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
   МІКРОКАПСУЛ

Мікрокапсулювання — це технологічний процес нанесення  
на мікроскопічні тверді, рідкі або газоподібні речовини тонкої  
оболонки, яка забезпечує ізоляцію їх від зовнішнього середо-  
вища. ';

Мікрокапсули мають вигляд окремих частинок або агломе-  
ратів розміром від 1 до 5000 мкм. У медичній практиці найча-  
стіше вживаються мікрокапсули розміром від 100 до 500 мкм.  
Технологія утворення оболонок останнім часом настільки удо-  
сконалена, що дозволяє наносити покриття на частинки роз-  
міром менше 1 мкм. Такі частинки з оболонкою називають  
нанокапсулами, а процес її утворення — нанокапсулюванням.

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

У фармацевтичній промисловості мікрокапсулювання на-  
було широкого застосування. З його допомогою стабілізують  
нестійкі препарати (вітаміни, антибіотики, вакцини, сироват-  
ки, ферменти), маскують неприємний смак лікарських речо-  
вин (олії рицинової, жиру риб’ячого, екстракту алое, кофеїну,  
хлорамфеніколу, бензедрину), перетворюють рідини в сипкі  
продукти, регулюють швидкість вивільнення або забезпечують  
вивільнення БАР у потрібній ділянці ШКТ, ізолюють несуміс-  
ні речовини, поліпшують сипкість, створюють нові типи про-  
дуктів діагностичного призначення.

Більшість фармацевтичних препаратів одержують у мікро-  
капсульованому вигляді для збільшення тривалості терапевтич-  
ної дії при пероральному введенні в організм з одночасним  
зниженням максимального рівня концентрації препарату в ор-  
ганізмі. Цим способом досягається скорочення (принаймні,  
удвічі) кількості приймань препарату і ліквідація подразливої

— 143 —

*ГЛАВА 4*

дії на тканини органів. Гастролабільні препарати помішають  
в оболонки, стійкі в кислих середовищах, які руйнуються  
в слабколужних і нейтральних середовищах кишечнику. Важ-  
лива сфера застосування мікрокапсулювання у фармації — по-  
єднання в одній дозі ЛР, несумісних при змішуванні у вільно-  
му стані. Мікрокапсульовані препарати краще зберігати і зруч-  
ніше дозувати. Як носії мікрокапсули використовують при  
створенні терапевтичних систем доставки ЛР.

1. БУДОВА МІКРОКАПСУЛ

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

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

Товщина оболонки коливається від 0,1 до 200 мкм і може  
бути одношаровою або багатошаровою, еластичною або жор-  
сткою, з різною стійкістю до дії води, органічних розчинників  
тощо. Товщина стінок мікрокапсул зменшується зі збільшен-  
ням кількості інкапсульованої речовини або зменшенням роз-  
міру самих мікрокапсул.

Оболонки мікрокапсул повинні добре прилипати до інкап-  
сульованої речовини, забезпечуючи герметичність, еластичність,  
певну проникність, міцність і стабільність при зберіганні. Для  
отримання оболонок мікрокапсул використовують велику кіль-  
кість натуральних і синтетичних сполук, які утворюють плівку.  
Більшість плівкоутворюючих речовин є інертними у звичай-  
них умовах і дозволеними до медичного застосування. Типо-  
вими матеріалами оболонок є органічні полімери: білки (жела-  
тини, альбумін), полісахариди (декстрани і камеді), воски, пара-

**— 144 —**

Мікрокапсули

фін, похідні целюлози (метил-, етил-, ацетил-, ацетилфталіл-,  
нітро- і карбоксіетилзаміщені), спирт полівініловий, поліві-  
нілацетат, полівінілхлорид, поліетилен та інші поліолефіни,  
поліакриламід, полісилоксани, полімалеїнати, полісульфіди,  
полікарбонати, поліестери, поліаміди, різні кополімери,  
а також неорганічні матеріали — метали, вуглець, силікати тощо.

За розчинністю матеріали оболонок поділяють на водороз-  
чинні (желатин, гуміарабік, полівінілпіролідон, кислота полі-  
акрилова і т. ін.), водонерозчинні (силікони, латекси, поліпропі-  
лен, поліамід і т. ін.), ентеросолюбільні (зеїн, шелак, спермацет,  
ацетилфталілцелюлоза тощо).

Вибір матеріалу оболонок залежить від призначення, влас-  
тивостей і способу вивільнення ядра, а також від обраного ме-  
тоду мікрокапсулювання.

Ці ж самі чинники визначають і будову мікрокапсул. Основ-  
ні типи мікрокапсул схематично зображено на рис. 4.1.

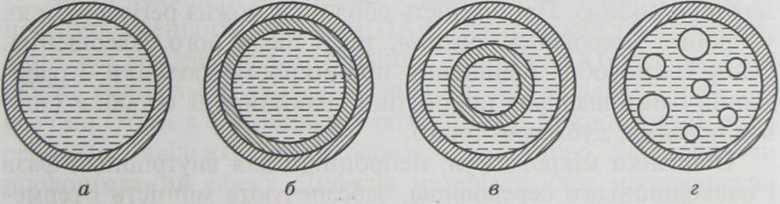


Рис. 4.1. Будова мікрокапсул:

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

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

**— 145 —**

*ГЛАВА 4*

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБОЛОНОК  
   МІКРОКАПСУЛ

Залежно від властивостей і призначення мікрокапсул відо-  
мо три види оболонок.

Оболонка, непроникна для ядра і навколишнього середовища.

Вивільнення ядра відбувається в результаті механічного руйну-  
вання оболонки (розчинення, плавлення, нагрівання, тиску,  
ультразвукової дії, руйнування зсередини парами або газопо-  
дібними речовинами, шо вивільняються при зміні зовнішніх

умов).

Оболонка напівпроникна. Вона непроникна для ядра, але  
проникна для низькомолекулярних речовин, шо містяться в нав-  
колишньому середовищі (вода, шлунковий сік тощо).

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

Оболонки мікрокапсул, непроникні для внутрішньої фази  
і навколишнього середовища, забезпечують міцність і герме-  
тичність ядра. Мікрокапсули з подібною оболонкою викорис-  
товують для ізоляції один від одного компонентів, що можуть  
взаємодіяти, а також для надання рідким і в’язким речовинам,  
летким розчинникам нових технологічних властивостей, на-  
приклад сипкості. Такі мікрокапсули стабільні і зберігають  
механічну міцність до їх використання.

Технологія мікрокапсулювання дозволяє створити оболон-  
ки, непроникні для ядра з матеріалів, розчинних у воді (жела-  
тин), у кислому (етилцелюлоза) або слабколужному (ацетил-  
фталілцелюлоза) середовищі ШКТ. Вміст мікрокапсул вивіль-  
няється в цьому разі після розчинення оболонки у відповідному  
середовищі.

У разі набухання матеріалу оболонки мікрокапсул у зовніш-  
ньому середовищі можлива дифузія низькомолекулярних ре-  
човин через пори оболонки, внаслідок чого всередині мікро-  
капсули підвищується осмотичний тиск, що, у свою чергу.

**— 146 —**

Мікрокапсули

призводить до розриву оболонки і вивільнення ядра. Оболон-  
ка, проникна для речовин, шо реагують із ядром, сприяє їх  
накопиченню всередині капсули за рахунок абсорбції та адсорб-  
ції. Такого виду мікрокапсули можуть бути використані для  
очищення і розділення хімічних речовин. Вони зручні як на-  
повнювачі в хроматографічних колонках. Через свої незначні  
розміри мікрокапсули мають величезну питому поверхню, що  
забезпечує високу ефективність розподілу.

Якщо оболонка проникна для ядра, то при зіткненні із зов-  
нішнім середовищем вивільнення речовини відбувається за  
рахунок дифузії; і швидкість вивільнення обернено пропор-  
ційна товщині стінок мікрокапсули. Крім того, швидкість ви-  
вільнення визначається розміром мікрокапсули, наявністю пор  
в оболонці і розчинністю речовини в зовнішньому середовищі.  
Товщина і пористість оболонки, як правило, задається техно-  
логічними параметрами процесу мікрокапсулювання.

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

Використовуючи декапсулювання шляхом розчинення мік-  
рокапсул, підбирають відповідний матеріал оболонки і домага-  
ються вивільнення ядра в потрібній ділянці ШКТ. Якщо при  
цьому оболонки мають різну товщину, то за рахунок «почерго-  
вого» розчинення може бути досягнута пролонгована дія кап-  
сульованої речовини.

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

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

147 —

*ГЛАВА 4*

1. МЕТОДИ МІКРОКАПСУЛЮВАННЯ

Сучасні методи мікрокапсулювання можна розділити на три  
основні групи:

* фізичні;
* фізико-хімічні;
* хімічні.

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

1. Характеристика фізичних методів

Суть фізичних методів мікрокапсулювання полягає в меха-  
нічному нанесенні оболонки на тверді або рідкі частинки ЛР.  
Вони вигідно відрізняються від інших методів мікрокапсулю-  
вання тим, що в цьому випадку речовина, що капсулюється,  
і розчин або розплав оболонки не контактують до самого мо-  
менту капсулювання. Завдяки цьому, до фізичних методів ви-  
суваються найменші вимоги.

Найпростішим фізичним методом мікрокапсулювання є  
дражування, за якого АФІ у вигляді однорідної твердої фракції  
завантажується в дражувальний котел, що обертається, і з фор-  
сунки покривається розчином плівкоутворювача. Мікрокапсу-  
ли, що утворюються, висихають у струмені нагрітого повітря,  
яке подається в котел. Товщина оболонки мікрокапсули за-  
лежить від концентрації полімеру, швидкості пульверизації  
розчину плівкоутворювача і температури. Мікрокапсули з твер-  
дим ядром, отримані методом дражування, називаються мік-  
родраже.

При одержанні мікрокапсул із твердим ядром і жировою  
оболонкою часто використовують метод суспендування ядер  
у розчині або розплаві жирового компонента (віск, спирт це-  
тиловий, кислота стеаринова, гліцерину моно- і дистеараттощо),  
із наступним розпиленням отриманого розчину або суспензії  
в розпилювальній сушарці за допомогою розпилювальних при-  
строїв (форсунки, диски). При цьому частинки речовини, що

**— 148 —**

Мікрокапсули

капсулюється, покриваються рідкими оболонками, які потім  
тверднуть у результаті випаровування розчинника або охоло-  
дження. Цей метод дозволяє одержувати сухі мікрокапсули  
розміром до 30—50 мкм. Основною перевагою цього методу є  
можливість проведення безперервного процесу мікрокапсулю-  
вання з мінімальною агломерацією мікрокапсул і порівняно  
низькою вартістю їх одержання.

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

Процес розпилювання при низькій температурі вважають зруч-  
ним, але дорогим. Не виключено, що при цьому способі може  
утворитися пориста оболонка — через проникнення кристалів  
льоду. Як плівкоутворювальні речовини використовують нату-  
ральні і синтетичні високомолекулярні, гідрофільні та гідрофоб-  
ні речовини. Широко застосовують смоли рослинного походжен-  
ня (гуміарабік, трагакант тощо), естери целюлози, вуглеводи  
(крохмаль, декстрини, сахарозу), гідролізований желатин. Цим  
методом фірма “North American Phillips Co” виробляє мікрокап-  
сули з вітамінами, антибіотиками, протеїнами. Недоліком мето-  
ду є втрата летких компонентів ЛР, можливе окиснення, несу-  
цільність покриття, яке іноді може досягати 20 %.

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

Один із фізичних методів мікрокапсулювання, який має  
велике значення у фармацевтичній промисловості,— вакуумне  
осадження, або гальванізація. Тут на тверді частинки капсульо-  
ваної речовини наносять оболонку з металічного алюмінію,  
срібла, золота, цинку, кадмію, хрому, нікелю тощо. Процес  
нанесення полягає в перетворенні металу на пару у вакуумній  
камері з наступною його конденсацією на поверхні охолодже-

— 149 —

*ГЛАВА 4*

них твердих частинок капсульованої речовини. Метод дозво-  
ляє одержувати пористі металеві оболонки з термостабільних  
твердих речовин, які витримують високу температуру техноло-  
гічного процесу, розмірами від 10 мкм до 2,5 см.

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

При екструзії (продавлюванні) частинок речовини, шо кап-  
сулюється, через плівку плівкоутворювального матеріалу, від-  
бувається обволікання частинок оболонкою. Мікрокапсулю-  
вання цим способом здійснюють за допомогою спеціальних  
пристроїв для дискретної подачі ядра і формування плівки об-  
волікаючого матеріалу — трубок, обладнаних вібратором або  
клапаном, який періодично відчиняє їх отвір, центрифуг з окре-  
мою подачею матеріалів, шо капсулюються, і тих, які капсулю-  
ють, на перфоровану стінку ротора.

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

1. Фізико-хімічні методи

Фізико-хімічні методи мікрокапсулювання грунтуються на  
фазовому розділенні в системі рідина — рідина і відзначаються  
простотою апаратурного оформлення, високою продуктивніс-  
тю, можливістю помішати в оболонку АФІ в будь-якому агре-  
гатному стані (тверді речовини, рідина, газ). Ці методи дозво-  
ляють одержувати мікрокапсули різних розмірів і з заданими  
властивостями, а також використовувати різноманітний асор-

**— 150 —**

Мікрокапсули

тимент плівкоутворювачів і одержувати плівки з різними фізи-  
ко-хімічними параметрами (товщина, пористість, еластичність,  
розчинність тощо).

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

Процес мікрокапсулювання методами розділення фаз умов-  
но можна поділити на чотири стадії, зображені на рис. 4.2.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 0 © © 0©°2© | 9-а \*©• | О Ой | о0о  о°2° |

а б в г

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

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

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

Один із перших розроблених способів мікрокапсулювання  
базується на явищі коацервації. Явище коацервації (від лат.  
соасеп>аііо — скупчення, об’єднання) полягає у виникненні  
у водному розчині поліелектролітів крапель, збагачених розчи-  
неною полімерною речовиною. Злиття (коалесценція) крапель.

**— 151 —**

*ГЛАВА 4*

що утворюються, спричиняє розділення системи на два рівно-  
важні рідкі шари, з чіткою поверхнею розділу між ними: шар  
з незначним вмістом поліелектроліту і шар з підвищеною його  
концентрацією (його називають коацерватним шаром, або ко-

ацерватом).

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

Як плівкоутворювачі в цьому випадку використовують ви-  
сокомолекулярні колоїдні речовини, здатні дисоціювати у вод-  
ному розчині на іони, тобто поліелектроліти. Макромолекули  
поліелектролітів у водних розчинах мають специфічні, конфір-  
маційні та гідродинамічні властивості, що відрізняють їх від  
звичайних полімерів, які не дисоціюють. Колоїдні властивості  
цих речовин обумовлені наявністю в їх розчинах великих кіне-  
тичних одиниць, величина яких досягає 10-5— 10-7 см.

Вихідна коацерваційна система може містити одну високо-  
молекулярну колоїдну речовину (проста коацервація) або, при-  
наймні, дві (складна коацервація). Просту коацервацію одержу-  
ють додаванням неорганічних солей і зміною температури та  
концентрації системи, а складну — останніми двома чинника-  
ми або зміною рН.

Проста коацервація є результатом видалення водної оболон-  
ки, шо сольватує, з оточення молекули розчиненого поліелек-  
троліту. Складна коацервація спостерігається при взаємодії двох  
і більше полімерів, макромолекули яких несуть протилежні за-  
ряди, та їх взаємної нейтралізації.

При мікрокапсулюванні в середовищі органічних розчин-  
ників використовують розчинні в них полімери, а фазовий поділ  
забезпечують додаванням компонента, шо зменшує розчинність  
матеріалу, який утворює плівку, зміною температури або випа-  
рюванням розчинника.

Для мікрокапсулювання в розплавах речовину, що капсу-  
люють, разом із розплавом полімеру диспергують у рідині, не  
леткій при температурі плавлення матеріалу, що утворює плів-  
ку. Утворення мікрокапсул відбувається за умови змочування  
частинок речовини, що капсулюється, фазою розплаву, нероз-  
чинного в системі, та в результаті затвердіння розплаву при  
зниженні температури.

**— 152 —**

Мікрокапсули

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

Видалення розчинника з оболонок можна досягнути не лише  
випарюванням, але й обробкою іншою рідиною, що змішуєть-  
ся з розчинником, але не розчиняє матеріал, який утворює  
плівку: На цьому принципі базується метод екстракційного за-  
міщення, однак (на відміну від методу утворення нової фази  
шляхом уведення нерозчинника) систему з речовиною, шо кап-  
сулюється, і розчином полімеру в цьому разі вводять у нероз-  
чинник у вигляді попередньо сформованих крапель.

Мікрокапсулювання, побудоване на розділенні фаз, здійс-  
нюють у реакторах з опуклими днищами і обладнаними тихо-  
хідними мішалками з пристроєм для регулювання кількості обер-  
тів. При використанні органічних розчинників процес ведуть  
в атмосфері вуглекислого газу (під тиском). Для відділення мік-  
рокапсул від рідкого середовища використовують центрифуги  
і фільтри (нутч-фільтри, рамні фільтр-преси). Сушіння отри-  
маних мікрокапсул здійснюється на полицевих конвективних  
сушарках або в апаратах із шаром, що віброкипить. Одночасно  
із висушуванням у таких апаратах відбувається сепарація мік-  
рокапсул за розмірами. Іноді сепарацію проводять на подвій-  
них вібраційних ситах періодичної або безперервної дії. Ще  
одним способом висушування мікрокапсул є використання ад-  
сорбентів (силікагель, дубильні кислоти), а також полімериза-  
цією — це одержання шільно зшитих сіток полімерів шляхом  
«вичавлювання» води з оболонки.

1. Хімічні методи

Хімічні методи мікрокапсулювання базуються на утворенні  
захисних покриттів навколо ядра речовини, що капсулюється,  
унаслідок полімеризації або поліконденсації компонентів, шо  
утворюють плівку. Процес відбувається в рідкому середовищі,  
початковою стадією є одержання емульсії або суспензії. Вибір  
розчинника матеріалу оболонки визначається густиною роз-  
чинника, його відношенням до ядра і компонентів оболонки.

**— 153 —**

*ГЛАВА 4*

Матеріал оболонки має адсорбуватись на поверхні диспергова-  
них частинок ядра, інакше полімер і капсульована речовина  
будуть перебувати в дисперсійному середовищі у вигляді окре-  
мих складових. Полімерну оболонку одержують полімериза-  
цією або поліконденсацією мономерів, олігомерів із функціо-  
нальними групами або полімеризацією передполімерів.

Хімічні методи одержання мікрокапсул, засновані на реак-  
ції полімеризації, залежно від матеріалу оболонки проводять  
як у водному середовиші, так і в середовищі органічного роз-  
чинника. Застосовують ці методи для мікрокапсулювання як  
твердих, так і рідких речовин. При капсулюванні твердих час-  
тинок зазвичай попередньо прищеплюють ініціатор полімери-  
зації на поверхню речовини, що капсулюється. При капсулю-  
ванні рідких речовин методом поліконденсації один із моно-  
мерів розчиняють у фазі речовини, що капсулюється. Для  
одержання менш проникних оболонок до складу мономерів  
уводять зшивальні агенти.

Розміри одержуваних мікрокапсул можна змінювати в ши-  
рокому діапазоні — від кількох мікрометрів до кількох мілімет-  
рів, із вмістом капсульованої речовини до 99 %.

Хімічні методи мікрокапсулювання мають просте апаратур-  
не оснащення, вони дешеві і продуктивні. Нині вони знахо-  
дяться на різних стадіях розвитку й удосконалення.

1. СТАНДАРТИЗАЦІЯ МІКРОКАПСУЛ

Якість мікрокапсул оцінюють за визначенням таких пара-  
метрів: опис органолептичних показників; фракційний склад; на-  
сипна щільність; плинність (сипкість); відносна щільність; якіс-  
ний і кількісний вміст БАР; швидкість вивільнення вмісту з мік-  
рокапсул тощо.

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

1. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ,

ОДЕРЖАНІ НА ОСНОВІ МІКРОКАПСУЛ

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

**— 154 —**

Мікрокапсули

сули, ретард-таблетки, брикети, препарати для парентерально-  
го застосування. Ведуться дослідження з використання мікро-  
капсул в ін’єкційних формах, очних краплях, імплантаційних  
таблетках і в терапевтичних системах пролонгованої дії.

На сьогодні розроблені і запропоновані для медичної прак-  
тики мікрокапсульовані вакцини й ферменти, шо не вступа-  
ють у безпосередній контакт із зовнішнім середовищем (шлун-  
ковий сік, кров і т. ін.). Оболонка таких мікрокапсул перешко-  
джає шкідливій дії на білки й формені елементи крові, затримує  
білкові макромолекули. Іммобілізовані мікрокапсулюванням  
ферменти, не спричиняючи імунологічних реакцій в організмі  
хворого, діють на речовини, шо проникають усередину і мо-  
жуть використовуватися для очищення крові від сечовини, для  
лікування деяких злоякісних пухлин, ферментної недостатнос-  
ті і т. ін. Останнім часом виготовляють вакцини, антигени, гор-  
мони, інкапсульовані в оболонки, шо біодеградують. Такі обо-  
лонки не накопичуються в організмі, а здатні розпадатися до  
сполук, які є нормальними метаболітами організму.

Цікавою сферою застосування мікрокапсулювання є діаг-  
ностика захворювань. Зараз, випускають плівки й пасти, шо  
містять мікрокапсули з рідкими кристалами деяких жирних  
кислот і холестеролу, які змінюють колір у мить їхнього пере-  
ходу з кристалічного в рідкокристалічний стан при нагріванні.  
За допомогою таких плівок можна вивчати температурний роз-  
поділ і встановлювати місця запальних процесів, пухлин та ін-  
ших патологій, що супроводжуються інтенсифікацією крово-  
обігу і підвищенням температури.

1. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ТЕХНОЛОГІЇ  
   МІКРОКАПСУЛЮВАННЯ

Нині діапазон галузей практичного використання мікрокап-  
сульованих речовин дуже великий — від медицини до косміч-  
них досліджень. Мікрокапсули використовують при виготов-  
ленні клейових матеріалів, барвників, кормових продуктів, доб-  
рив, косметичних товарів, фотоматеріалів, продуктів побутової  
хімії, магнітних речовин, герметиків для авіабудування, само-  
копіювального паперу тощо.

Мікрокапсулювання відкриває цікаві перспективи викори-  
стання багатьох АФІ у порівнянні з їх застосуванням у вигляді

155 —

*ГЛАВА 4*

звичайних лікарських форм. Так, наприклад нітрогліцерин  
у таблетках широко відомий як спазмолітичний засіб при сте-  
нокардії, головним чином для купірування гострих спазмів ко-  
ронарних судин. Однак для запобігання нападам він малопри-  
датний через короткочасний термін дії. Водночас мікрокапсу-  
льований нітрогліцерин, шо має здатність довгостроково  
вивільнятися в організмі, дуже ефективний при його застосу-  
ванні для попередження нападів стенокардії при хронічній ко-  
ронарній недостатності.

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

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

Цікавим є застосування мікрокапсул із поліуретановою обо-  
лонкою, які містять водні суспензії антидотів: активованого  
вугілля, іонообмінних смол та інших сполук, що характеризу-  
ються здатністю зв’язувати й інактивувати токсичні речовини,  
які утворюються і циркулюють у крові за наявності різних па-  
тологій. Донині практично єдиним засобом боротьби з леталь-  
ними випадками при гострих отруєннях екзогенними отрута-  
ми залишався гемодіаліз за допомогою апаратів типу «штучна  
нирка». Тепер, як результат цілеспрямованих досліджень, роз-  
роблена мініатюрна система очищення крові мікрокапсулами  
завдяки їх великій питомій поверхні. При цьому кров звільня-  
ється також від амоніаку. Подібна система може бути ефектив-  
ною у лікуванні багатьох захворювань нирок.

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

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

**— 156 —**

Мікрокапсули

Мікрокапсули як носії працюють у терапевтичних системах  
із зворотним зв’язком. Основним компонентом такої системи  
є макромолекулярна полімерна мембрана, що регулює віддачу  
і фіксацію лікарської речовини залежно від її вмісту в крові.  
Така саморегуляція здійснюється завдяки тому, що макромо-  
лекули полімеру володіють здатністю змінювати свою конфор-  
мацію залежно від концентрації активного агента в крові.  
У США розроблена подібна система для регулювання вмісту  
інсуліну в крові у діабетиків. Фахівці Ізраїлю розробили під-  
шкірну систему доставки інсуліну, швидкість вивільнення з якої  
регулюється ультразвуковим датчиком, що реагує на рівень  
інсуліну в крові. Система складається з полімерної матриці,  
інсуліну і ферменту, який сприяє перетворенню глюкози на  
кислоту глюкуронову.

Нещодавно створено препарати на основі наночастинок  
з нейротропними і протизапальними засобами, інсуліном, про-  
стагландинами тощо. Вони також перспективні для запро-  
вадження в онкології — при хіміоемболізації, яка дозволяє  
не лише перекрити артерію, що живить пухлину, але й прово-  
дити локальну терапію цитостатиками протягом кількох днів  
або тижнів.

До цієї ж групи належать ліпідні мікросфери з розміром не  
більше 0,2 мкм, які виявилися надзвичайно корисними для  
розчинних у ліпідах ліків. На їх основі розроблено ліпідні емуль-  
сії, які використовують для внутрішньовенного введення  
і парентерального живлення хворих.

Такі перспективи розвитку технології мікрокапсулювання  
дозволяють зробити висновок, що і тепер, і особливо в май-  
бутньому створення нових лікарських форм виходитиме далеко  
за межі фармації, оскільки розробка механічних і електронно-  
механічних екстракорпоральних та імплантантних пристроїв для  
регульованого вивільнення лікарських речовин вимагає залу-  
чення фахівців і підприємств електронної промисловості:  
а дослідження щодо нанокапсул і ліпосомальних форм — учас-  
ті фахівців у галузі клітинної біології та біофізики.

Створення нових технологій мікрокапсулювання лікар-  
ських речовин в умовах вітчизняного виробництва є актуальним  
завданням фармацевтичної науки. Це дозволить випускати якіс-  
ні мікрокапсульовані препарати, які сприятимуть швидкому оду-  
жанню людей з найрізноманітнішими захворюваннями.

**— 157 —**

ГЛАВА 5

Лікарські засоби  
в желатинових капсулах

Капсули (від лат. capsula — коробочка, футляр або оболон-  
ка) — тверді лікарські засоби з твердою або м’якою оболонкою  
різної форми і місткості. Це дозована лікарська форма, яка  
складається з діючих і допоміжних речовин, поміщених в обо-  
лонку, та містить одну дозу діючої речовини.

Перші повідомлення про капсули знайдені в «Папірусі Ебер-  
са», датованому близько 1500 року до н. е. Наступна згадка про  
них була знайдена 1730 року, коли венеціанський фармацевт де  
Паулі виготовив облатовану капсулу, щоб сховати «поганий смак»  
чистого терпентину. Через сто років (1833) у Парижі був вида-  
ний патент фармацевтам Francois Achille Barnabe Mothes (Моте)  
і Joseph Gerard Auguste Dublanc (Дюблан), які застосували ори-  
гінальний спосіб одержання желатинових капсул зануренням  
шкіряних мішечків із ртуттю в розплав желатину.

У 1874 році Hubel (Хьюбел) із Детройта сконструював про-  
мисловий апарат для одержання капсул методом занурення —  
так уперше було отримано капсули у великій кількості. Він  
також запропонував систему нумерації розмірів капсул.

Нині капсульовані лікарські засоби набувають дедалі біль-  
шого значення. Так, за кордоном серед дозованих ЛФ промис-  
лового виробництва препарати в капсулах посідають третє міс-  
це після таблеток і ампульованих розчинів.

1. СУЧАСНА КЛАСИФІКАЦІЯ І ЗАГАЛЬНА  
   ХАРАКТЕРИСТИКА

Залежно від вмісту пластифікаторів і за технологічним прин-  
ципом розрізняють два типи капсул: тверді (Capsulae durae  
operculatae) та м’які (Capsulae molles).

М'які капсули дістали таку назву тому, що наповнювач по-  
мішають у м'яку, ще еластичну оболонку в процесі їх виготов-

**— 158 —**

Лікарські засоби в желатинових капсулах

лення. Потім капсули піддаються подальшим технологічним  
процесам, унаслідок яких початкова еластичність оболонки  
втрачається частково або повністю. Такі капсули мають суцільну  
оболонку, що буває еластичною або жорсткою. Іноді до складу  
оболонки м’яких капсул входить діюча речовина.

Тверді капсули заповнюють після того, як відбудеться весь  
технологічний процес формування, і вони набудуть відповідної  
пружності і стануть твердими. Тверді капсули мають двосекцій-  
ну будову і можуть бути виготовлені заздалегідь, а наповнити  
їх ЛР можна пізніше, коли виникне необхідність.

Капсули призначені для перорального, іноді для ректально-  
го, вагінального й інших способів застосування. Залежно від ло-  
калізації пероральні капсули поділяють на сублінгвальні, шлун-  
ково-розчинні і кишково-розчинні.

Окрему групу складають капсули з регульованою швидкіс-  
тю і повнотою вивільнення лікарських речовин. Капсули з мо-  
дифікованим вивільненням мають у своєму складі або в обо-  
лонці (або там і там одночасно) спеціальні допоміжні речови-  
ни, призначені дія зміни швидкості та місця вивільнення діючих  
речовин.

Кишково-розчинні капсули також належать до засобів із  
модифікованим вивільненням, які повинні бути стійкими до  
дії шлункового соку і вивільняти діючі речовини в кишечнику.  
Вони можуть бути виготовлені: покриванням твердих або м’я-  
ких капсул кислотостійкою оболонкою; методом наповнення  
капсул гранулами або частинками, шо покриті кислотостійки-  
ми оболонками.

Останній час з’явилися наукові праці зі створення м’яких  
еластичних капсул для жування.

Деякі види капсул мають самостійні назви.

Тубатини — це спеціальна дитяча ЛФ, шо являє собою м'я-  
кі желатинові капсули з «подовженою шийкою». Призначені  
для маленьких дітей, які не вміють ковтати таблетки. Надку-  
шуючи шийки, дитина всмоктує вміст капсул.

Спансула і медула — це тверда желатинова капсула для вну-  
трішнього застосування, що містить суміш мікрокапсул, пелет,  
гранул пролонгованої дії, які мають неоднаковий час вивіль-  
нення ЛР. У спансули і медули можна поміщати три, чотири,  
навіть більше типів мікрокапсул з різною оболонкою та часом  
вивільнення ядра, а значить — можна пролонгувати дію ЛР.

**— 150 —**

ГЛАВА 5

Спансули і медули також належать до капсул із модифікова-  
ним вивільненням АФІ.

Зацікавленість у виробництві желатинових капсул поясню-  
ється їх високою біодоступністю і цілою низкою переваг: вони  
мають гарний зовнішній вигляд; легко проковтуються; проник-  
ні для травних соків; лікувальна дія виявляється через 5—10 хв  
після введення; оболонка з желатину непроникна для летких  
рідин, газів, кисню повітря (що дуже важливо для зберігання  
речовин, які легко окиснюються); оболонка зручна для відпус-  
ку речовин, шо мають барвний ефект або неприємний смак чи  
запах, оскільки руйнування її і вивільнення ДР відбувається  
в певному відділі ШКТ. Тому капсули дуже перспективні для  
застосування в педіатрії та геронтології.

Перевагою капсул є можливість з їх допомогою поліпшу-  
вати терапевтичну активність АФІ, пролонговувати їхню дію,  
забезпечувати розчинення в певному відділі ШКТ, а також  
їх ректальне застосування. Ректальне застосування капсул  
обумовлене високою всмоктувальною здатністю слизової обо-  
лонки прямої кишки, що дозволяє економно витрачати лікар-  
ський засіб, вміщений в оболонку. Ректокапсули швидше ви-  
вільняють свій вміст, не подразнюючи слизову оболонку ки-  
шечнику.

При виробництві капсульованих ЛЗ витримується висока  
точність дозування, оскільки їх виготовлення майже цілком  
механізоване й автоматизоване. У м’яких і твердих капсулах  
можна капсулювати речовини в незмінному стані, не піддаючи  
їх вологій грануляції, дії високих температур, тиску, як під час  
виробництва таблеток. Крім того, кількість чинників, що впли-  
вають на процеси вивільнення і всмоктування лікарських ре-  
човин із капсул, значно менша, ніж в інших ЛФ.

Широкі можливості призначення лікарських засобів у ви-  
гляді капсул обумовили збільшення обсягу їх виробництва  
і споживання. Кількість м’яких і твердих капсул, які щорічно  
випускаються, перевищила 250 мільярдів, вони складають 10—  
20 % номенклатури препаратів у країнах з розвиненою фарма-  
цевтичною промисловістю. Темпи зростання випуску пре-  
паратів у капсулах значно випередили аналогічні показники  
інших ЛФ.

Фармацевтичною промисловістю виробляється різноманіт-  
ний асортимент капсульованих препаратів. Капсулюють АФІ

— 160 —

Лікарські засоби в желатинових капсулах

різної хімічної природи і спрямованості дії, включаючи препа-  
рати рослинного походження, вітаміни, антибіотики та їх сумі-  
ші в різноманітних комбінаціях з іншими речовинами, снодій-  
ні, протисудомні, транквілізатори, антигельмінтні, проносні,  
діуретики, анальгетики, складні вітамінні суміші з мікроелемен-  
тами. Окрім широкого спектра лікарських і лікувально-профі-  
лактичних засобів, у капсули інкапсулюють різні харчові добав-  
ки, препарати для ветеринарії, косметичні засоби (ароматизато-  
ри для ванн, олії ефірні тощо). У нашій країні номенклатура  
капсульованих препаратів перебуває в стадії розвитку, але рік  
у рік розширюється.

1. ХАРАКТЕРИСТИКА  
   ОСНОВНИХ І ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Для одержання капсул застосовують плівкоутворювальні  
ВМС, здатні утворювати еластичні плівки, що характеризуються  
певною міцністю: зеїн, парафін, жири і воскоподібні речови-  
ни, метилцелюлоза, етилцелюлоза, поліетилен, полівінілхло-  
рид, натрій альгінат, солі кислоти акрилової та ін.

Одним із найбільш поширених формоутворюючих матеріа-  
лів для виробництва капсул є желатин. Це продукт часткового  
гідролізу колагену, шо є основною складовою сполучної ткани-  
ни хребетних. В основі білкової молекули желатину лежить по-  
ліпептидний ланцюг, утворений 19 амінокислотами, більшість  
з яких незамінні в організмі людини. Основними з них є: глі-  
цин, пролін, оксипролін, кислота глутамінова, аргінін, лізин.  
Желатин легко і швидко засвоюється навіть при тяжких пору-  
шеннях функцій ШКТ, нетоксичний і не дає побічних реакцій.

Залежно від довжини ланцюга желатин має молекулярну  
масу від 40 000 до 100 000. Метод гідролізу колагену, який обра-  
но, визначає природу кінцевого продукту: це желатин марки А  
(кислотний) і марки В (лужний), які відрізняються між собою  
за деякими фізико-хімічними показниками. У нашій країні одер-  
жують лише желатин марки В, а за кордоном — у виробництві  
капсул використовують суміші желатину А і В, отримуючи же-  
латинову масу з найоптимальнішими реологічними характерис-  
тиками (показники міцності, в’язкості, pH тощо).

Однак він є неоднорідною речовиною і являє собою систе-  
му різних фракцій, генетично зв’язаних одна з одною, які від-

— 161

ГЛАВА 5

різняються лише різним ступенем складності. Макромолекула  
желатину в нормальних умовах має форму паличкоподібної  
гвинтової спіралі, витки якої скріплені водневими зв’язками  
(а-золь-форма). При підвищенні температури водневі зв'язки  
руйнуються і спіраль плавиться, перетворюючись спочатку  
в гнучку нитку, а потім у невпорядковий клубок ((З-гель-фор-  
ма). Перехід «а - - — р» (спіраль клубок) взаємно-зворот-  
ний і відбувається при зміні температури. Спіральна форма  
макромолекули желатину, що існує при температурі 20—25 °С,  
є причиною структурної в’язкості і застигання розчинів.  
Ці явища зникають з підвищенням температури; а від 35—  
40 °С розчини желатину набувають властивості ньютонівської  
рідини.

Отже, характерною властивістю желатину (від лат. gelare —  
застигати) є здатність його розчинів застигати при охолоджен-  
ні, створюючи твердий гель. На цій властивості желатину грун-  
тується виготовлення желатинових капсул.

Для одержання стабільної капсульної оболонки до складу  
желатинової основи можуть входити різні допоміжні речови-  
ни, дозволені до застосування: пластифікатори, стабілізатори,  
консерванти, ароматизатори, барвники та пігменти.

З метою поліпшення структурно-механічних властивостей  
і забезпечення відповідної еластичності, збільшення міцності  
і зменшення крихкості оболонок до складу желатинової маси  
вводять пластифікатори. Для цього використовують багато  
речовин, серед них найбільш популярні гліцерин, сорбіт,  
ПЕО-400, поліетиленгліколь, поліпропілен, поліетиленсорбіт  
(3—15%) з оксіетиленом (4—40%), гексантропол та ін. Для  
одержання твердих капсул у желатинову масу додають невели-  
ку кількість пластифікаторів (0,3—1,0 %), для м’яких капсул їх  
кількість збільшують до 20—40 %. У деяких випадках желати-  
нові капсули стають більш стійкими при частковій або повній  
заміні в складі оболонки гліцерину на сорбіт, ПЕО-400 або  
інші пластифікатори.

Серед вад желатинових капсул можна виділити високу чут-  
ливість до вологи, шо вимагає дотримання певних умов збері-  
гання. Для подолання цієї вади було запропоновано спосіб  
виготовлення капсул, де замість желатину використовується зеїн  
або інші плівкоутворювальні речовини, стійкі до дії вологи.  
Крім того, на желатинові капсули наносять покриття, що на-

— 162 —

Лікарські засоби в желатинових капсулах

дійно захищають оболонки від дії вологи, не перешкоджаючи  
швидкому їх руйнуванню у шлунку.

Желатинова маса є сприятливим середовищем для розмно-  
ження мікроорганізмів. Для забезпечення антимікробної стій-  
кості оболонок у масу вводять консерванти: суміш кислоти  
саліцилової (до 0,12%) із калій (натрій) метабісульфітом (до  
0,2 %), кислоту бензойну і натрій бензоат (0,05—0,1 %), ніпа-  
гін (0,1—0,5 %).

До складу капсульної основи іноді вводять водопоглинальні  
агенти — для запобігання можливості поглинання вологи з обо-  
лонки капсули гігроскопічними речовинами, які інкапсулюють  
до них. Для цього рекомендується використовувати поліпепти-  
ди, олігосахариди, похідні крохмалю і деякі інші речовини.

Щоб надати капсулам привабливого товарного вигляду або  
зберегти активні речовини від фотохімічних реакцій, до складу  
желатинової основи вводять коригувальні допоміжні речовини.  
Іноді в желатинову основу додають ароматизатори (олії ефірні,  
фруктові есенції, етилванілін), що надають капсулам приємно-  
го запаху. Додавання солодких на смак речовин (цукровий си-  
роп, сахароза, глюкоза та інші) поліпшує смак капсул. Для за-  
барвлення оболонок капсул використовують барвники, дозво-  
лені до медичного застосування: еозин, еритрозин, кислотний  
червоний 2С, тропеолін 00, індиготин, індиго, забарвлені цук-  
ри (руберозум, флаворозум, церулезум), а також різноманітні  
їх комбінації. Серед пігментних барвників використовують  
ферум оксид; білий пігмент — титан діоксид, який забарвлює  
капсули в білий колір, роблячи їх водночас непрозорими.

Капсули, призначені для заповнення світлочутливими ре-  
човинами, повинні бути непрозорими. Встановлено, шо ко-  
льори капсул: червоний, чорний, зелений, блакитний, оран-  
жевий і коричневий — найбільше підходять для захисту речо-  
вин від дії світла. Деякі виробники застосовують природні  
барвники (кислота кармінова, хлорофіл тощо), мала токсич-  
ність яких дозволяє використовувати їх без обмежень у біль-  
шості країн світу. Залежно від використаних барвників і пігмен-  
тів капсули поділяють на такі групи: натуральні прозорі; забарв-  
лені прозорі; забарвлені непрозорі; двоколірні прозорі і (або)  
непрозорі; поєднання прозорих і непрозорих частин.

Колір — один із надійних способів ідентифікації ліків, од-  
нак він не повинен бути носієм факторів ризику. Як свідчить

ГЛАВА 5

практика, багато пацієнтів співвідносять відповідний колір із  
певним фармакологічним ефектом. Колір може знижувати або  
підсилювати лікувальний ефект залежно від реакції пацієнта  
на колір. Ці відкриття були підтверджені і розширені групою  
американських учених. Дослідження показали, шо певні ко-  
льори мають великий ступінь асоціативності зі специфічними  
показаннями. Так, жовтий, оранжевий і лавандовий відтінки  
мають психостимулювальний ефект і тому підходять для анти-  
депресантів. Білий — часто асоціюється з полегшенням болю.  
Однак деякі кольори (сірий, темно-синій, світло-зелений) не  
можуть бути точно розподілені за призначенням препаратів  
у капсулах. У таких випадках використовують нейтральний ко-  
лір, нездатний підсилювати будь-яке специфічне підвищення  
ефективності лікарського засобу.

Щоб запобігти розчиненню капсул у шлунку та одержати  
кишково-розчинну форму, у фармацевтичній промисловості ви-  
користовують кислотостійкі плівкові покриття з ацетофталату  
целюлози, полівінілацетатфталату, фталату декстрину, лактози,  
маніту, сорбіту, воскоподібних речовин. За кордоном широко  
використовують кополімери кислоти акрилової з вінілацетатом.  
На основі кополімерів аліфатичних естерів акрилової і метакри-  
лової кислот розроблені покриття, розчинні в шлунку або ки-  
шечнику. Нині найчастіше застосовується метод нанесення киш-  
ково-розчинного плівкового покриття на гранули, мікрокапсу-  
ли. Для надання капсулам пролонгованих властивостей  
використовують технологічні прийоми введення спеціальних  
інгредієнтів у суміш наповнювачів. Звичайно застосовують ком-  
бінації речовин, що перешкоджають швидкому вивільненню ді-  
ючих компонентів, серед яких найчастіше використовують ак-  
рилові полімери, похідні целюлози та інші речовини.

Як розчинники для АФІ, що випускають у м’яких желати-  
нових капсулах, окрім різних олій та масел, застосовують вищі  
спирти і естери (етилолеат, етилбензоат, моноолеат, поліети-  
ленгліколі та ін.).

1. ВИРОБНИЦТВО ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ

Виробництво желатинових капсул — це складний техноло-  
гічний процес, що відбувається за схемою, яка зображена на  
рис. 5.1.

— 164 —

Лікарські засоби в желатинових капсулах



Рис. 5.1. Схема технологічного процесу отримання різних видів желати-  
нових капсул

У виробництві желатинових капсул велика увага приділя-  
ється якості і технології приготування желатинової маси — ос-  
нови для одержання капсул. Вона повинна мати певні фізико-  
хімічні властивості, які залежать від якості желатину, складу  
капсульної основи і способу її приготування.

На сьогодні існують два методи виготовлення капсульної  
основи: із процесом попереднього набухання і без набухання же-  
латину.

За першим методом желатин у реакторі заливають холод-  
ною водою з температурою 15—18 °С для набухання протягом  
1,5—2 год. Набухлий желатин розплавляють при температурі

— 165 —

ГЛАВА 5

45—75 °С залежно від його концентрації при працюючій мішал-  
ці. Реактор має бути обладнаний водяним кожухом з автотер-  
морегулюванням.

Після розчинення желатину додають консерванти, пласти-  
фікатори та інші допоміжні речовини, продовжуючи перемі-  
шування. Після відключення мішалки й обігріву желатинову  
масу залишають у реакторі на 1,5—2 год з підключенням ваку-  
уму для видалення з маси бульбашок повітря. Приготовлену  
масу передають для стабілізації в термостатувальну посудину із  
контрольованою температурою і витримують при температурі  
45—60 °С (залежно від концентрації желатину) протягом 2,5—  
З год. Перед початком капсулювання контролюють величину  
в’язкості. Така технологія пов’язана з високою концентрацією  
желатину і зазвичай застосовується для одержання капсул ме-  
тодом пресування.

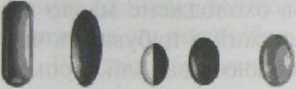
Для приготування желатинової маси без процесу набухання  
в реактор, обладнаний водяною оболонкою, автоматичним ре-  
гулятором температур і лопатевою мішалкою, вносять розра-  
хований об’єм води очищеної і нагрівають до 70—75 3С. У на-  
грітій воді послідовно розчиняють консерванти, пластифікато-  
ри та інші допоміжні речовини, після чого завантажують  
желатин при включеній мішалці. Перемішують до його повно-  
го розчинення. Далі роблять так само, як при одержанні маси  
з процесом набухання желатину, контролюють параметри часу  
розчинення желатину, роботи мішалки і стабілізації желатино-  
вої маси. Процес капсулювання проходить в умовах термоста-  
тування желатинової маси при сталій температурі 40—45 °С.

1. М’ЯКІ ЖЕЛАТИНОВІ КАПСУЛИ

М'які желатинові капсули можуть мати сферичну, овальну,  
видовжену або циліндричну форму з напівсферичними кінця-  
ми, із швом і без нього (рис. 5.2). Капсули бувають різних роз-  
мірів, місткістю від 0,1 до 1,5 мл. Шовні м’які капсули можуть  
уміщати до 7,5 мл суміші (ароматизатори для ванн). У них ін-  
капсулюють в'язкі рідини, олійні розчини, пастоподібні ЛР,  
текучі суспензії, що не вступають у взаємодію з желатином.  
Вміст капсул може складати один або більше АФ1 із можливим  
уведенням різних допоміжних речовин, дозволених до медич-  
ного застосування.

— 166 —

Лікарські засоби в желатинових капсулах



а

him

ф ф •

б

sJ о 0 » й

в г

Рис. 5.2. Види м’яких желатинових капсул:  
а — циліндричні та овальні; б — сферичні; в — тубатини; г — спеціального призна-  
чення

Виготовлення м’яких желатинових капсул у заводських умо-  
вах здійснюється двома методами: крапельним і пресуванням.

Крапельний метод. Цей метод базується на явищі утворення  
желатинової краплі з одночасним уведенням у неї рідкої ЛР,  
що досягається застосу-

ванням двох концентрич-  
них форсунок (рис. 5.3).

Розплавлена желати-  
нова маса 3 надходить тру-  
бопроводом, який обі-  
грівається, у вузол 4, що  
являє собою конічну труб-  
часту форсунку, з якої ви-  
штовхується одночасно  
з подачею через дозуваль-  
ний пристрій 1 лікарсько-  
го засобу 2, що заповнює  
капсулу завдяки двофазно-  
му концентричному пото-  
ку. За допомогою пульса-  
тора 5 краплі відривають-  
ся і надходять в охолоджу-  
вач 6 —циркуляційну си-  
стему для формування,  
охолодження і перемішу-  
вання капсул.

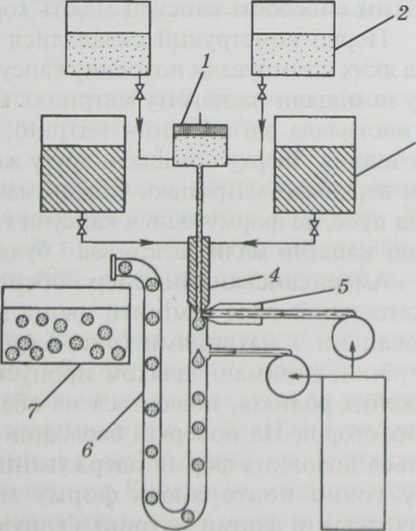


Рис. 5.3. Процес одержання капсул кра-  
пельним методом на автоматі типу “Mark"

— 167 —

ГЛАВА 5

Сформовані капсули потрапляють в охолоджене масло ва-  
зелінове (14 °С), зазнаючи кругової пульсації, і набувають чіт-  
кої кулястої форми 7. Капсули відокремлюють від олії, проми-  
вають і сушать у спеціальних камерах (швидкість повітряного  
потоку 3 м/с), шо дозволяє швидко видаляти вологу з оболон-  
ки капсули.

Метод повністю автоматизований, характеризується висо-  
кою продуктивністю (28—100 тисяч капсул за годину), точніс-  
тю дозування лікарської речовини (±3 %), гігієнічністю й еко-  
номічністю витрат желатину.

Незважаючи на багато переваг, цей метод не може бути  
універсальним. Його використання обмежується як розмірами  
капсул — від 300 мг до мікрокапсул, так і вмістом (густина  
і в’язкість вмісту мають бути наближеними до олії).

Крапельний метод дуже зручний для капсулювання жиро-  
розчинних вітамінів А, Е, О, К і розчинів нітрогліцерину, валі-  
долу та ін. Капсули, одержані крапельним методом, легко від-  
різнити за відсутністю на них шва.

Метод пресування. Принцип методу полягає в одержанні  
желатинових стрічок, з яких штампують капсули. Отримані  
таким способом капсули мають горизонтальний шов.

Перші конструкції складалися з горизонтальних матриць,  
на яких штампували половину капсули. Готову желатинову стріч-  
ку поміщали на нагріту матрицю. Стрічка трохи підплавлялась  
і вистилала заглиблення матриці, в яке надходила лікарська  
речовина. Зверху поміщали другу желатинову стрічку і накрива-  
ли верхньою матрицею. Обидві матриці з’єднували і поміщали  
під прес, де формувалися капсули із швом по периметру. Однак  
такі машини мали багато вад і були малопродуктивними.

Американський інженер Роберт Шерер запропонував гори-  
зонтальний прес замінити двома протилежно обертовими ба-  
рабанами з матрицями (рис. 5.4). Дві неперервні желатинові  
стрічки, отримані шляхом пропускання через систему охоло-  
джених роликів, подаються на обертові барабани з протилеж-  
них сторін. На поверхні барабанів є матриці, на яких утворю-  
ється половина форми одержуваних капсул. Стрічки з желати-  
ну точно повторюють форму матриці, і в міру того, як  
протилежні форми матриці з’єднуються через отвори в клино-  
подібному пристрої, здійснюється дозування вмісту капсул.  
Машини такого типу відзначаються високою точністю дозу-

— 168 —

Лікарські засоби в желатинових капсулах

вання (±1 %) і великою продуктивністю. Розроблений метод  
дістав назву ротаційно-матричного.

Різними фірмами сконструйовані автоматичні лінії для одер-  
жання м’яких желатинових капсул із рідкими і пастоподібни-  
ми речовинами різних розмірів і форм. Такі лінії виконують  
всі операції з формування, наповнення і запечатування капсул  
з великою продуктивністю і точністю дозування.

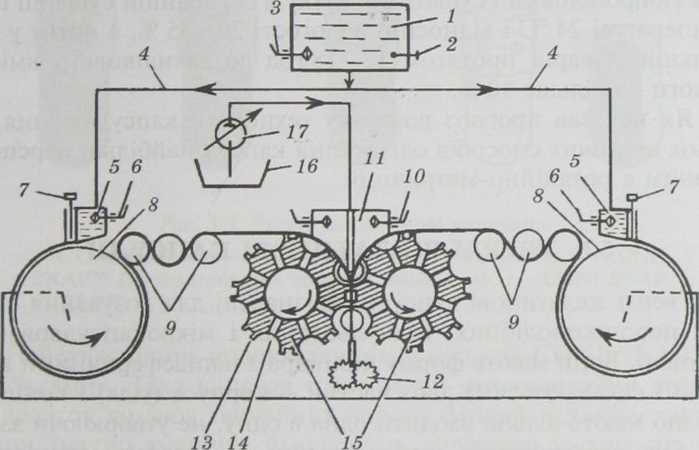


Рис. 5.4. Принцип роботи автоматичної лінії отримання капсул  
ротаційно-матричним методом. Пояснення в тексті

Процес капсулювання починається з приготування жела-  
тинової маси в реакторі з процесом набухання желатину. Ре-  
актор повинен мати парову оболонку, автоматичний регулятор  
температур, якірну мішалку (20—ЗО об/хв), повітряний кран  
і підведення вакууму.

Готову желатинову масу з реактора-термостата / подають  
по двох трубопроводах 4, що обігріваються, у правий і лівий  
розподільні бункери 5 з нагрівальними елементами 6 і затвора-  
ми 7. Висота зазору для виливання маси на барабани желати-  
нізації регулюється затворами, і залежно від цього одержують  
желатинові стрічки певної товщини. Капсульна маса, проходя-  
чи через систему охолоджених роликів«? і 9, застигає і утворює  
стрічку. На обидві її сторони наноситься шар масла вазеліново-  
го (для кращого ковзання), і стрічка подається на штампувальні

— 169 —

ГЛАВА 5

барабани 15, шо рухаються назустріч один одному. На бараба-  
нах знаходяться матриці /4 із виступами ІЗ. У момент стикан-  
ня прес-форм желатинові стрічки вдавлюються в матриці під  
тиском ЛР, яка подається поршневими дозаторами через роз-  
подільний сегмент II, утворюючи половинки капсули, які  
одразу склеюються між собою. Форма капсули визначається  
конфігурацією матриці. Отримані капсули промивають спир-  
том ізогіропіловим і сушать спочатку в барабанній сушарці при  
температурі 24 °С і відносній вологості 20—35 %, а потім у ту-  
нельній сушарці протягом 12— 18 год до залишкового вмісту  
вологи не більше 10%.

Як показав прогноз розвитку технології капсулювання, із  
трьох існуючих способів одержання капсул найбільш перспек-  
тивним є ротаційно-матричний.

1. ТВЕРДІ ЖЕЛАТИНОВІ КАПСУЛИ

Тверді желатинові капсули призначені для дозування сип-  
ких порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсульованих  
речовин. Вони мають форму циліндра з напівсферичними кін-  
цями і складаються із двох частин — корпуса (тіла) і кришеч-  
ки, шо мають вільно входити одна в одну, не утворюючи зазо-  
рів. Для забезпечення «замка» в них можуть бути спеціальні  
канавки і виступи.

За останні роки з’явилися препарати у твердих желатино-  
вих капсулах із легкотекучими наповнювачами. Для запобіган-  
ня можливому витіканню із капсули їх піддають додатковій  
герметизації. Для цього застосовують спеціальні технологічні  
прийоми: термомеханічне або ультразвукове зварювання, на-  
кладення бандажа зі складнокомпонентних желатиновмісних  
розчинів, низькомолекулярна термічна герметизація, нанесен-  
ня плівкового покриття на всю поверхню капсули тощо.

Протягом п'ятдесяти років дизайн твердих желатинових  
капсул постійно удосконалювали. Так, фірма “Capsugel” напри-  
кінці шестидесятих років минулого століття досить вдало замі-  
нила капсулу STANDARD (рис. 5.5, а) із рівними стінками  
а капсулу SNAP-FIT™. Ця капсула має дві виїмки, які нанесені  
по колу (одна — на корпусі, інша — на кришечці), що забез-  
печує щільне закупорювання після наповнення. Це присто-  
сування робить майже неможливим відкриття капсули.

— 170 —

Лікарські засоби в желатинових капсулах

Потреба у високопродуктивних наповнювальних машинах  
вимагала розробки нових типів капсул. У 1978 році фірма ви-  
готовила удосконалену капсулу CON 1-SNAP™. Невелике зву-  
ження половинок запобігає розколюванню або зминанню кап-  
сул під час наповнення й закупорювання.

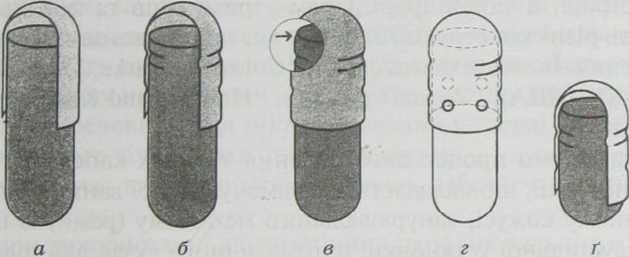


Рис. 5.5. Тверді желатинові капсули:

a-STANDARD; б-SNAP-FIT™; в — CONI-SNAP™; г-CONI-  
SNAP™ (із додатковими чотирма ямочками); г— CONI-SNAP  
SUPRO™

Найсучаснішим нововведенням є капсула CONI-SNAP™ із  
«ямочками». Така капсула має чотири ямочкоподібні виїмки  
на додаток до двох звичайних виїмок. Новий механізм закри-  
вання значно зменшує ймовірність відкриття капсул під час  
пакування і транспортування.

Крім технологічного удосконалення, досліджувалися заходи,  
спрямовані на підвищення безпеки пацієнтів, оскільки у дво-  
стулкових капсулах, шо використовувалися раніше, можна було  
змінити вміст, витягаючи або додаючи будь-яку речовину. Ре-  
зультатом досліджень стала капсула CONI-SNAP SUPRO™. Вона  
позбавляє ризику маніпулювання вмістом, оскільки її неможли-  
во відкрити без пошкодження. Капсула складається з двох час-  
тин, але кришечка так щільно накриває корпус, шо видно лише  
його круглий кінець. Цей тип капсул — нове досягнення в під-  
вищенні рівня захищеності лікарської форми від дітей і збіль-  
шенні твердості капсул (за рахунок подвійної стінки).

Залежно від середньої місткості капсули STANDARD випу-  
скають восьми розмірів.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Номер | 000 | 00 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Середня місткість капсули, мл | 1,37 | 0,95 | 0,68 | 0,5 | 0,37 | 0,3 | 0,21 | 0,13 |

171

ГЛАВА 5

Тверді желатинові капсули одержують методом занурення.  
Суть методу полягає в тому, шо формування оболонок здійс-  
нюється під час занурення охолоджених, змазаних олією рам із  
штифтами в готову капсульну масу.

У залежності від різних модифікацій окремих механізмів  
і пристроїв, а також форми рам-утримувачів та їх кількості,  
існують різні конструкції машин, які працюють за принципом  
занурення. їх випускають фірми “Colton”, “Parke, Devis & Co”,  
“Eli Lili” (США), “Zanazi” (Італія), “Hoflider und Karg” (Німеч-  
чина) та ін.

Розглянемо процес виготовлення твердих капсул на авто-  
матичній лінії, що складається з «вмочувальної ванни» у термо-  
статичному кожусі, занурювального механізму (рами) із штиф-  
тами, сушильної установки, автоматичного вузла для підрізан-  
ня, знімання і комплектування капсул.

Циліндричні форми-штифти на рамі-утримувачі плавно за-  
нурюються за допомогою автоматичного пристрою в желати-  
нову масу і, обертаючись навколо своєї осі, піднімаються, да-  
ючи стекти надлишку маси. Правильний розподіл желатинової  
плівки забезпечується точним регулюванням швидкості обер-  
тання рами, в'язкістю желатину і глибиною занурення. Завдя-  
ки цьому капсули мають однорідну стінку певної товщини.

Отримані оболонки сушать спочатку при температурі повіт-  
ря 26—27 °С і відносній вологості 45—50 %, потім при 18 °С до  
відносної вологості 10—15%. Із сушильної установки рами  
подаються в автоматичний вузол, де оболонки капсули спочат-  
ку підрізаються ротаційним ножем, а потім знімаються меха-  
нічними лапками і подаються в блок комплектації. Штифти  
очищаються, змазуються, після чого технологічний цикл три-  
валістю 45—47 хв повторюється.

Порожні тверді капсули наповнюють лікарськими речови-  
нами на спеціальних наповнювальних автоматах.

1. АВТОМАТИ ДЛЯ НАПОВНЕННЯ КАПСУЛ

Наповнення (інкапсулювання) м’яких желатинових капсул  
відбувається за допомогою поршневих вакуумних автоматів, які  
відзначаються великою точністю дозування (±2—3 %) і висо-  
кою продуктивністю.

— 172 —

Лікарські засоби в желатинових капсулах

Для наповнення твердих желатинових капсул використову-  
ють автомати різних фірм, які відрізняються один від одного  
продуктивністю (від 20 до 150 тисяч штук за годину), точністю  
дозування (±2—5 %) і будовою дозатора. Залежно від сипкості  
і ступеня дисперсності ЛР, шо фасується, автомати працюють  
із шнековими, вакуумними або вібраційними дозаторами.

Наповнення корпуса капсул — найбільш відповідальна опе-  
рація. Точність дозування залежить від характеристики напов-  
нювача, методу наповнення і типу машини, що наповнює.

Активні речовини для інкапсулювання у тверді желатинові  
капсули мають відповідати таким вимогам:

1. вміст має вивільнятися з капсули, забезпечуючи високу  
   біодоступність;
2. при використанні автоматичних наповнювальних машин  
   речовини повинні мати певні фізико-хімічні і технологічні вла-  
   стивості, такі як відповідний розмір і форма частинок; однорід-  
   ність розміру частинок; відповідна сипкість (плинність)\ вміст  
   вологи; гомогенність суміші багатокомпонентних складів; здат-  
   ність до компактного формування під тиском.

Для надання активним компонентам необхідних техноло-  
гічних властивостей до них додають допоміжні речовини. Якщо  
необхідно поліпшити сипкі властивості наповнювача, то дода-  
ють ковзкі допоміжні речовини. Наприклад, уведення 0,1—0,3 %  
аеросилу або магній стеарату разом із 0,5—1,0% тальку може  
бути достатнім. Іноді до складу суміші, що інкапсулюється,  
додають дезінтегранти для усунення агрегації порошкової маси  
при ущільненні, тиксотропи — для доведення певних значень  
в’язкості пастоподібним наповнювачам та ін.

Здебільшого активні речовини інкапсулюють у формі по-  
рошків або гранул розміром до 2 мм. Однак мікрокапсули, пе-  
лети, таблетки (покриті й непокриті оболонками), маленькі же-  
латинові капсули, пасти й рідини з високою в’язкістю окремо  
або в різних комбінаціях можна заповнювати без особливих  
труднощів.

Наповнення капсул пелетами, мікродраже і мікрокапсула-  
ми, що мають добрі сипкі властивості, дозволяє використову-  
вати менший об’єм, ніж у порошкованих формах. До того ж  
наявність желатинових оболонок дає можливість захищати вміст  
від несприятливих чинників і контролювати вивільнення ак-  
тивних речовин як за швидкістю, так і за локалізацією дії. Ще

— 173 —

ГЛАВА 5

однією перевагою твердих желатинових капсул є можливість  
комбінації (поєднання) кількох несумісних речовин в одній

м'якій капсулі.

1. Методи інкапсулювання

Нині у світовій практиці використовують кілька методів  
ручного наповнення, на напівавтоматичних машинах і на ви-  
сокошвидкісних автоматах із продуктивністю близько 150 ти-  
сяч капсул за годину.

Незалежно від принципу роботи інкапсулюючого автомата  
наповнення твердих желатинових капсул, як правило, прово-

диться за п’ять операцій  
(рис. 5.6):

/ — орієнтування порож-  
ніх капсул;

2— роз’єднання (розкри-  
вання) порожніх капсул;  
і—наповнення корпуса  
капсули;

1. з’єднання і закриван-  
   ня тіла і кришечки капсу-  
   ли;
2. викидання наповне-  
   них капсул.

Наповнення вдавлюван-  
ням. Цей метод застосову-  
ють при ручному напов-  
ненні капсул або при ви-

користанні найпростіших напівавтоматичних машин. Відваженою  
кількістю порошку або гранул заповнюють корпус капсул,  
а наповнювач, що залишився, вдавлюється спеціальними пуан-  
сонами в необхідну кількість капсул.

Дисковий метод дозування. Метод дозволяє коригувати до-  
зування, якщо порошок має погану сипкість і тенденцію до  
формування грудок. Масу наповнювача може регулювати змі-  
ною тиску і підвищенням або зниженням рівня наповнювача.  
Це дозволяє поміщати в капсули дуже малі дози препаратів.

Поршневі методи дозування грунтуються на об’ємному дозу-  
ванні з використанням дозувальних блоків різної конструкції  
(поршневий ковзний метод і поршневий дозувальний метод).

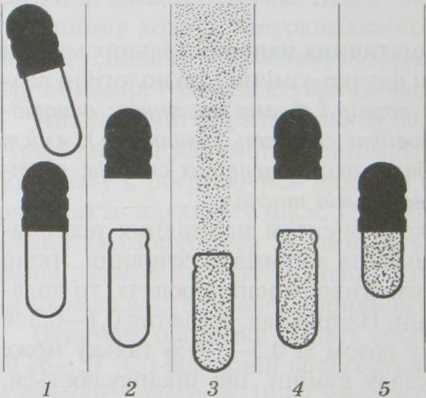


Рис. 5.6. Стадії процесу наповнення твер-  
дих желатинових капсул

— 174 —

Лікарські засоби в желатинових капсулах

Трубковий метод дозування. За цим методом, трубки спеці-  
альної форми (дозатор і поршень) заглиблюють в порошкопо-  
дібний або гранульований наповнювач та стискають його та-  
ким чином, шо створюється необхідна висота і форма напов-  
нювача. Спресований порошок виштовхується дозувальним  
поршнем у корпус капсули.

Метод подвійного ковзання грунтується на принципі об'єм-  
ного дозування. Наповнювач дозують у спеціальні відділення,  
з яких він згодом надходить у корпус капсули. Метод дозволяє  
частково заповнювати капсули. Це важливо, якщо капсула має  
бути наповнена інгредієнтами декількох типів (наприклад, мік-  
рокапсули).

Метод дозувальних циліндрів призначений для дозування двох  
наповнювачів в одну капсулу. Після наповнення першого при-  
строю циліндр пересувається до другого дозувального пристрою,  
де відбувається подальше заповнення циліндра іншим напов-  
нювачем, після чого суміш наповнювачів потрапляє в корпус  
капсули.

Метод дозувальних трубок. Ще один об’ємний метод, при  
якому наповнювач переносять у капсулу за допомогою ваку-  
уму, який підведений до дозувальних трубок.

Метод наповнення капсул твердими формами (метод форму-  
вання котків). Особливістю цього методу є наповнювачі, які  
можуть бути представлені таблетками, ядрами, таблетками  
з оболонками, драже, капсулами чітко визначених розмірів.  
Оболонки м’яких желатинових капсул мають бути якомога твер-  
дішими і містити менше вологи, до того ж міцними настільки,  
шоб не зруйнуватися під час процесу наповнення швидкісни-  
ми машинами. Наповнювачі з бункера надходять у дозуваль-  
ний канал, а за рахунок зсуву спеціальної пластини і роботи  
напрямного стрижня потрапляють у корпус капсули. Напов-  
нювачі сферичної форми більш прийнятні завдяки своїм знач-  
ним показникам сипкості, центрування, дозування і викидан-  
ня з дозувальних каналів.

* 1. РЕКТАЛЬНІ ЖЕЛАТИНОВІ КАПСУЛИ

Особливе місце серед лікарських форм ректального при-  
значення посідають ректальні желатинові капсули. Уперше вони  
були запропоновані для проносних супозиторіїв у 1937 році

— 175 —

ГЛАВА 5

фірмою «Шерер», і лише 1980 року до Фармакопеї Британії  
ввели статтю «Ректальні капсули», яка встановлює вимоги до  
ректальних лікарських форм торпедоподібної форми.

Нині за кордоном виготовляють ректальні капсули з різ-  
ною спрямованістю терапевтичної дії: протизапальні, проти-  
виразкові, протитуберкульозні, гормональні тошо. Доведено,  
шо желатинові капсули ректального призначення більш перс-  
пективні порівняно із супозиторіями з технологічних, біофар-  
мацевтичних та економічних точок зору.

Ректальні капсули мають форму «витягнутої» краплі (рис. 5.7)  
об’ємом від 0.6 до 1,8 мл і складаються з тонкого шару желати-  
ну, поверхня якого при змочуванні водою ослизнюється, шо  
полегшує їх застосування. Такі капсули, на відміну від жиро-  
вих супозиторіїв, стійкі в умовах підвищених температур (45—  
50 °С), хоча значно швидше вивільняють лікарські речовини,  
не спричиняючи подразливої дії на слизову оболонку кишеч-  
нику.



Рис. 5.7. Різновиди ректальних капсул

Желатинова оболонка убезпечує ЛР від дії чинників зов-  
нішнього середовища і має переваги перед супозиторіями, бо  
в ній можуть капсулюватися олійні (масляні) розчини, суспен-  
зії, рослинні екстракти тощо.

Вивільнення лікарської речовини відбувається швидше  
і легше, ніж у супозиторії, тому шо під дією слабколужного  
секрету (рН = 7,3...7,6) прямої кишки желатинова оболонка  
набухає, а в такому стані навіть слабка перистальтика стінки  
прямої кишки достатня для її розриву по місцю шва і вивіль-  
нення вмісту.

Ректальні желатинові капсули відповідають усім вимогам  
щодо ідеальних супозиторіїв і успішно застосовують у медици-  
ні для лікування проктологічних захворювань. Дослідження  
вчених показали, що для досягнення рівного терапевтичного  
ефекту кількість ЛР у капсулі складає половинну дозу від дози,  
що вміщує супозиторій. Отже, виробництво ректальних засо-  
бів у желатиновій оболонці дозволяє заощаджувати дорогі АФІ,  
замінити імпортні супозиторні основи і зменшити собівартість  
багатьох препаратів.

— 176 —

Лікарські засоби в желатинових капсулах

Виробництво ректальних желатинових капсул повністю ав-  
томатизоване, їх виготовлення здійснюється на високопродук-  
тивних автоматичних лініях, що працюють за принципом пре-  
сування.

* 1. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ТА ПАКУВАННЯ КАПСУЛ

Контроль якості лікарських засобів у формі капсул здійс-  
нюється відповідно до вимог ДФУ, а також МКЯ на конкретні  
лікарські препарати.

Відповідно до ДФУ і Європейсько] фармакопеї препарати  
в капсулах контролюють за такими показниками якості: опис  
{зовнішній вигляд)\ ідентифікація', однорідність маси-, однорідність  
вмісту, супутні домішки; розчинність',, розпадання; втрата маси  
при висушуванні', мікробіологічна чистота; кількісне визначення  
діючих речовин.

Опис. Капсули повинні мати гладку поверхню, без ушко-  
джень і видимих повітряних і механічних включень. їх зовніш-  
ній вигляд має відповідати вимогам відповідних НД.

Ідентифікація. Проводять визначення наявності всіх дію-  
чих речовин і антимікробних консервантів, що входять до складу  
препарату.

Однорідність маси в одиниці дозованого лікарського засобу.  
Проводиться згідно з методикою ДФУ (п. 2.9.5). Допустиме від-  
хилення не повинно перевищувати 10% від середньої маси  
менше 300 мг і 7,5 % для капсул із середньою масою 300 мг  
і більше. Це випробування не поширюється на полівітамінні  
препарати і капсули, що містять мікроелементи.

Однорідність вмісту. Проводиться згідно з методикою ДФУ  
(п. 2.9.6). Препарат відповідає вимогам, якщо вміст не більше  
як в одній однодозовій одиниці не виходить за межі 85—115 %,  
а в кожній одиниці не більше 75—125 % від середнього вмісту  
в препараті.

Вміст діючої речовини в капсулі. Якщо немає інших вказі-  
вок в окремій статті, відхилення у вмісті діючих речовин при  
дозуванні менше 1 мг мають складати ±15%, від І до 10 мг —  
±10 %, від 10 до 100 мг — ±7,5 % та від 100 мг і більше — ±5 %.

У м’яких капсулах, вміст яких являє собою олії (масла) або  
олійні (масляні) розчини, додатково контролюють кислотне  
і перекисне числа.

— 177

ГЛАВА 5

Розпадання. Тверді і м’які капсули мають витримувати ви-  
пробування на розпадання таблеток або капсул, метод якого  
наведений у ДФУ (п. 2.9.1). Якщо немає інших вказівок в окре-  
мих статтях, шлунково-розчинні капсули повинні розпадатися  
протягом ЗО хв. кишково-розчинні — протягом 1 год у розчині  
фосфатного буфера рН = 6,8.

Розчинність. Випробування можна провести для підтвер-  
дження відповідного вивільнення діючої речовини (або речо-  
вин) одним із способів, описаних у статті ДФУ шодо «Розчи-  
нення» для твердих дозованих форм (п. 2.9.3). Якщо проводять  
випробування за показником «Розчинність», випробування на  
«Розпадання» не вимагається.

Мікробіологічна чистота. У процесі виробництва, пакуван-  
ня, зберігання і реалізації капсул мають бути реалізовані захо-  
ди, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відпо-  
відно до вимог ДФУ (п. 5.1.4).

Пакування і маркування. Капсули повинні випускатися  
в щільно закритому пакованні, яке захищає від дії вологи.  
Поверхня капсули може бути маркована. На пакованні зазна-  
чають назву всіх антимікробних консервантів, що входять до  
складу.

Зберігання. Капсули слід зберігати в щільно закупорених  
контейнерах при температурі не вище ЗО °С або відповідно до  
НД на препарат.

* 1. ЧИННИКИ ВПЛИВУ  
     НА БІОДОСТУПНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН  
     У ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛАХ

Препарати в капсулах мають високу біологічну доступність,  
на яку впливають основні і допоміжні речовини (як у складі  
вмісту капсул, так і в складі желатинової оболонки), а також  
методи одержання капсул. Вони швидко набухають і розчиня-  
ються у ШКТ. Біополімерна желатинова оболонка забезпечує  
вивільнення і повноцінне всмоктування діючої речовини.  
А желатин як основна сировина для капсул легко і швидко  
засвоюється навіть при тяжких порушеннях функцій шлунко-  
во-кишкової системи людини.

Найважливішими специфічними методами оцінки капсу-  
льованих форм in vitro є визначення їх розпадання і розчинно-

— 178 —

Лікарські засоби в желатинових капсулах

сті, що за умови кореляції з даними in vivo можуть слугувати  
методами оцінювання біологічної доступності.

Механізми розпадання твердих і м’яких желатинових кап-  
сул суттєво відрізняються. На швидкість розчинення лікар-  
ських препаратів у твердих капсулах звичайно впливає лише вміст.  
Особливо позначаються на кінетиці вивільнення ліків із таких  
капсул допоміжні речовини, їхня природа, кількість, співвід-  
ношення в складі вмісту. Отже, вибір розміру капсули і вели-  
чини ущільнення маси (щільності набивання капсул) з ураху-  
ванням природи й розміру частинок основної і допоміжної  
речовин істотно впливає на біодоступність капсульованих пре-  
паратів у твердих капсулах.

Для м’яких капсул, на відміну від твердих, кінетика розчи-  
нення пов’язана з початком вивільнення вмісту. У міру розчи-  
нення оболонки або розкриття по шву відбувається поступове  
виділення вмісту капсул, тоді як для твердих капсул після швид-  
кого розчинення оболонки починається, як правило, уповіль-  
нений розпад вмісту залежно від його структури і складових  
частин. Час вивільнення вмісту з м’яких желатинових капсул  
залежить від складу желатинової оболонки і методу одержан-  
ня. Найшвидше вивільняються ЛР із капсул, отриманих кра-  
пельним методом. Капсули, отримані методом пресування,  
мають товщу і більш рівномірну за товщиною стінку.

Оскільки вміст м’яких капсул перебуває в рідкому стані,  
активний інгредієнт швидко всмоктується, що особливо важ-  
ливо в разі його малих дозувань (серцеві глікозиди, гормони,  
стероїди, снодійні препарати).

Таким чином, желатинові капсули завдяки цінним власти-  
востям і численним перевагам є незамінною лікарською фор-  
мою для багатьох препаратів і набувають подальшого розвитку  
у фармацевтичній промисловості.

***ГЛАВА 6***

Фармацевтичні розчини.  
Краплі. Сиропи

Серед широкого асортименту лікарських засобів, шо вико-  
ристовуються в лікарській практиці, рідкі лікарські форми по-  
сідають значне місце (близько 15%) і не втрачають свого зна-  
чення.

Рідкі лікарські форми, за дисперсологічною класифікацією,—  
це вільні всебічно дисперсні системи, в яких речовини (тверді,  
рідкі чи газоподібні) розподілені в рідкому дисперсійному се-  
редовищі.

Залежно від дисперсної фази РЛФ можуть являти собою го-  
могенні (істинні розчини, розчини високомолекулярних речо-  
вин), гетерогенні (колоїдні розчини, суспензії, емульсії) або по-  
єднання цих основних типів дисперсних систем (комбіновані  
системи у вигляді водних, спирто-водних або інших витяжок  
із ЛРС рослинного, тваринного і мінерального походження).

За характером зв'язку частинок дисперсної фази прийнято  
розрізняти ліофільні дисперсні системи, для яких характерна  
інтенсивна взаємодія з утворенням розвинених сольватних  
шарів, і ліофобні системи, в яких така взаємодія виражена сла-  
бо або відсутня взагалі.

Іноді між властивостями різних видів РЛФ дуже важко про-  
вести чітку грань, наприклад між істинними розчинами і роз-  
чинами ВМС, або між розчинами ВМС і колоїдними розчина-  
ми. Тому, даючи їм характеристику, у фармацевтичній практи-  
ці використовують одні й ті ж терміни (наприклад, «розчин  
глюкози» і «розчин желатину»), У комбінованих дисперсних  
системах речовини можуть знаходитися як в розчиненому ста-  
ні, так і у вигляді тонких суспензій та емульсій.

Рідкі ліки застосовують у медичній практиці дуже широко,  
їх призначають для внутрішнього (розчини, настойки, краплі,  
сиропи тощо) і зовнішнього застосування (примочки, полоскан-  
ня, піни медичні тощо). Особливу групу РЛФ складають ін’єк-  
ційні та інфузійні препарати.

— 180 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

Згідно з ДФУ до рідких лікарських форм належать:

* рідкі лікарські засоби для орального застосування (роз-  
  чини, краплі, сиропи, суспензії та емульсії);
* рідкі ЛЗ для оромукозного застосування (розчини, крап-  
  лі, спреї, суспензії, розчини для ясен, обполіскувані для горла,  
  промивки для рота тощо);
* рідкі лікарські засоби для зрошення (стерильні водні роз-  
  чини);
* лікарські засоби для парентерального застосування (ін’єк-  
  ційні та інфузійні препарати, концентрати);
* очні лікарські форми (очні краплі, спреї, примочки, рі-  
  дини для обробки контактних лінз);
* назальні засоби (назальні промивання, краплі в ніс і рід-  
  кі спреї);
* вушні засоби (вушні промивання, вушні краплі та спреї);
* лікарські засоби, що знаходяться під тиском (аерозолі,  
  спреї);
* піни медичні;
* рідкі екстракційні препарати (настойки, рідкі екстрак-  
  ти, екстракти-концентрати, деякі максимально очищені пре-  
  парати).

Наведені класифікації є умовними, але вони мають певну  
практичну значимість, оскільки допомагають виробити мето-  
дичні підходи приготування тих чи інших РЛФ і забезпечувати  
належні вимоги до кожної групи рідких ліків з урахуванням  
їхніх властивостей, призначення і особливостей технології.

У цьому розділі розглянуті фармацевтичні розчини, краплі  
й сиропи, яких об’єднує схожість технологічних прийомів ви-  
готовлення. Інші рідкі лікарські форми будуть описані в на-  
ступних главах.

1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ  
   ПРОЦЕСУ РОЗЧИНЕННЯ

В основу виробництва більшості РЛФ покладено процес  
розчинення.

Розчинення — спонтанний, мимовільний дифузійно-кінетич-  
ний процес, що відбувається при зіткненні речовини, що розчи-  
няється, з розчинником. Найважливішою особливістю проце-  
су розчинення є його мимовільність (спонтанність). Достатньо

— 181 —

ГЛАВА 6

простого дотику речовини з розчинником, шоб через деякий  
час утворилася однорідна система — розчин.

Розчини займають проміжне положення між хімічними спо-  
луками та механічними сумішами. Від хімічних сполук розчини  
відрізняються змінністю складу, а від механічних сумішей — од-  
норідністю. Ось чому розчинами називають однофазні системи  
перемінного складу, що утворені не менше ніж двома незсиежними  
компонентами.

У фармацевтичній практиці розчини одержують із твердих,  
рідких та газоподібних ЛР. Як правило, отримання розчинів  
з рідких речовин, взаєморозчинних один в одному або таких,  
що змішуються між собою, не має особливих труднощів, як  
просте змішування двох рідин. Розчинення ж твердих речо-  
вин, особливо повільно- і важкорозчинних, є складним і тру-  
домістким процесом.

Розчинність рідин у рідинах коливається в широких межах.  
Відомі рідини, шо необмежено розчиняються одна в одній  
(спирт і вода) — тобто рідини, подібні за типом міжмолекуляр-  
ної взаємодії. Є рідини, обмежено розчинні одна в одній (етер  
чи естер і вода), і, нарешті, рідини, шо практично нерозчинні  
одна в одній (бензен і вода). Обмежена розчинність спостері-  
гається в сумішах ряду полярних і неполярних рідин, поляри-  
зованість молекул яких, а отже й енергія міжмолекулярних  
дисперсійних взаємодій, різко відрізняються. При відсутності  
хімічних взаємодій розчинність максимальна в тих розчинни-  
ках, міжмолекулярне поле яких за інтенсивністю близьке до  
молекулярного поля розчиненої речовини. Для полярних рід-  
ких речовин інтенсивність поля частинок пропорційна діелек-  
тричній сталій.

Діелектрична стала води дорівнює 80,4 (при 20 °С). Отже,  
речовини, що мають високі діелектричні сталі, будуть більшою  
чи меншою мірою розчинятися у воді. Однак це правило не  
завжди дійсне, особливо щодо органічних сполук. У цих випад-  
ках на розчинність речовин впливають наявність різних кон-  
куруючих функціональних груп, їх кількість, відносна молеку-  
лярна маса, розмір і форми молекули та інші фактори.

Зі збільшенням температури взаємна розчинність обмеже-  
но розчинних рідин у більшості випадків зростає, і часто при  
досягненні певної для кожної пари рідин температури — так  
званої критичної — рідини повністю змішуються (фенол і вода

— 182 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

при критичній температурі 68,8 °С і вище розчиняються один  
в одному в будь-яких пропорціях). При зміні тиску взаємна  
розчинність змінюється незначно.

Розчинність газів у рідинах прийнято виражати коефіцієн-  
том поглинання, який вказує, скільки об ’ємів цього газу, приведе-  
них до нормальних умов (температури 0°С, тиску 1 атм), розчи-  
няється в одному об’ємі рідини при даній температурі і парціаль-  
ному тискові газу 1 атм. Розчинність газу в рідинах залежить  
від природи рідин і газу, тиску і температури. Залежність роз-  
чинності газу від тиску виражається законом Генрі, згідно  
з яким розчинність газу в рідині прямо пропорційна його тис-  
кові над розчином при незмінній температурі. Проте за високо-  
го тиску, особливо для газів, що хімічно взаємодіють з розчин-  
ником, спостерігається відхилення від закону Генрі. А з підви-  
щенням температури розчинність газу в рідині зменшується.

Будь-яка рідина має обмежену розчинну здатність. Це озна-  
чає, що певна кількість розчинника може розчинити лікарську  
речовину в кількостях, що не перевищують певної межі. Роз-  
чинністю речовини називається кількість її, виражена в грамах,  
що насичує 100г розчинника. Відомості про розчинність лікар-  
ських речовин в основних розчинниках наведені в НД.

Розчинність ЛР в розчиннику залежить від температури. Для  
переважної більшості твердих речовин розчинність їх зі збіль-  
шенням температури підвищується. Проте бувають винятки  
(наприклад, солі кальцію). Деякі ЛР можуть розчинятися по-  
вільно (хоча розчиняються в значних концентраціях). В метою  
прискорення розчинення таких речовин вдаються до простих  
(нагрівання, попереднє подрібнення речовини, перемішуван-  
ня суміші) або більш складних прийомів (використання спів-  
розчинників або гідротропних речовин, комплексоутворення,  
солюбілізації та ін.).

Здебільшого для підвищення розчинності використовуєть-  
ся солюбілізація — процес мимовільного переходу в стійкий розчин  
нерозчинних або важкорозчинних речовин за допомогою ПАР. Така  
розчинність іноді називається колоїдною, або сполученою.

У процесі розчинення можна умовно виділити такі стадії:

1. Поверхня твердого тіла контактує з розчинником, що  
   супроводжується змочуванням, адсорбцією і проникненням  
   розчинника в мікропори частинок твердого тіла.

— 183 —

ГЛАВА 6

1. Молекули розчинника взаємодіють з шарами речовини  
   на поверхні розділення фаз. При цьому відбувається сольвата-  
   ція молекул або іонів і відрив їх від поверхні розділення фаз.
2. Сольватовані молекули або іони переходять у рідку фазу.
3. Вирівнювання концентрацій у всіх шарах розчинника.

Тривалість першої і четвертої стадії залежить переважно від

швидкості дифузійних процесів. Друга й третя стадії часто від-  
буваються миттєво або досить швидко і мають кінетичний  
характер (механізм хімічних реакцій). З цього випливає, що  
швидкість розчинення в основному залежить від дифузійних  
процесів.

Уперше дифузійний механізм розчинення описав О. М. Щу-  
карьов у 1896 році. За його рівнянням швидкість процесу зале-  
жить від різниці концентрацій і поверхні розділення фаз. Су-  
часна теорія про розчинення твердих тіл грунтується на уяв-  
ленні про цей процес як про кінетику гетерогенних процесів,  
при яких можуть проявлятися як дифузійні, так і міжфазні  
процеси (хімічні). Ця теорія розвинена в працях інших учених.  
Відправним положенням дифузійно-кінетичної теорії слід вва-  
жати наявність прилеглого дифузійного шару і його вплив на  
зміну швидкості процесу. Кінетика процесу розчинення опи-  
сується таким рівнянням

77 = 7ГГ^“'5<С»“С')”' **<6і)**

лг Д + 0 • У

де

де — кількість речовини, що розчинилася за одиницю часу

(швидкість розчинення), кг/с; Д — коефіцієнт дифузії; у — ко-  
ефіцієнт швидкості міжфазного процесу; 5 — ефективна тов-  
щина прилеглого дифузійного шару, м; 5—поверхня твердої  
фази, м2; С0 — концентрація насиченого розчину, кг/м3; С, —  
концентрація розчину на даний момент часу, кг/м3; п— поря-  
док реакції розчинення. У воді майже для всіх ЛР дорівнює  
одиниці (кінетична ділянка розчинення).

Константа швидкості розчинення Ку при сталому об’ємі  
рідкої фази визначається рівнянням

Ку

у Д  
Д + 5 у

(6.2)

Очевидно, що процесом розчинення можна керувати, варі-  
юючи різними технологічними чинниками. Так, для збільшен-

— 184 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

ня швидкості розчинення (рівняння (6.1)) можна змінити тем-  
пературний режим, збільшити різницю концентрацій, змен-  
шити в’язкість і товщину прилеглого дифузійного шару шля-  
хом зміни гідродинамічних умов, подрібнити вихідну речовину,  
збільшуючи поверхню контакту з розчинником. Для реалізації  
цих можливостей технологічний процес ведуть у реакторах, які  
мають оболонку для обігрівання парою або для охолодження  
системи розсолом, і перемішувальний пристрій. Перемішуван-  
ня дозволяє переміщати шари рідини в реакторі, при цьому  
збільшується різниця концентрацій і замінюється молекулярна  
дифузія в рідкому середовищі на конвективний і турбулентний  
масоперенос. Інтенсивне перемішування зменшує товщину  
дифузійного прилеглого шару і сприяє швидкому завершенню  
розчинення.

Знання технологічних основ розчинення важливі для вироб-  
ників майже всіх ЛФ, де розчини є напівпродуктами або допо-  
міжними компонентами в процесі одержання конкретної лі-  
карської форми.

1. ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗЧИННИКІВ

У процесі готування РЛФ завжди використовується розчин-  
ник, який є відповідно дисперсійним середовищем. Під роз-  
чинниками розуміють хімічні сполуки або суміші, здатні розчи-  
няти різні речовини й утворювати з ними однорідні системи —  
розчини.

Розчинники можуть бути полярними і неполярними речовина-  
ми. До перших належать рідини, які поєднують велику діелект-  
ричну сталу, великий дипольний момент з наявністю функціо-  
нальних груп, що забезпечують утворення координаційних (зде-  
більшого водневих) зв’язків (це вода, кислоти, нижчі спирти  
і гліколі, аміни і т. д.). Неполярними розчинниками є рідини  
з малим дипольним моментом, які не мають активних функці-  
ональних груп (наприклад, вуглеводні, галоїдоалкіли і т. ін.).

До розчинників, шо використовуються в приготуванні РЛФ,  
висувають певні вимоги, а саме: вони повинні мати високу здат-  
ність розчиняти; бути стійкими при зберіганні, хімічно і фарма-  
кологічно індиферентними; не мати неприємного смаку і запаху,  
повинні бути доступними за вартістю; не бути середовищем для  
розвитку мікроорганізмів.

— 185 —

ГЛАВА 6

Як розчинники у фармацевтичній практиці для приготу-  
вання розчинів використовують: воду очищену, етанол, гліце-  
рин, жирні олії та мінеральні масла, хлороформ, етер діетило-  
вий тощо. Нині асортимент розчинників значно розширився  
за рахунок кремнійорганічних сполук, етилен- і пропіленгліко-  
лів, поліетиленоксидів, диметилсульфоксиду та інших речовин.

Виходячи з хімічної класифікації, всі розчинники поділя-  
ють на неорганічні і органічні, водні та неводні.

1. Водні розчинники

Вода очищена (Aqua purificata). З неорганічних сполук є  
найпоширенішим розчинником. Вода фармакологічно індифе-  
рентна, доступна і добре розчиняє багато ЛР, але водночас  
у ній дуже легко і швидко гідролізуються деякі речовини і роз-  
виваються мікроорганізми.

Вода очищена, шо використовується у фармацевтичному  
виробництві, має бути максимально хімічно очищеною і від-  
повідати відповідній НД. У кожній серії отриманої води обо-  
в'язково перевіряють значення pH (5,0—6,8), вміст загального  
органічного вуглецю — не більше 0,5 мг/л, нітратів — не біль-  
ше 0,00002 % (0,2 ppm), хлоридів, сульфатів, кальцію і магнію,  
важких металів — не більше 0,00001 % (0,1 ppm). Допускається  
присутність солей амоніаку — не більше 0,00002 %, сухого за-  
лишку — не більше 0,001 %, бактеріальних ендотоксинів — мен-  
ше 0,25 МО/мл. Для безперервної оцінки якості отриманої води  
застосовують вимір питомої електропровідності, яка повинна  
бути не більше 4,3 мкСм • см-1 при температурі 20 °С. Однак  
метод недостатньо об’єктивний, оскільки результат залежить  
від ступеня іонізації молекул води і домішок. У воді, очищеній  
методом мембранної фільтрації, визначають загальну кількість  
життєздатних аеробних мікроорганізмів — не більше 100 в 1 мл.

Очищену воду в промислових умовах отримують переваж-  
но з питної (водопровідної) або демінералізованої (знесоленої)  
води, яка пройшла спеціальну водопідготовку. Водопідготов-  
кою називають поліпшення якості води, що надходить з водо-  
джерела для виробничого використання.

Основним завданням водопідготовки є одержання води, яка  
не містить або містить мінімальну кількість домішок, здатних  
при дистиляції в апаратах утворювати твердий шар — накип.

— 186 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

У появі накипу беруть участь різні речовини, основні серед  
них — кальцій і магній гідрокарбонати, які при нагріванні роз-  
падаються на вільну вуглекислоту і нерозчинні кальцій і маг-  
ній карбонати. В утворенні накипу також беруть участь інші  
мінеральні солі, механічні домішки, розчинені органічні речо-  
вини, кремнезем, силікати, ферум гідрокарбонат, глинозем та  
інші речовини, які необхідно обов’язково усунути. Залежно від  
характеру домішок і призначення води її очищення ведуть різ-  
ними способами.

1. Видалення механічних домішок. Механічні домішки зви-  
   чайно відокремлюють відстоюванням з подальшою деканта-  
   цією або фільтруванням. З цією метою використовують пісоч-  
   ні фільтри. Воду з високою тимчасовою і постійною твердістю  
   піддають попередньому зм’якшенню, для чого використову-  
   ють методи осадження та іонного обміну.

Метод осадження. Цей метод полягає в переведенні іонів  
кальцію і магнію в малорозчинні сполуки шляхом додавання  
до води розчинів попередньо розрахованих кількостей кальцій  
гідроксиду, натрій гідроксиду, натрій карбонату кристалічного  
та ін. Після кількох годин взаємодії накипоутворювачів із за-  
значеними реактивами утворюються осади, які потім видаля-  
ють відстоюванням або фільтруванням.

Метод іонного обміну. Метод грунтується на обміні катіонів  
кальцію і магнію на катіони натрію або водню, шо містяться  
в практично нерозчинному у воді матеріалі — катіоніті. Вода,  
пропущена через катіонітові фільтри, буде містити лише натрі-  
єві солі або мінеральні кислоти, які добре розчиняються і не-  
здатні утворювати накип в апаратах для перегонки. Цей метод  
має ряд переваг перед осадженням: більш якісне усунення твер-  
дості води; проста будова і обслуговування апаратури; низька  
вартість водопідготовки; можливість одночасного видалення  
органічних речовин. Недоліком методу слід вважати збільшен-  
ня лужності та кількості деяких солей у зм’якшеній воді. До-  
кладніше цей метод описаний у розділі, присвяченому одер-  
жанню демінералізованої води способом іонного обміну.

1. Коагуляція колоїдних домішок. Колоїдну каламуть можна  
   видалити лише після попереднього укрупнення завислих час-  
   ток. Для руйнування колоїдної системи необхідно нейтралізува-  
   ти електричний заряд частинок. Позбавлені заряду частинки під  
   дією сил взаємного притягання з’єднуються — коалесціюють.

187 —

ГЛАВА 6

Як електроліти використовують алюміній сульфат або галуни

алюмокалієві.

Токсикологічні показники якості води характеризують не-  
шкідливість її хімічного складу. Концентрація хімічних речо-  
вин, що зустрічаються у воді або доданих до води в процесі її  
обробки, не повинна перевищувати існуючих нормативів.

Воду демінералізовану (знесолену) одержують, як правило,  
з водопровідної води питної якості, яка попередньо піддається  
ретельному аналізу, тому що в ній міститься значна кількість  
розчинених і завислих речовин. Демінералізація води (звіль-  
нення від присутності небажаних катіонів та аніонів) у промис-  
лових умовах проводиться за допомогою іонного обміну і ме-  
тодів розділення через мембрану.

1. Іонний обмін грунтується на використанні іонітів — сіт-  
   частих полімерів різного ступеня зшивки, з гелевою або мікро-  
   пористою структурою, ковалентно зв’язаних з іоногенними  
   групами. Дисоціація цих груп у воді або розчинах дає іонну  
   пару — фіксований на полімері іон і рухливий протиіон, який  
   обмінюється на іони однойменного заряду (катіони або ані-  
   они) з розчину. Промислова іонообмінна установка складаєть-  
   ся з 3—5 пар катіонітових і аніонітових колонок.
2. Серед методів розділення через мембрану можна виділити:  
   зворотний осмос, ультрафільтрацію, діаліз і електродіаліз, випа-  
   ровування крізь мембрану. Ці методи базуються на використан-  
   ні перегородок, які мають селективну проникність, завдяки чому  
   можливе одержання води без фазових і хімічних перетворень.

Зворотний осмос (гіперфільтрація) — перехід розчинника  
(води) з розчину крізь напівпроникну мембрану під дією зов-  
нішнього тиску. Надлишковий робочий тиск сольового розчи-  
ну набагато більший від осмотичного. Рушійною силою зворот-  
ного осмосу є різниця тисків по обидві сторони мембрани. Цей  
метод розділення вперше був запропонований у 1953 році

Ч. Е. Рейдом для знесолення води.

Ультрафільтрація — процес мембранного розділення розчи-  
нів високомолекулярних сполук під дією різниці тисків. Цей  
метод використовують, якщо осмотичний тиск несумірно ма-  
лий порівняно з робочим тиском. Рушійною силою є різниця  
тисків — робочого й атмосферного. Для розділення застосо-  
вують мембрани двох типів: пористі— із розміром пор 10-4—  
10 ' мкм (0,1 — 1 нм) і непористі дифузійні.

— 188 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

Електродіаліз. Механізм розділення грунтується на спрямо-  
ваному русі іонів у поєднанні із селективною дією мембран під  
впливом постійного струму. Як іонообмінні застосовують ка-  
тіонітові і аніонітові мембрани.

Випаровування крізь мембрану. Розчинник проходить крізь  
мембрану і у вигляді пари видаляється з її поверхні в потоці  
інертного газу або під вакуумом. Для цього використовують  
мембрани з целофану, поліетилену, ацетатцелюлози та ін. Пе-  
ревагою мембранних методів, які все більше впроваджуються  
у виробництво, є значна економія енергії. Витрати її при одер-  
жанні води очищеної або аналогічної за чистотою демінералі-  
зованої складають (кВт • час/м3): дистиляцією — 63,6; електро-  
лізом — 35,8; зворотним осмосом — 3,7. Також можливо по-  
рівняно легко регулювати якість води. Недоліком методу є  
небезпека концентраційної поляризації мембран і отворів, шо  
може призвести до проходження небажаних іонів або молекул  
у фільтрат.

Вода демінералізована використовується для миття склота-  
ри, закупорювальних і допоміжних матеріалів, а також для  
живлення аквадистиляторів під час одержання води очищеної  
(дистильованої) і води для ін’єкцій.

Воду очищену отримують переважно методом дистиляції (пе-  
регонки) водопровідної питної або демінералізованої води  
в дистиляційних апаратах різних конструкцій. Основними вуз-  
лами будь-якого дистиляційного апарата є випарник, конден-  
сатор і збірник. Суть методу перегонки полягає в тому, що  
вихідну воду заливають у випарник і нагрівають до кипіння.  
Відбувається фазове перетворення рідини в пару, при цьому  
водяна пара спрямовується в конденсатор, де конденсується,  
й у вигляді дистиляту надходить у приймач. Такий метод вима-  
гає великої кількості енергії, тому на деяких заводах отриму-  
ють воду очищену методами розділення крізь мембрану.

Одержання води очищеної дистиляцією на фармацевтич-  
них підприємствах здійснюється за допомогою дистиляційних  
апаратів, високопродуктивних колонних установок і різних  
конструкцій термокомпресійних дистиляторів. Для недистиля-  
ційних методів отримання води застосовують дво- і триступін-  
чаті установки зворотного осмосу з ультрафільтрацією від різ-  
них виробників «Джерело-600» (Україна), «Осмотрон», «Муль-  
тритрон» (Швейцарія), “О.чтосагЬ” (Англія) та ін.

189 —

ГЛАВА 6

При одержанні стерильних препаратів непарентерального  
призначення, для застосування дітям до одного року, для про-  
мивання великих ранових поверхонь, опіків, після хірургічних  
втручань тощо, для приготування розчинів з лімітом піро-  
генності використовують воду високоочишену або воду для  
ін’єкцій.

Високоочиїцена вода (Aqua valde purificata) — особливо чис-  
та, апірогенна, вільна від домішок органічних і неорганічних  
речовин, повинна відповідати усім вимогам ДФУ. Її отриму-  
ють комбінованими методами мембранного розділення (напри-  
клад, методом подвійного осмосу з деіонізацією та ультрафільт-  
рацією) на спеціально сконструйованому обладнанні. Для за-  
безпечення належної якості такої води слід використовувати  
валідовані процедури і регулярний контроль електропровідно-  
сті й мікробної чистоти в процесі виробництва.

Вода для ін'єкцій (Aqua pro ingectionibus) повинна відповідати  
всім вимогам до води очищеної, а також має бути стерильною  
і апірогенною. Вода для ін’єкцій повинна бути вільною від  
механічних видимих включень, які визначають відповідно до  
НД. Термін використання води для ін’єкцій регламентується  
24 годинами з моменту одержання, за умови її зберігання  
в асептичних умовах.

Будова і принципи роботи обладнання для отримання води  
очищеної та води для ін’єкцій описані в главі «Лікарські засо-  
би для парентерального застосування».

1. Неводні розчинники

Багато лікарських речовин через погану розчинність у воді  
або не можуть бути застосовані в медичній практиці, або знач-  
ною мірою втрачають свій терапевтичний ефект. Для одержан-  
ня розчинів з таких речовин застосовують неводні розчинни-  
ки: спирти, етери й естери, олії і т. ін. Часто використовують  
змішані розчинники, які мають вищу розчинювальну здатність,  
ніж окремий розчинник. Неводні розчинники, поряд із загаль-  
ними вимогами, повинні бути малотоксичними, прозорими,  
мати незначну в’язкість.

Етанол (спирт етиловий) (Spiritus aethylicus). Прозора, безбарв-  
на, рухома рідина з характерним запахом і пекучим смаком,  
кипить при температурі 78 °С. У фармацевтичному виробни-

— 190 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

шві застосовують етиловий спирт (С2Н5ОН), який одержують  
з харчових видів сировини: крохмалевмісної (зернові, картоп-  
ля) і цукровмісної (бурякоцукрова і тростинна меляса, цукрові  
буряки) мікробіологічним способом, в основі якого лежить  
зброджування сировини дріжджами родини цукроміцетів. При  
цьому для фармацевтичної промисловості 55—65 % спирту' отри-  
мують із зернових, 10— 15 % — з картоплі, 2—3 % —з буряків  
і 20—25% — з меляси.

Залежно від сировини і ступеня очищення розрізняють спирт  
ректифікований чотирьох гатунків: першого гатунку (96,0 %-вий  
за об’ємом), вищого очищення (96,2 %-вий за об’ємом), спирт  
«Екстра» (96,5 %-вий за об’ємом) і спирт «Люкс» (96,3 %-вий  
за об’ємом). Етанол іншого походження для виробництва лі-  
карських препаратів не використовують через присутність не-  
допустимих домішок (спирту метилового та інших сполук).

Етанол можна віднести до неводних розчинників з певною  
умовністю, оскільки використовується не абсолютний етанол,  
а водно-спиртові розчини різної концентрації. Етанол змішу-  
ється в усіх співвідношеннях з водою, гліцерином, етером, хло-  
роформом. Він нейтральний, не окиснюється киснем повітря,  
має бактеріостатичну та бактерицидну дію. До негативних вла-  
стивостей етанолу слід віднести його неіндиферентність, смер-  
тельна доза 96 %-вого спирту етилового — приблизно 200—  
300 мл. Він сприяє осадженню білків, ферментів, легко займа-  
ється, має високу гігроскопічність, несумісний з окисниками,  
з деякими солями утворює кристалічні сполуки.

Етанол є одним з найбільш популярних розчинників для  
виготовлення фармацевтичних препаратів. На виробництво  
надходить 96,2—96,7 %-вий етанол, який розводять водою або  
слабким спиртом до необхідної концентрації.

Концентрація (вміст) етанолу виражається в об'ємних від-  
сотках і у відсотках за масою. Якшо немає спеціального зазна-  
чення, мають на увазі об’ємний відсоток. Концентрація етано-  
лу в об’ємних відсотках Су, %, показує, яка кількість мілілітрів  
безводного етанолу міститься в 100 мл розчину водно-спирто-  
вого при 20 °С. Концентрація етанолу у відсотках за масою  
Ст, %(т), показує, яка кількість грамів безводного етанолу мі-  
ститься в 100 г водно-спиртового розчину. Співвідношення між  
об’ємними відсотками і відсотками за масою наведено в ДФУ,  
шо складені на підставі залежності:

— 191

*ГЛАВА 6*

Сї\*Рб/в ^т" Рр-ну’ (6.3)

де р6/в — густина безводного етанолу; ррну — густина водно-спир-  
тового розчину.

Вміст етанолу у водно-спиртових розчинах визначають скля-  
ним та металевим спиртомірами, а також за густиною — за до-  
помогою денсиметра (ареометра) або пікнометра. За числовим  
значенням густини при 20 °С визначають і Ст, використо-  
вуючи таблиці ДФУ. За величиною густини, отриманою при  
інших температурах, і для показань скляного і металевого спир-  
томірів переведення в об’ємні відсотки при 20 °С проводять  
також за допомогою таблиць Видавництва стандартів (Росія,  
2001). Також вміст етанолу у водно-спиртовому розчині можна  
визначити рефрактометричним методом, за величиною поверх-  
невого натягу і температурою кипіння.

Розведення водно-спиртових розчинів проводять за об’ємом  
і за масою. При цьому зручно виходити з рівняння матеріаль-  
ного балансу по абсолютному спирту:

X• а = р • Ь, (6.4)

де X— кількість міцного етанолу; а — концентрація міцного  
етанолу; р — кількість етанолу необхідної концентрації; Ь — не-  
обхідна концентрація.

У разі розведення слабкими спиртами формула (6.4) набу-  
ває вигляду:

X• (а - с) = р • (Ь - с), (6.5)

де с — концентрація слабкого етанолу.

Формули (6.4) і (6.5) прийнятні для розрахунків розведення  
як у масових, так і в об’ємних відсотках. Але слід пам’ятати,  
шо в разі розведення об’ємів може бути використана лише  
об'ємна концентрація, у разі розведення масових кількостей —  
лише концентрація за масою.

При розведенні за об’ємом розраховують необхідний об’єм  
міцного етанолу. Визначення кількості води утруднене внаслі-  
док явища контракції, тобто зменшення об’єму суміші води  
і етанолу проти їх арифметичної суми. Тому простіше не роз-  
раховувати необхідну кількість води, а до розрахованої кілько-  
сті міцного етанолу додати воду до необхідного об’єму при тем-  
пературі 20 °С. Можна також користуватися алкоголеметрич-  
ними таблицями ДФУ.

У виробничих умовах етанол розводять переважно за ма-  
сою (температура при цьому не має значення). Об’ємну кон-

— 192 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

центрацію етанолу переводять у відсотки за масою та прово-  
дять розрахунки за формулами (6.4) і (6.5) або за правилом  
змішування. Переведення об’єму одержаного етанолу-ректи-  
фікату в масу проводиться шляхом зважування, а також за роз-  
рахунком через абсолютний етанол.

Зберігання і облік етанолу. На хіміко-фармацевтичних під-  
приємствах облік здійснюють за об’ємом безводного етанолу  
при 20 °С, адже склади підприємств одержують етанол-ректи-  
фікат за об’ємом. У документації вказують температуру в мір-  
нику, показання металевого спиртоміра, концентрацію етано-  
лу (при 20 °С), множника об’ємного вмісту безводного етано-  
лу, об’єм безводного етанолу при 20 °С. На виробництво етанол  
відпускається відповідно до необхідності за допомогою станда-  
ртних мірників.

Гліцерин (Glycerinum) — пропантриол-1,2,3; 1,2,3-триокси-  
пропан СН,ОНСНОНСН2ОН — трьохатомний спирт; сиропо-  
подібна безбарвна в’язка рідина солодкого смаку, без запаху.  
Його густина дорівнює 1,2636 г/см3.

Розчиняється у воді, спирті і в суміші спирту і етеру, але не  
розчиняється в етері, хлороформі та жирних оліях. Гліцеринові  
розчини легко змиваються водою і мають меншу адсорбцію  
розчинених речовин. При змішуванні з водою відбувається  
зменшення об’єму (контракція), що досягає найбільшого зна-  
чення для суміші, що містить 57 % гліцерину, одночасно під-  
вищується температура. Гліцерин гігроскопічний, він погли-  
нає до 40 % води, розчиняє багато органічних й неорганічних  
речовин: солі, їдкі луги, цукри, ароматичні спирти і т. ін.

У фармацевтичній практиці використовують не абсолют-  
ний гліцерин, як і спирт етиловий, а розведений водою, з вмі-  
стом гліцерину 86—90 % і густиною 1,225—1,235, тобто з вміс-  
том води 12—15%. Це пов’язано з тим, що безводний гліцерин  
дуже гігроскопічний і має подразнювальні властивості.

Ефір медичний (Aether medicinalis) — діетиловий етер. Безбарв-  
на, прозора, легкозаймиста рідина своєрідного запаху, пекуча  
на смак. Ефір медичний частіше називають просто ефіром (сте-  
ром). Розчиняється в 12 частинах води, змішується в усіх відно-  
шеннях зі спиртом етиловим, хлороформом, етером петролей-  
ним, жирними та ефірними оліями. За здатністю розчиняти ана-  
логічний хлороформу — у ньому розчиняються ті ж самі ЛІ\*  
і приблизно в такій же концентрації, що й у хлороформі.

193 —

*ГЛАВА 6*

Пари етеру отруйні, вони мають здатність осідати, дуже  
рухливі і можуть накопичуватися на далекій відстані від джере-  
ла випаровування. Температура займання етеру —40°С. Він,  
як і хлороформ, має наркотичну дію, належить до списку Б,  
у неводних розчинах використовується рідко —лише в комбі-  
нації з іншими розчинниками.

Жирні олії (Olea pinguia). Являють собою суміші естерів глі-  
церину і вищих жирних кислот. За зовнішнім виглядом — про-  
зорі або ледь забарвлені маслянисті рідини без запаху або зі  
слабким характерним запахом. У виробництві розчинів вико-  
ристовують рафіновані рослинні олії, отримані тільки методом  
холодного пресування. Як і всі жири, рослинні олії не змішу-  
ються з водою, малорозчинні в спирті етиловому, але легко —  
в етері та хлороформі.

Для приготування ЛП найчастіше використовують: мигда-  
льну, персикову, оливкову, соняшникову, соєву та інші олії.  
Якість їх регламентована відповідними НД за певними показ-  
никами: в'язкість, число омилення, йодне, кислотне й етерне  
числа тощо. Розчинення ЛР у них, як і в гліцерині, слід прово-  
дити при нагріванні.

Будучи біологічно нешкідливими, фармакологічно індифе-  
рентними, рослинні олії мають невисоку хімічну стабільність.  
Наявність в їх складі ненасичених жирних кислот є причиною  
їх згіркнення. При цьому в результаті окиснення і гідролізу  
жирів утворюються пероксидні сполуки, альдегіди та інші про-  
дукти, а олії набувають неприємного смаку і запаху. Світло,  
кисень повітря, волога і різні мікроорганізми посилюють ці  
процеси.

Масло вазелінове (Oleum vaselini). Являє собою фракцію  
нафти. Безбарвна, прозора, масляниста рідина без смаку і за-  
паху, є сумішшю насичених вуглеводнів С10Н22—СІ5Н32. Змішу-  
ється у будь-яких співвідношеннях з етером, хлороформом,  
бензином, оліями (крім рицинової), не розчиняється у воді  
й спирті. За розчинювальною активністю можна порівняти  
з рослинними оліями.

Масло вазелінове не всмоктується шкірою і слизовими обо-  
лонками, зменшує резорбцію лікарських речовин. Істотним  
недоліком є те, що при нанесенні на шкіру воно значною мі-  
рою перешкоджає її газо- і теплообміну. З цієї причини, а та-  
кож через обмежену розчинювальну здатність використовуєть-

— 194 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

ся рідше, ніж рослинні олії. Ширше використовується в техно-  
логії МЛФ.

Димексид (Оітехісіит) — диметилсульфоксид. Сіркоорганіч-  
на сполука, похідна сульфур діоксиду. Безбарвна, прозора рі-  
дина або безбарвні кристали зі специфічним запахом. Дуже  
гігроскопічний. Змішується в усіх співвідношеннях із водою,  
спиртом, ацетоном, гліцерином, хлороформом, етером, рици-  
новою олією. Є розчинником ЛР різної хімічної природи.

Інтерес до цього розчинника пов'язаний не лише з його  
високою розчинювальною здатністю, але й з властивістю легко  
проникати крізь неушкоджені тканини, проводячи із собою  
розчинені речовини. Крім того, димексид має знеболювальну,  
протизапальну та жарознижувальну дію, а також антимікроб-  
ний ефект. Ці властивості димексиду широко використовують  
у технології рідких і м’яких лікарських форм.

Поліетиленгліколі (ПЕГ) одержують шляхом поліконденса-  
ції окису етилену і етиленгліколю, які відрізняються за серед-  
ньою молекулярною масою. ПЕГ 200, 300, 400, 600 — в’язкі,  
безбарвні, прозорі, помірно гігроскопічні рідини зі слабким  
характерним запахом. Вони нейтральні, фізіологічно індифе-  
рентні, розчиняються у воді і спирті, стійкі при зберіганні і не  
піддаються гідролізу.

ПЕГ має здатність розчиняти багато АФІ. Як розчинники  
застосовуються низькомолекулярні поліконденсати, шо пере-  
бувають за нормальних умов у рідкому стані. Найчастіше ви-  
користовується поліетиленоксид (ПЕО400) — як добрий роз-  
чинник сульфаніламідів, анестезину, камфори, кислот бензой-  
ної та саліцилової, фенобарбіталу тощо.

У виробництві рідких лікарських форм як розчинники та-  
кож використовують етилолеат, бензилбензоат, есилон-4, еси-  
лон-5 та ряд інших.

1. ТЕХНОЛОГІЯ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Виробництво нестерильних РЛФ має відбуватися у вироб-  
ничих приміщеннях з класом чистоти не нижче О. У тих ви-  
падках, коли передбачена стерильність продукції, повинні ви-  
користовуватися приміщення класів чистоти С або А/В.

Технологія РЛФ залежить від властивостей діючих речовин  
(агрегатний стан, розчинність тошо) і властивостей розчинни-

**— 195 —**

*ГЛАВА 6*

ка (природа, в’язкість, леткість та ін.) Однак технологічні під-  
ходи до їх виробництва однакові і зводяться до розчинення або  
змішування речовин, очищення розчину від механічних домішок,  
фасування и пакування готового продукту.

1. Розчинення речовин

Основною стадією приготування розчинів, крапель і сиропів  
є розчинення лікарських і допоміжних речовин у розчиннику.  
Ця стадія здійснюється в реакторах при постійному перемішу-  
ванні. Для розчинення важко- і повільнорозчинних речовин  
використовують реактори з оболонками.

Для приготування олійних або гліцеринових розчинів також  
використовують реактори з підігрівом.

Як правило, розчинення речовин відбувається без особли-  
вих труднощів. Але слід пам’ятати, що при розчиненні етано-  
лу, багатьох лугів, кислот та інших речовин у воді виділяється  
тепло, тому додаткове нагрівання для прискорення процесу  
призводить до зменшення розчинності. Іноді розчинення су-  
проводжується зміною сумарного об’єму, це відбувається при  
змішуванні етанолу, гліцерину та інших спиртів з водою.

Усі лікарські форми з рідким дисперсійним середовищем  
готують масо-об’ємним методом, за винятком тих, де розчин-  
никами виступають рідини з більшою питомою масою, в’язкі  
або леткі.

Процесом розчинення можна управляти, варіюючи різни-  
ми технологічними факторами. Так, для збільшення швидкості  
розчинення можна змінювати температурний режим, збільшу-  
вати різницю концентрацій, зменшувати в’язкість і товщину  
прилеглого дифузійного шару шляхом зміни гідродинамічних  
умов, подрібнювати вихідну сировину, збільшуючи поверхню  
контактування з розчинником і т. д. Перемішування широко  
застосовується в хіміко-фармацевтичному виробництві для рів-  
номірного розподілу складових компонентів у рідких середо-  
вищах, а також для прискорення теплових, дифузійних і біохі-  
мічних процесів. На практиці використовують такі способи:

* механічне перемішування — за допомогою мішалок різних  
  конструкцій, які застосовуються для перемішування рідини;
* циркуляційне перемішування здійснюється шляхом багатора-  
  зового перекачування рідини насосом або за допомогою со-  
  пел через апарат;

— 196 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

* пневматичне перемішування — перемішування за допомогою  
  стисненого повітря або іншого газу за допомогою пульсато-  
  рів або барботера; перемішування в трубопроводах;
* акустичне перемішування — здійснюється за допомогою ге-  
  нераторів ультразвуку, при цьому виникають кавітації і ме-  
  ханічна дія на тверду фазу, шо значно прискорює процес  
  розчинення.

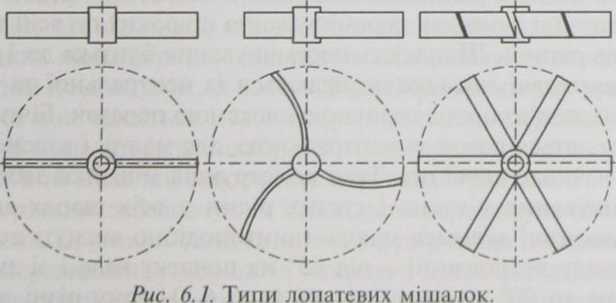
Найбільш поширеним є механічне перемішування за допо-  
могою мішалок різних конструкцій. Залежно від швидкості  
обертання вони поділяються на тихохідні (0,2—1,5 об/с) і швид-  
кохідні (2,0—30 об/с). Робочою частиною мішалки є лопаті різ-  
ної форми, які кріпляться на валу і приводяться в обертальний  
рух від електропривода, встановленого, як правило, зверху на  
кришці реактора. Для приготування розчинів використовують  
і нижньопривідні змішувальні пристрої.

За будовою лопатей розрізняють мішалки лопатеві, пропе-  
лерні, турбінні та ін. Іноді для перемішування використовують  
спеціальні мішалки, наприклад якірні чи рамні. Залежно від  
конструкції апарата і розташування вала мішалки перемішу-  
вання буває горизонтальне, вертикальне або похиле.

Лопатеві мішалки використовуються для перемішування  
рідин з невеликою в’язкістю (до 0,1 Па-с). Вони складаються  
з двох або більшої кількості лопатей (рис. 6.1), розташованих  
перпендикулярно або похило до осі вала.

На кінці лопаті швидкість складає 1—5 м/с, тому перемішу-  
ються лише шари, що знаходяться у безпосередній близькості

а б в



а — дволопатева мішалка з прямими вертикальними лопатями;  
б — трилопатева мішалка з вигнутими вертикальними лопатями;  
в — шестилопатева мішалка з похилими лопатями (куч нахилу  
лопатей <45°)

**197 —**

*ГЛАВА 6*

від лопатей, створюючи ламінарні  
і радіальні потоки. Для збільшен-  
ня об’єму перемішування шарів  
рідини створюють багаторядні (ба-  
гатоярусні) мішалки, в яких на од-  
ному валу на різній висоті кріпить-  
ся кілька лопатей. Для збільшення  
осьових потоків лопаті роблять  
похилими. До лопатевих конструк-  
цій відносять мішалки спеціально-  
го призначення: якірні, рамні і пла-  
нетарні.

Якірні мішалки використову-  
ються для перемішування густих  
чи в’язких рідин і мас (рис. 6.2).  
Вони мають форму, відповідну до  
внутрішньої поверхні реактора, їх  
діаметр близький до внутрішньо-  
го діаметра апарата. Перебуваючи  
на відстані 6—8 мм від стінки, якір-  
на лопать під час роботи очищає  
внутрішню стінку і дно апарата,  
унаслідок цього поліпшується теп-

лообмін і унеможливлюють перегрівання вмісту. Швидкість  
обертання невелика і становить 1,0— 1,Зоб/с.

Рамні мішавши, подібно до якірних,— міцні, а тому призна-  
чені для в’язких рідин. Складаються з кількох лопатей, з’єдна-  
них у вигляді рами для перемішування широких по всій товщи-  
ні шарів рідини. Швидкість перемішування близька до 1,3 об/с.

Планетарні мішалки складаються із центральної та бічних  
лопатей, пов'язаних з головною системою передач. Бічні лопа-  
ті обертаються разом із центральною, але мають і власне обер-  
тання навколо своєї осі. Така конструкція мішалки забезпечує  
перемішування в’язких і густих рідин у всіх шарах апарата.

Пропелерні міша.ши мають гвинтоподібно вигнуті лопаті —  
кут нахилу по довжині — від 45° на початку вала і зі змінним  
нахилом до 90° на кінці лопаті (рис. 6.3), тому різні ділянки  
лопаті під різним кутом зустрічають рідину і створюють інтен-  
сивні осьові вертикальні потоки. Це забезпечує підхоплення  
усіх її шарів і перемішування всього об’єму. Пропелерна мішал-

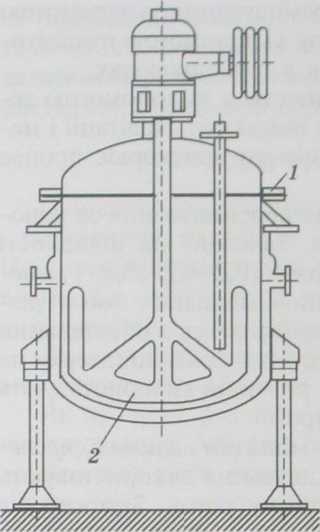


Рис.6.2. Реактор з якірною мі-  
шалкою:

/ — корпус реактора з оболонкою;  
2—якірна мішалка

— 198 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

а

Рис. 6.3. Пропелерні мішалки

ка може складатися з двох або трьох лопатей, діаметр яких ста-  
новить 0,25—0,3 діаметра апарата. Швидкість обертання для в’яз-  
ких рідин складає 2—8 об/с, для легкорухомих — 3—30 об/с.

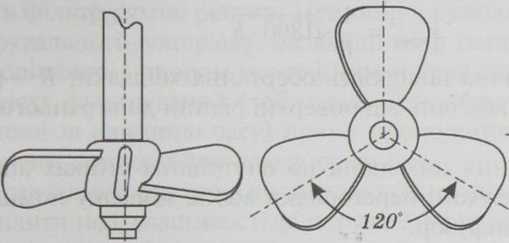
їх часто використовують для швидкісного перемішування  
розчинів з невеликою в’язкістю. Один пропелер дозволяє про-  
водити інтенсивне перемішування рідини в зоні, висота якої  
дорівнює діаметру апарата. При робочій висоті, шо перевищує  
діаметр апарата, на валу встановлюють кілька пропелерів.

Турбінні мішалки добре перемішують нев’язкі, в’язкі рідини  
та суспензії із завислими частинками. Турбіни бувають відкри-  
того і закритого типів. Діаметр турбін становить 0,25—0,5 діа-  
метра апарата, вони обертаються зі швидкістю 2—30 об/с. Стан-  
дартні турбіни виготовляють діаметром 300, 400, 500 і 600 мм.

Турбінні мішалки відкритого типу складаються з робочих  
коліс із прямими і зігнутими лопатями, а турбінні мішалки за-  
критого типу мають робоче колесо з каналами. Закрита турбіна,  
на відміну від відкритої, створює під час роботи радіальні пото-  
ки. Рідина надходить до мішалки по центральному отвору і ви-  
кидається по дотичній до колеса. При багаторазовому русі ріди-  
ни цикл повторюється і забезпечує ефективне перемішування.  
Турбінні мішалки складніші у виготовленні, тому вони дорожчі.

Турбінні мішалки створюють переважно радіальні та осьові  
потоки рідини, забезпечуючи інтенсивне перемішування в усьо-  
му об’ємі. Круговий (тангенційний) рух рідини поступово по-  
чинає переважати, утворюючи «вирву» і може настати момент,  
коли швидкість обертання мішалки дорівнюватиме швидкості  
кругового руху рідини. У цьому випадку ефективність перемі-  
шування буде зведена до мінімуму. Тому швидкість обертання  
мішалок не повинна перевищувати критичного значення.





**— 199 —**

*ГЛАВА 6*

D:\Home\e210677zav\AppData\Local\Temp\FineReader12.00\media\image55.jpeg

(6.6)

де Ккриг — критична швидкість обертання мішалки; /? —радіус  
апарата, м; А — відстань від поверхні рідини до верхнього краю

апарата, м.

Для зменшення цих явиш на внутрішніх стінках апаратів  
закріплюють нерухомі перегородки або ж мішалку помішають  
у спеціальний дифузор.

Очищення гомогенних систем від механічних домішок за-  
звичай здійснюється відстоюванням або фільтруванням за до-  
помогою пористих перегородок, які пропускають рідину і за-  
тримують тверді частинки. Рушійною силою процесу фільтру-  
вання є різниця тисків по обидві сторони фільтрувальної  
перегородки, яка відповідає опорові зустрічного потоку фільт-  
рату під час його проходження крізь шар осаду, шо утворюєть-  
ся на фільтрувальній перегородці. Ця різниця тисків може ство-  
рюватися різними способами:

* масою стовпа рідини;
* нагнітанням рідинними насосами;
* надлишковим тиском стисненого газу;
* створенням вакууму під фільтрувальною перегородкою;
* за допомогою відцентрової сили.

Якщо припустити, що тиск рідини в порах перегородки є  
ламінарним і що рідина проходить велику кількість капілярів  
однакових перерізу і довжини, то залежність між окремими  
факторами, що впливають на процес фільтрування, може бути  
виражена рівнянням Пуазейля:

де V — об’єм рідини, що витікає, м3; Т7— поверхня фільтра, м2;  
і — кількість капілярів на 1 м2; г— середній радіус капілярів, м;  
АР — різниця тисків по обидва боки фільтрувальної перегородки,  
Н/м2; т — час фільтрування, с; р — абсолютна в’язкість фільтра-  
ту, Н • с/м2; / — середня довжина капілярів, м.

З рівняння Пуазейля легко вивести швидкість фільтруван-  
ня. Знаменник правої частини рівняння виражає опір, який

1. Очищення розчинів

/•' ■£• 71 • /\*4 • АР ■ X  
8 п •/

(6.7)

— 200 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

чинить фільтр рухові рідини. Цей опір є сумою опору осаду та  
фільтрувального матеріалу. Зазвичай опір останнього невели-  
кий порівняно з опором осаду і ним можна знехтувати. Отже,  
швидкість фільтрування (тобто кількість фільтрату на одини-  
цю площі за одиницю часу) прямо пропорційна різниці тиску  
і обернено пропорційна опору осаду.

Серед безлічі факторів впливу на процес фільтрування мож-  
на виділити такі: властивості фільтрувальної перегородки (площа  
поверхні, стисливість, кількість і довжина капілярів та ін.); різ-  
ниця т-иску по обидві сторони фільтра; характеристики твер-  
дих компонентів фільтрованої системи (концентрація та роз-  
мір частинок, їхня стисливість тощо); опір фільтрувальної  
перегородки рухові фільтрату; опір осаду на фільтрі проходжен-  
ню фільтрату; в’язкість фільтрату; температура.

Найважливішою частиною будь-якого фільтра є фільтру-  
вальна перегородка, яка повинна затримувати тверді частинки  
і легко відділятися від них, мати достатню механічну міцність,  
низький гідравлічний опір та хімічну стійкість. Вона не повин-  
на змінювати фізико-хімічні властивості фільтрату, має забез-  
печувати можливість регенерації, бути доступною і дешевою.

Вибір фільтрувальних перегородок зумовлюється фізико-  
хімічними властивостями фільтрованої «суспензії» (здатність  
до розчинення рідкої фази, леткість, в’язкість, рН середовища  
тощо), концентрацією і дисперсністю твердої фази, вимогами  
до якості фільтрату, масштабами виробництва і т. д.

Залежно від дисперсності твердої фази, хімічної агресивно-  
сті та в’язкості рідкого середовища застосовують фільтруваль-  
ні перегородки з металевих, скляних, бавовняних, вовняних  
і полімерних волокон чи сіток, а також з нетканих матері-  
алів (фільтрувальний папір, зернисті порошки кизельгуру,  
фільтроперліту, глини білої, вугілля активованого, целюлози  
тощо). За структурою всі фільтрувальні матеріали можна роз-  
поділити на ткані (натурального і синтетичного походження)  
і неткані.

Велику роль у процесі фільтрації відіграють природа і струк-  
тура осаду та фільтрувальної перегородки. Від цих факторів  
залежить їх порізність, здатність зберігати форму і розмір пор  
у процесі фільтрування. Під дією перепаду тисків осади, то скла-  
даються з дуже дрібних частинок, стають стисливими. Процес  
ще більше ускладнюється при лолідисперсності твердої фази

— 201

*ГЛАВА 6*

внаслідок відкладення дрібних частинок у просвітах між біль-  
шими. Зауважимо, шо нестисливими є осади, шо складаються  
з не дуже дрібних монодисперсних частинок. Більшість реаль-  
них осадів має властивість стисливості, ступінь якої зростає зі  
зменшенням розміру частинок. Стисливою може виявитися  
і фільтрувальна перегородка. Тому в теоретичному аналізі роз-  
різняють процеси фільтрування за наявності нестисливих і стис-  
ливих осадів та перегородок.

Будова та принципи дії апаратів для фільтрування. Існує безліч  
конструкцій фільтрів, а відтак і спроб їх класифікації за різними  
ознаками. Обмежимося розглядом найбільш розповсюджених  
фільтрів, які поділимо на апарати періодичної і безперервної дії.

Найпростішим апаратом періодичної дії є нутч-фільтр, який  
використовується зазвичай у виробництвах малої потужності.  
Він являє собою вертикальний циліндричний корпус, розділе-  
ний фільтрувальною перегородкою на дві нерівні камери. Ви-  
хідний розчин завантажують у верхню, а фільтрат збирається  
у нижній камері. Необхідний перепад тисків створюється ва-  
куумом нижньої камери (верхня при цьому сполучена з атмо-  
сферою). Після промивання осад вивантажується, і цикл по-  
вторюється.

Нутч-фільтри зручні в тих випадках, коли необхідно отри-  
мати осади, вільні від домішок. Рідини зі слизовим осадом  
фільтруються дуже погано. Також не слід фільтрувати етерні  
та спиртові витяжки та розчини, оскільки етер і спирт при  
великому розрідженні швидко випаровуються, а їхні пари бу-  
дуть відсмоктуватися насосом і викидатися в повітря.

До поширених фільтрів періодичної дії, що працюють під  
тиском, належать друк-фільтри. Вони являють собою нутчі, верх-  
ня половина яких закрита і герметична, тому в ній можна ство-  
рювати надлишковий тиск, необхідний для прискорення фільт-  
рації. Нижня частина друк-фільтра негерметична. Необхідний  
тиск створюється за допомогою стисненого повітря. Друк-фільт-  
ри можна застосовувати в тих випадках, коли працюють зі спир-  
товими, етерними та іншими органічними розчинниками, що  
мають низьку температуру кипіння. За допомогою друк-фільт-  
рів можна фільтрувати в’язкі рідини.

Фільтр-прес — апарат з великою фільтрувальною здатністю  
та високою продуктивністю. Фільтр-прес дає можливість отри-  
мувати не лише освітлені рідини, а й промиті осади. Вони скла-

— 202 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

даються з ряду пустотілих чавунних рам і суцільних рифлених  
плит із жолобами, що чергуються. Між плитами і рамами про-  
кладають фільтрувальні тканинні перегородки (бельтинг), піс-  
ля чого весь пакет стягується гідравлічним механізмом. Фільт-  
рована рідина, що нагнітається насосом, надходить у камери  
фільтр-преса, звідки фільтрат, пройшовши крізь обидві фільт-  
рувальні перегородки кожної камери, стікає по жолобах до  
вихідних каналів, а осад накопичується всередині камер. Після  
видалення фільтрату здійснюють промивання осаду промив-  
ною рідиною, яка очищає і фільтрувальні перегородки, стіка-  
ючи по жолобах протилежної плити. Плити і рами, виготовле-  
ні з чавуну, сталі та кераміки, при необхідності обладнуються  
спеціальними каналами для теплоносіїв та холодоагентів. По-  
верхня фільтрування у фільтр-пресі досягає 140 м2, робочий  
тиск — 1,5 МПа, іноді до 1,6 МПа.

До групи апаратів періодичної дії належать також патронні  
фільтри. Вони складаються з елементів у вигляді закритих зни-  
зу труб з ребрами та отворами у стінках. На пі труби нанизано  
пористі кільця з кераміки, спресованого діатоміту або скла.  
Пучок таких патронів поміщається в закритий циліндричний  
корпус, де вони щільно вставляються в гнізда решітки з внут-  
рішніми паралельними каналами, які потрібні для відведення  
фільтрату, що проникає крізь пористі фільтрувальні елементи.  
Фільтрована рідина нагнітається у простір між патронами під  
тиском до 0,8 мПа. За робочим циклом і способом видалення  
осаду патронні фільтри аналогічні з листовими. Поверхня фільт-  
рування досягає 50 м2, пористість патрона — 40 %, його дов-  
жина — до 2 м.

Характерною особливістю фільтрів безперервної дії (бара-  
банний вакуум-фільтр, карусельний і стрічковий фільтри тощо) є  
автоматичне чергування операцій фільтрування, промивання  
осаду, розвантаження, а також регенерації фільтрувальної пе-  
регородки. Оскільки пі операції здійснюються безперервно  
у кожній зоні фільтра і незалежно одна від одної, то і весь  
робочий процес безперервний.

Завдяки розвитку мембранної технології для фільтрування  
нев’язких розчинів дедалі частіше застосовують мембранні  
фільтри. їх розрізняють за матеріалом, способом отримання  
пористої перегородки, її геометричною формою, структурни-  
ми особливостями пористого мембранного шару і т. д. Мсм-

— 203 —

*ГЛАВА 6*

бранні фільтри використовують для очищення розчинів, шо  
містять не більше 0,1 % твердих частинок. Вони незамінні при  
одержанні стерильних розчинів термолабільних речовин, оскіль-  
ки здатні затримувати мікроорганізми. Більш детально про мем-  
бранне фільтрування наведено в главі «Лікарські засоби для  
парентерального застосування».

Центрифугування. На відміну від процесу фільтрації, коли  
частинки рідини рухаються під тиском суміжних частинок, при  
центрифугуванні рух кожної частинки незалежний і перебуває  
під дією відцентрової сили.

Центрифугування, власне,— не процес відстоювання або  
фільтрування рідини в полі відцентрових сил. Відцентрові сили  
справляють на розподільчу систему набагато більший вплив,  
ніж сили тяжіння і тиску. Тому центрифугування є більш ефек-  
тивним процесом.

Відцентрова сила прямо пропорційна як діаметру, так і час-  
тоті обертання барабана, але її збільшення легше досягається  
підвищенням частоти обертання, ніж збільшенням діаметра  
барабана. Частота обертання центрифуги має величезне зна-  
чення. При малій швидкості обертання буде недостатньою від-  
центрова сила і центрифуга не виконає свого призначення. При  
надто великій швидкості обертання барабана його стінки мо-  
жуть не витримати розривних зусиль і станеться аварія.

Апарати для фільтрування, де перепад тисків створюється  
дією відцентрової сили, називають фільтрувальними центрифу-  
гами. їх доцільно застосовувати в тих випадках, коли розподіл  
суспензій в гравітаційному полі практично неможливий. Ос-  
новним робочим органом таких апаратів є обертовий перфо-  
рований барабан, внутрішня поверхня якого покрита фільтру-  
вальною перегородкою. Під дією відцентрової сили рідка фаза  
суспензії проходить фільтрувальну перегородку, залишаючи на  
її поверхні шар осаду. Оскільки різниця тисків по обидва боки  
фільтрувальної перегородки значно вища, ніж у фільтрах, то  
центрифуги підходять для розділення суспензій, що містять твер-  
ді частинки, які не деформуються і дають не дуже стисливі осади.

Відстійне центрифугування. Подібно до відстоювання, роз-  
поділ фаз при відстійному центрифугуванні відбувається без  
фільтрувальних матеріалів. Завдяки великій відцентровій силі  
тверді частинки відкидаються до стінки, а рідина — ближче до  
центру, вона стає прозорою і виводиться з барабана. Відстійні

— 204 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

центрифуги застосовують у тих випадках, коли завислі частин-  
ки погано фільтруються або ж наскільки малі, що не утриму-  
ються фільтрувальною тканиною.

До відстійних відносять також суперцентрифуги, що оберта-  
ються зі швидкістю понад 5000 об/хв. Серед них розрізняють  
рідинні сепаратори, які працюють при частоті обертання до  
10 тисяч обертів за хвилину, і трубчасті суперцентрифуги з труб-  
частим барабаном, що працюють при 15—25 тисячах обертів за  
хвилину.

1. Фасування і пакування розчинів

Фасування РЛЗ у первинну тару здійснюється фасувальни-  
ми машинами за допомогою дозаторів різних конструкцій.

Первинним пакованням для фармацевтичних розчинів та  
сиропів є скляні або полімерні флакони місткістю від 5 до  
100 мл. Вибір матеріалу первинної тари обумовлений власти-  
востями речовин і розчинника, технологічністю обробки, спо-  
живчими якостями, вимогами щодо зберігання, стерильності.  
Флакони закупорюють полімерними пробками, нагвинчують  
кришками з дозуючими пристроями або без них, з контролем  
розкриття або без нього. Для вимірювання дози з багатодозо-  
вого контейнера може додаватися дозуючий пристрій (ложка,  
полімерна склянка тощо). Важливою вимогою до паковання є  
вдале конструктивне рішення, яке не допускає розкриття їх  
вмісту дітьми. Для розчинів, що застосовуються у вигляді кра-  
пель, використовують флакон-крапельницю або тюбик-крапель-  
ниіію. Більш детальна інформація про матеріали і види пер-  
винного та вторинного паковання наведена в главі 2.

1. ФАРМАЦЕВТИЧНІ РОЗЧИНИ

Розчини — це рідкі гомогенні системи, що складаються з роз-  
чинника і одного або кількох компонентів, розподілених у ньому  
у вигляді іонів або молекул. Розчини, що застосовуються  
у фармації, відрізняються великою різноманітністю складу, вла-  
стивостей, способів одержання і призначення.

Фармацевтичні розчини мають низку переваг перед інши-  
ми ЛФ, оскільки значно швидше всмоктуються у ІІІКТ і швид-  
ше починають лікувальну дію. Вони зручні для приймання,  
а їхня технологія доволі проста. Вадами розчинів є великий

**— 205 —**

*ГЛАВА 6*

об’єм, який вони займають, можливі гідролітичні й мікробіо-  
логічні процеси, шо спричиняють швидке руйнування готово-  
го продукту. Незважаючи на заначені недоліки, з біофарма-  
цевтичної точки зору вони найбільш фізіологічні та ефективні.

Залежно від застосовуваного розчинника всю множину роз-  
чинів можна розподілити на такі групи.

* водні (Solutiones aquosae seu Liquores);
* спиртові (Solutiones spirituosae)\
* гліцеринові (Solutiones glycerinatae)',
* олійні (масляні) (Solutiones oleosae seu olea medicate).

Технологія приготування розчинів зводиться до простих

операцій розчинення речовин або змішування рідин, очищен-  
ня й фасування та пакування.

Водні розчини нестійкі при зберіганні через можливий гідро-  
ліз, мікробну контамінацію, окиснення тощо. Тому номенкла-  
тура розчинів обмежена і включає лише препарати масового  
виробництва, придатні для тривалого зберігання. Нині в НД  
встановлено норми мікробного забруднення — не більше 1000 мік-  
роорганізмів і 100 грибків в 1 мл розчину при повній відсутності  
патогенної мікрофлори. У деякі препарати для запобігання мік-  
робному обсіменінню під час використання вводять антимік-  
робні консерванти. Номенклатура водних розчинів включає роз-  
чин алюміній ацетату основного, «Альгопікс», «Аквадетрим®  
вітамін D3», «Унісепт» та ін.

Номенклатура спиртових розчинів велика і включає: розчи-  
ни йоду, камфори, ментолу, брильянтового зеленого, метиле-  
нового синього; розчини кислот мурашиної, саліцилової, бор-  
ної; нашатирно-анісові краплі, меновазин, формідрон і т. ін.

Розчинення лікарських речовин у гліцерині проводять при  
нагріванні або без нього, що залежить від термолабільності ЛР.  
Через високу в'язкість гліцерину для зменшення часу розчи-  
нення нагрівають розчин у реакторі до температури 40—50 °С.  
До гліцеринових розчинів належать: «Люголь з гліцерином»,  
«Люгс», натрій тетраборату розчин 20 %-вий у гліцерині тощо.

У жирних оліях і вазеліновому маслі добре розчиняється  
багато ЛР, які широко використовуються для зовнішнього за-  
стосування: олія камфорна, «Хлорофілін-ОЗ», розчин Альфа-  
токоферолу ацетат (вітамін Е) та ін.

Рідкі ЛЗ, призначені для зрошення (іригації), внутрішнього  
і зовнішнього застосування контролюють за такими показни-

— 206 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

ками якості: опис; ідентифікація', рН (крім неводних і олійних  
розчинів)', супровідні домішки', об ’єм вмісту контейнера', однорід-  
ність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність  
маси', мікробіологічна чистота або стерильність] кількісний вміст.  
Для рідких ЛЗ засобів для орального застосування у вигляді  
суспензій додатково контролюють стійкість суспензії; для в'яз-  
ких РЛЗ додатково контролюють густину і в ’язкість.

Лікарські засоби для зрошення обов’язково контролюють  
на механічні включення, бактеріальні ендотоксини або пірогени,  
а на етикетці вказують, шо препарат не може використовува-  
тися для ін’єкцій.

РЛЗ, що випускають у контейнерах під тиском, мають від-  
повідати показникам, наведеним у ДФУ і в главі 13.

1. КРАПЛІ

Краплі — рідка лікарська форма, шо дозується в краплях  
і призначена для внутрішнього або зовнішнього застосування.  
Краплі необхідно розглядати як різновид істинних або колоїд-  
них розчинів, рідше зустрічаються серед них тонкі суспензії та  
емульсії. їх вирізняють як самостійні лікарські форми, бо  
в них містяться ЛР в такій концентрації, шо для разового при-  
ймання достатньо дозування краплями. Краплі мають усі пе-  
реваги, шо властиві РЛФ. Вони більш біодоступні за таблетки  
і капсули, зручні у користуванні, відносно прості у виготов-  
ленні. У формі крапель випускають водні, олійні, гліцеринові,  
спиртові розчини ЛР, настойки, рідкі екстракти, деякі макси-  
мально очишені препарати. Зазвичай краплі фасують у пер-  
винне паковання по 5—30 мл.

Сфера застосування крапель як лікарських форм дуже ши-  
рока. Серед крапель для зовнішнього застосування розрізня-  
ють краплі назальні (для інстиляції в носову порожнину), вушні  
(для закапування у вухо), зубні. Особливу групу складають очні  
краплі, приготування яких вимагає спеціальних умов асепти-  
ки, тому їх доцільно розглядати в окремій главі.

Краплі для внутрішнього (орального) застосування представ-  
лені найчастіше екстракційними препаратами, які дозуються  
краплями (настойки валеріани, собачої кропили, рідкий екст-  
ракт глоду, ехінацсї, адонізид, лантозид, протефлазид і т. ін.),  
про шо йтиме мова в наступних главах.

**— 207 —**

*ГЛАВА 6*

У виробництві крапель застосовують ті ж самі прийоми, шо  
й у технології РЛЗ: розчинні речовини розчиняють у прописа-  
них розчинниках; леткі та пахучі рідини додають в останню чер-  
гу. Складні настойки отримують змішуванням простих у поряд-  
ку зростання міцності спирту, на якому вони отримані. Після  
розчинення або змішування усіх компонентів розчини фільтру-  
ють. Технологічні процеси проводять у виробничих приміщен-  
нях класу чистоти О або С, що забезпечують необхідну мікроб-  
ну чистоту препаратів.

Особливість дозування крапель зумовила пошук зручного  
для застосування первинного паковання. Сьогодні краплі ви-  
пускають у скляних та полімерних флаконах з пробками-кра-  
пельнипями або у флаконах-крапельницях (зазвичай з контро-  
лем першого розкриття). Недоліком такого виду тари є склад-  
ність точного дозування. Краплі випускають у багатодозових  
контейнерах з пристроєм, шо забезпечує зручність застосуван-  
ня і запобігає забрудненню. Багатодозові препарати, як прави-  
ло, містять антимікробний консервант. Докладніше про пако-  
вання крапель йшлося в главі 2.

Назальні краплі і рідкі спреї — це розчини, емульсії або су-  
спензії, призначені для інстиляції або впорскування в носову  
порожнину для отримання загального або місцевого ефекту.  
Назальні препарати, призначені для застосування при важких  
ушкодженнях частин носа або перед операцією, мають бути  
стерильними (!). Назальні промивки є ізотонічними розчинами,  
що призначені для очищення носових ходів при ушкодженнях  
носа або перед хірургічними втручаннями.

У виробництві назальних крапель використовують буферні  
розчини для підвищення хімічної стабільності діючих речовин  
і зменшення відчуття дискомфорту, пов’язаного з осмолярніс-  
тю розчину. Найчастіше використовують борно-боратний, ци-  
тратний і фосфатний буфери. Якщо буферні компоненти не  
забезпечують належний осмотичний тиск, у розчин додають  
інші агенти в потрібній кількості. Найбільш сприятливі препа-  
рати з осмолярністю повинні відповідати розчинам натрій хло-  
риду в концентраціях 0,5—4 %, відносно комфортні краплі  
з рН = 6,5...8,0.

Важливе значення для назальних крапель має пролонгуюча  
дія лікарських речовин, що забезпечує впродовж тривалого часу  
сталу концентрацію АФІ на терапевтичному рівні і перешко-

— 208 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

джає швидкому витіканню крапель. Найчастіше для пролонга-  
ції застосовують желатин, полівінілпіролідон (ПВП), метилце-  
люлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь,  
спирт полівініловий, похідні кислоти поліакрилової і т. ін.

Поява в останні роки нових ефективних складів відкрила  
дорогу для випуску спреїв. Особливо популярними стали спреї  
для введення тиксотропних сполук, які стають рідшими при стру-  
шуванні і підвищують свою в’язкість вже в носовій порожнині.  
Крім того, розмір розпилюваних крапель такий, що забезпечує  
їх осадження в носовій порожнині і максимальну біодоступність.

Назальні спреї відрізняються від назальних крапель не лише  
способом їх застосування, а й видом паковання. Звичною фор-  
мою паковання є полімерні (рідше — скляні) контейнери, за-  
безпечені видовженою насадкою або іншим пристроєм для  
дозування. Краплі впорскують у носову порожнину шляхом  
здавлювання полімерного флакона, а у випадку спреїв — на-  
тисканням на розпилювальний клапан. Для сильнодіючих ре-  
човин із системною дією використовують аерозолі з дозуваль-  
ним клапаном. Більш докладно про будову та принцип роботи  
спреїв і аерозолів йдеться в главі «Препарати, що знаходяться  
під тиском».

Останнім часом на фармацевтичному ринку з’явилися пре-  
парати серії «зручні краплі» — вони гарантують надійний за-  
хист від випадкового передозування, економне витрачання  
кожної краплі та відсутність неприємних відчуттів від надлиш-  
ку рідини, що потрапляє до носа. Номенклатура доволі широ-  
ка — це назальні краплі «Називін», «Санорин», «Отривін»,  
«Мореназал» (стерильний ізотонічний розчин натуральної мор-  
ської солі — для дітей раннього віку), назальні спреї «Аваміс»,  
«Грипоцитрон», «Евказолін», «Носолін» та багато інших.

До назальних лікарських засобів також відносять назальні  
порошки, промивки, м ’які лікарські форми, назальні палички.

Вушні краплі, промивки і спреї являють собою розчини, емуль-  
сії або суспензії, призначені для закапування, розпилювання  
в слуховий отвір або для промивання вуха без появи небезпеч-  
ного тиску на барабанну перетинку. Вушні краплі можуть бути  
введені в слуховий прохід за допомогою тампона, змоченого  
препаратом.

До вушних препаратів звичайно не висувають жорстких  
вимог щодо відповідності фізіологічним показникам рідин

— 209 —

*ГЛАВА 6*

організму, за винятком вушних промивок, тому шо епітелій  
зовнішнього вуха досить стійкий до подразнення. До препара-  
тів, призначених для введення у середнє вухо, існують вимоги  
стерильності й ізотонічності. Деякі препарати застосовуються  
в теплому вигляді, тому вони мають бути термостабільними.

Вушні краплі зазвичай містять одну або більше діючих ре-  
човин у відповідному розчиннику. Вони можуть містити допо-  
міжні речовини для регулювання ізотонічності або в'язкості,  
створення або стабілізації необхідного значення рН, збільшен-  
ня розчинності діючих речовин або ж для додавання певних  
антимікробних властивостей. Препарати, що використовують-  
ся при важких травмах вуха, особливо при ураженнях барабан-  
ної перетинки чи перед хірургічними операціями мають бути  
стерильними (!). Як і назальні краплі, їх необхідно виготовля-  
ти у виробничих приміщеннях класу чистоти О або С, що за-  
безпечують потрібну мікробну чистоту препаратів.

Технологія приготування вушних крапель залежить від вла-  
стивостей ЛР і розчинника, вона може неістотно відрізнятися  
від загальних прийомів виробництва розчинів.

Вушні, як і назальні краплі, що є розчинами, звичайно кон-  
тролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація;  
прозорість', кольоровість', рН (крім неводних і олійних розчинів)',  
супровідні домішки; об єм вмісту контейнера; доза і однорідність  
дозування; мікробіологічна чистота або стерильність', кількісний  
вміст. Для крапель, що є олійними (масляними) розчинами,  
додатково контролюють кислотне і перекисне числа. У краплях,  
які містять речовини, що забезпечують в’язкість, додатково  
контролюють в ’язкість.

Вушні краплі переважно випускають у багатодозових кон-  
тейнерах зі скла або відповідного полімерного матеріалу, осна-  
щених вбудованою крапельницею. Гумова або пластикова кра-  
пельниця може бути додана до комплекту окремо. Контейнери  
можуть знаходитися під тиском. Багатодозовий контейнер по-  
винен містити консервант, який проявляє достатню антимік-  
робну дію.

Номенклатура вушних крапель і спреїв: «Рифаміцин», «По-  
лідекс», «Отипакс», «Отинум», «Софрадекс», «Нормакс» та ба-  
гато інших.

До вушних лікарських засобів також належать вушні порош-  
ки, м 'які лікарські форми, вушні тампони.

— 210 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

1. СИРОПИ

Сиропи (Бігирі) — це густі, прозорі рідини, шо містять речо-  
вини, які розчинені в концентрованих водних розчинах саха-  
рози або інших цукрів, і мають залежно від складу характер-  
ний смак і запах. При необхідності до складу сиропів додають  
антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, аро-  
матизатори, смакові добавки та інші допоміжні речовини.

Сиропи залежно від складу і призначення поділяють на сма-  
кові та.лікарські. Смакові сиропи використовують винятково як  
засоби, що коригують смакові якості основних діючих речовин  
лікарських препаратів. До них належать цукровий сироп, а та-  
кож усі фруктово-ягідні сиропи. Цукровий сироп інколи вико-  
ристовують у виробництві таблеток як клейову речовину для  
одержання гранулятів. Фруктово-ягідні сиропи використовують  
у технології дитячих лікарських форм як коригенти смаку.

Лікарські сиропи містять БАР, шо надають їм певну терапев-  
тичну цінність. Такі сиропи отримують розчиненням сахарози  
або інших вуглеводів у водному розчині лікарської речовини,  
у витяжках зі свіжої або висушеної рослинної сировини або  
додаванням ЛР, настойок, екстрактів до цукрового сиропу. До  
них належать алтейний сироп, солодковий сироп, пертусин,  
сиропи амброксолу, кетотифену та ін.

Для приготування сиропів використовують цукор (сахаро-  
зу) вищого очищення — рафінад, що містить не менше 99,9 %  
сахарози і не більше 0,4 % води. Він не повинен містити ульт-  
рамарину, який є причиною псування сиропів унаслідок по-  
яви сірководню. У деяких випадках для їх консервації додають  
спирт етиловий. У безводному спирті цукор не розчиняється,  
але за наявності води у спирті його розчинність збільшується.  
Температура кипіння водних розчинів цукру підвищується зі  
збільшенням його концентрації. В’язкість розчинів сахарози  
збільшується з підвищенням концентрації і зменшується з під-  
вищенням температури. Розчини сахарози заломлюють світло-  
ві промені; показник заломлення залежить від її концентрації  
в розчині, що береться для кількісного визначення. Розчини  
сахарози не проводять електричний струм, добре розчиняють  
інші цукри.

Концентровані розчини сахарози мають відновлювальні  
властивості за рахунок утворення інвертного цукру, що дозво-

— 211 —

*ГЛАВА в*

ляє зберігати стійкість речовин, які окиснюються. Інвертний  
сироп одержують із цукрового сиропу шляхом інвертування  
(гідролізу) сахарози при нагріванні цукрового сиропу в при-  
сутності кислоти (каталізатора); у разі необхідності кислоту  
нейтралізують. Інвертний сироп являє собою суміш рівної кіль-  
кості глюкози і фруктози; цукрово-патоковий — суміш сахаро-  
зи і патоки.

Крім цього, висока концентрація цукру (близько 64 %) ство-  
рює і високий осмотичний тиск у сиропах, який повністю за-  
побігає росту і розвитку мікроорганізмів, тому сиропи стійкі  
при зберіганні Однак сиропи з концентрацією цукру 45 %  
і густиною менше 1,301 зберіганню не підлягають, хоча їх мож-  
на використовувати для отримання лікарських сиропів за умо-  
ви додавання консервантів (спирту етилового, ніпагіну, ніпа-  
золу, кислоти сорбінової та деяких інших речовин). Небажане  
додавання спирту як консерванту до сиропів, призначених для  
дітей молодшої вікової групи. Введення до сиропу густих екс-  
трактів, які містять 25—30 % вологи, призводить до зниження  
концентрації цукру нижче 60 % і можливої мікробної конта-  
мінації. У такі сиропи також слід уводити антимікробні кон-  
серванти.

Для людей, які обмежують споживання вуглеводів або хво-  
ріють на цукровий діабет, сиропи готують без сахарози, на  
основі натрій цикломату, сорбіту, ксиліту та інших речовин.  
70 %-вий водний розчин Д-сорбіту зовнішнім виглядом і сма-  
ком нагадує цукровий сироп. Необхідну в’язкість у таких си-  
ропах створюють уведенням загусників (натрій альгінату, ме-  
тилцелюлози), а мікробну стабільність — додаванням консер-  
вантів (напагіну, ніпазолу тощо).

Для приготування сиропів інколи використовують порош-  
ки і гранули, які після розчинення мають відповідати вимогам,  
шо ставляться до сиропів.

Цукровий сироп {БігириБ їассИагі) — це прозора безбарвна або  
слабо-жовтого кольору, густувата рідина, солодка на смак, без  
запаху, нейтральної реакції, густина якої 1,308—1,315, показ-  
ник заломлення дорівнює 1,451 — 1,454.

На фармацевтичних заводах і фабриках цукровий сироп  
готують у реакторах або сироповарильних котлах з паровим  
обігріванням, обладнаних якірною мішалкою. Для приготування

— 212 —

Фармацевтичні розчини. Краплі. Сиропи

100 кг сиропу спочатку в котел засипають 64 кг цукру і змочу-  
ють його невеликою кількістю води. Суміш залишають на  
ЗО хв — за цей час цукор стає рихлим і легше розчиняється.  
Потім доливають воду з розрахунку 36 л на 64 кг цукру і нагрі-  
вають суміш до 60—70 °С при перемішуванні. Цукор також  
можна додавати частинами в підігріту воду при безперервному  
помішуванні. Після повного розчинення цукру сироп має за-  
кипіти два рази. Піну, що утворюється при цьому (білкові та  
слизові речовини), видаляють. Ознакою готовності сиропу є  
відсутність утворення піни.

Варять сироп недовго: нагрівання суміші для розчинення  
цукру триває 35—40 хв і дворазове кип’ятіння суміші — 20—  
25 хв. Це виключає карамелізацію цукру, яка може призвести  
до зміни кольору сиропу і зниження стійкості сиропів під час  
зберігання.

Однак серед продуктів розпаду цукрів є такі, що позитивно  
діють на стійкість сиропів проти кристалізації,— суміш ангід-  
ридів цукрів і продуктів реверсії (конденсації). Стійкість до за-  
цукровування й гігроскопічності також залежить від вмісту ре-  
дукуючих речовин (зокрема від наявності глюкози).

Готовий сироп проціджують крізь металеву або капронову  
сітку і в гарячому стані фільтрують. Використовують різні конс-  
трукції фільтрів (друк-, нутч-фільтри тощо), невеликі об'єми  
фільтрують крізь кілька шарів фільтр-тканини. Зберігають цук-  
ровий сироп у наповнених доверху і добре закупорених скля-  
них флаконах у прохолодному, захищеному від світла місці.

Сиропи звичайно контролюють за такими показниками  
якості: опис, ідентифікація', рН\ супровідні домішки', об’єм вмісту  
контейнера (для багатодозових контейнерів)', однорідність дозо-  
ваних одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси', доза  
і однорідність дозування', густина', в!язкість; барвники; мікробіо-  
логічна чистота', кількісне визначення.

Зазвичай сиропи фасують у флакони з темного скла і заку-  
порюють пластмасовою або алюмінієвою нагвинчуваною криш-  
кою з полімерною пробкою. Докладніше про паковання сиро-  
пів йшлося в главі 2.

Розглянуті рідкі лікарські форми різноманітні за складом,  
властивостями, методами одержання і призначенням, але їх  
досі широко використовують у медичній практиці.

— 213 —

***ГЛАВА 7***

Екстракційні препарати

Про використання лікарських рослин як цілющих засобів  
відомо з глибокої давнини. Протягом багатьох віків люди засто-  
совували різні рослини та обирали з них найбільш ефективні.  
Перші лікувальні засоби виготовляли у формі висушених трав  
або витяжок з сировини рослинного і тваринного походження,  
які одержували за допомогою вина, олій та жирів. З початку  
XIX століття більшість рослин ретельно вивчали з метою виді-  
лення активних компонентів.

Значний внесок у розвиток екстракційних препаратів зро-  
били багато дослідників, завдяки яким з’являлися і удоскона-  
лювалися фітопрепарати, а настойки і екстракти з ЛРС (шо  
отримали назву галенові) досі посідають гідне місце у фарма-  
котерапії. Галенові препарати слід розглядати як специфічну  
групу лікарських засобів, оскільки вони не є хімічно індивіду-  
альними речовинами,— це складні комплекси речовин. Витяж-  
ки з вмістом комплексу речовин часто діють дещо інакше, ніж  
окрема хімічно чиста речовина, виділена з нього. Тому і ліку-  
вальна дія галенових препаратів обумовлена усім комплексом  
БАР, що містяться в них, підсилюючи, послаблюючи або видо-  
змінюючи дію основних речовин.

Наприкінці XIX століття з’явилися нові фітопрепарати, на-  
звані новогаленовими, що являють собою витяжки з лікарських  
рослин, повністю або частково звільнені від супутніх речовин,  
тому вони отримали ще назву максимально очищених препара-  
тів (МОП). Це також сумарні препарати, але з вузьким спект-  
ром дії на організм, завдяки чому і мають свої особливості.  
Глибоке очищення витяжок підвищує їх стабільність, усуває  
побічну дію супутніх речовин (смол, танінів та ін.), дозволяє  
використовувати їх для ін’єкційного застосування. Шляхом  
виділення із сумарних МОП окремих біологічно активних ком-  
понентів отримують препарати індивідуальних речовин.

— 214 —

Екстракційні препарати

Таким чином, екстракційні препарати з лікарської рослин-  
ної 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 ше одну групу пре-  
паратів — комбіновані (комплексні), шо містять поряд із БАР,  
які отримані з рослин, інші ЛР різної хімічної природи (вітамі-  
ни, мікроелементи, гормони тощо).

Сьогодні фітохімічні субстанції, які отримують методом  
екстрагування, включають до складу практично всіх лікарсь-  
ких форм: таблеток, ін’єкційних розчинів, мазей, супозиторіїв,  
олійних і спиртових розчинів, сиропів ТОЩО.

Виробництво фітопрепаратів здійснюється у спеціалізова-  
них цехах фармацевтичних підприємств, в умовах аптек виго-  
товляють лише водні витяжки (настої та відвари) з ЛРС. Спе-  
цифіка фітовиробництв залежить від сировини, природи ак-  
тивних компонентів, присутності супутніх речовин, близьких  
за природою і фізичними властивостями до БАР і які перебу-  
вають з ними в певному хімічному або фізичному зв’язку. Ці  
чинники зумовлюють вибір технології їх одержання.

Фітопрепарати отримують зі свіжих рослин (натуральні і згу-  
щені соки й витяжки) і висушеної сировини (настойки, екст-  
ракти, максимально очищені препарати та індивідуальні речо-  
вини). 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 екст-  
ракцію.

Найширше у фармацевтичному виробництві застосовують  
екстрагування в системі «тверде тіло — рідина», де твердим ті-  
лом є лікарська рослинна сировина або сировина тваринного  
походження, а рідиною — екстрагент. Рідинна екстракція по-  
трібна для очищення витяжок у виробництві максимально очи-  
щених препаратів і для виділення препаратів індивідуальних  
речовин.

— 215 —

*ГЛАВА 7*

1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ЕКСТРАГУВАННЯ

У фармацевтичному виробництві значну кількість лікар-  
ських 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 ек-  
страгування речовин, що знаходяться в клітині.

Усі клітини складаються із цитоплазми, в якій знаходяться  
органоїди (мітохондрії, ядро, ядерце, лізосоми, ендоплазма-  
тичний ретикул, комплекс Гольджі та ін.). Органоїди клітини  
відокремлені від цитоплазми мембранами завтовшки близь-  
ко 7,5 нм, які мають тришарову або мозаїчну структуру. Цито-  
плазма є колоїдною системою, в якій дисперсним середовищем  
є вода, а дисперсійною фазою — білки, нуклеїнові кислоти, лі-  
піди і вуглеводи. Цитоплазма зі своїми структурами утворює живу  
частину клітини — протопласт, який оточений клітинною обо-  
лонкою.

У рослинних клітинах клітинна оболонка — це щільна, пруж-  
на, багатошарова 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 іо-  
нообмінні властивості за рахунок існування клітинних отворів,  
діаметр яких коливається від 0,35 до 0,8 нм. Отвори мають струк-  
туру довгого звивистого канальця. Мембрани беруть участь  
у регуляції біохімічних процесів клітини, збільшуючи або змен-  
шуючи проникність. Ступінь проникності рослинної клітини  
визначається станом оболонки, клітинних мембран, цитоплаз-  
ми і так далі. Великий опір перенесенню речовин чинять мем-  
брани, що оточують цитоплазму, і органоїди, які знаходяться  
в ній. Якщо білкові сполуки цих мембран денатурувати, то ос-  
новний опір масоперенесенню здійснюватиме лише оболонка  
клітини.

Процес виділення БАР із сировини з клітинною структу-  
рою покладено в основу технології виробництва багатьох пре-  
паратів і лікарських форм, таких як настойки, екстракти, соки,  
а також гормони, ферменти, антибіотики тощо.

Значний внесок до теорії і практики екстрагування лікар-  
ської сировини зробили В. С. Батюк, М. І. Борисов, М. Ф. Ко-

— 216 —

Екстракційні препарати

місаренко, В. М. Ковальов, В. І. Литвиненко, І. Ф. Макаревич,  
Н. П. Максютіна, І. О. Муравйов, А. Г. Натрадзе, В. Д. Понома-  
рьов, А. П. Прокопенко, В. Т. Чернобай і багато інших.

1. Особливості екстрагування  
   рослинної сировини з клітинною структурою

Особливості екстрагування БАР з матеріалів із клітинною  
структурою пов’язані з тим, що на шляху до речовин, шо міс-  
тяться в клітині, знаходиться клітинна стінка, будова і фізіо-  
логічний стан якої може бути різним. Жива рослинна клітина  
має пристінний шар протоплазми певної товщини, шільно  
притиснутий до оболонки. Цей шар протоплазми накладає особ-  
ливий відбиток на властивості клітинної стінки як перегород-  
ки, шо відділяє клітинний сік усередині клітини від рідини  
поза клітиною. Доки протоплазма жива, клітинна стінка є на-  
півпроникною перегородкою, яка не пропускає назовні речо-  
вини, розчинені в клітинному соку. У цьому випадку можливо  
лише проникнення екстрагента всередину клітини за рахунок  
явища осмосу.

Абсолютно інакше поводиться висушена (мертва) клітина.  
Унаслідок плазмолізу і загибелі протоплазми клітинна стінка  
втрачає характер напівпроникної перегородки. Вона починає  
пропускати речовини в обидва боки (явище діалізу), тобто клі-  
тинна оболонка набуває властивостей пористої перегородки,  
крізь яку можуть дифундувати БАР. молекули яких не переви-  
щують розміру отворів.

Нині переважну більшість екстракційних препаратів отри-  
мують з висушеної рослинної сировини, тобто зневодненої  
шляхом природного або теплового висушування. Під час висушу-  
вання свіжі рослини втрачають воду. Протоплазма зморщуєть-  
ся і перетворюється на відносно невелику 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 кліти-  
ни або адсорбовані на її стінках.

Останнім часом для висушування рослинної сировини за-  
стосовується технологія мікрохвильового зневоднення, яка грун-  
тується на дії інтенсивного електромагнітного поля надвисо-  
ких частот (НВЧ) на продукт. Основна відмінність мікрохви-  
льового зневоднення віл традиційних способів висушування

— 217 —

*ГЛАВА 7*

полягає в об’ємності нагріву. Тепло проникає в сировину не з по-  
верхні, а утворюється всередині самого матеріалу і розподіля-  
ється по всьому його об’єму. За рахунок нього відбувається  
видалення вологи, висушування сировини і одночасно — вирів-  
нювання вологості у всьому об’ємі продукту. Обробка рослин-  
ного матеріалу методом НВЧ-висушування дозволяє отримува-  
ти високоякісний продукт за короткий час без втрачання тепла.

Серед новітніх методів слід назвати інфрачервоне і акустич-  
не сушіння. Інфрачервоне сушіння з використанням інфрачер-  
воного випромінювання дає можливість здійснювати процес  
у великих об’ємах з високою швидкістю (тривалість — від ЗО  
до 200 хв, залежно від виду матеріалу).

Акустичне сушіння, побудоване на дії інтенсивних ультра-  
звукових хвиль на матеріал, підходить для висушування сиро-  
вини 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 свіжо-  
зібраним рослинам. Дослідження багатьох вчених показують,  
шо під час заготівлі, висушування і зберігання протягом року  
вміст біологічно активних речовин зменшується в кілька разів.  
Особливістю препаратів зі свіжих рослин є те, шо в них міс-  
титься весь комплекс БАР, що входять до складу сировини  
в найбільш природному їх стані. Тому доцільно одержувати  
препарати зі свіжих рослин шляхом пресування або екстрагу-  
вання сировини. Витяжки речовин зі свіжих рослин методом  
екстрагування сировини отримують у разі, якщо сировина ма-  
лосоковита 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 клі-  
тин сировини тваринного походження досягається тими ж спо-  
собами: висушуванням або зневодненням органічними розчин-  
никами (спиртом і ацетоном).

При одержанні препаратів зі свіжої рослинної і тваринної  
сировини, клітини якої не зневоднені, скоріше має місце ви-

— 218 —

Екстракційні препарати

мивання клітинного соку із зруйнованих клітин і відкритих отво-  
рів, 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, ге інколи навіть виклика-  
ють небажану побічну дію та впливають на стабільність БАР. Ці  
речовини називаються баластними. Є й такі, що не мають влас-  
ної фармакотерапевтичної дії, але сприяють розчиненню та ек-  
страгуванню БАР, потенціюють активність і стабільність лікар-  
ських речовин. Такі речовини називають супутніми.

Основною метою виробництва екстракційних препаратів є  
максимальне добування БАР з клітини при мінімальному вмі-  
сті в екстракті баластних речовин, що досягається шляхом ви-  
вчення теоретичних основ процесу екстрагування і, як наслі-  
док, правильним вибором методу екстрагування та очищення  
отриманої витяжки.

Екстрагування лікарської сировини — складний масообмін-  
ний процес, який визначається основними законами масопе-  
редачі, складається з кількох окремих процесів, що тісно пере-  
плітаються між собою: дифузії; осмосу; діалізу; розчинення; де-  
сорбції 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 різ-  
ницю в концентрації, що є рушійною силою процесу екстрагу-  
вання. 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 здійснюєть-  
ся молекулярною і конвективною дифузією.

— 219 —

*ГЛАВА 7*

Молекулярна дифузія — не процес перенесення розподілю-  
ваної речовини (БАР) за рахунок хаотичного руху самих моле-  
кул у нерухомому середовищі. Вона характеризується коефіці-  
єнтом молекулярної дифузії Д який виводять з рівняння Ейн-  
штейна:

п ЯТ 1 кТ

/З = = - (7 І і

/V,, ЬіЩГ ЬіСЦґ ’ ' \* '

де /? — універсальна газова стала, 8,32 ДжДград • моль); Т — тем-  
пература абсолютна, К; /У0 — число Авогадро (6,06 \* 1023); г| —  
в’язкість розчину, Н -с/м2; г— радіус дифундуючих частинок,  
м; к = Я/УУ,, — стала Больцмана.

Коефіцієнт молекулярної дифузії характеризує здатність  
даної речовини проникати внаслідок дифузії в нерухоме сере-  
довище і, як видно з рівняння (7.1), зростає з підвищенням  
температури і зменшується зі збільшенням в’язкості середови-  
ща та розміру дифундуючих частинок речовини. Отже, чим  
менший радіус дифундуючих частинок, тим швидше відбува-  
ється дифузія. Так, розчинам білків, слизів, пектинів та інших,  
що мають великі молекули, властиві дуже низькі коефіцієнти  
дифузії. Речовини з малими розмірами молекул (якими часті-  
ше бувають БАР) дифундують набагато швидше.

Конвективна дифузія. Характеризується коефіцієнтом конве-  
ктивної дифузії (3. Він показує, яка кількість речовини переда-  
ється через 1 м2 поверхні фазового контакту в середовище про-  
тягом 1 с при різниці концентрації між шарами, рівній одиниці.  
Коефіцієнт конвективної дифузії визначається дослідним шля-  
хом і залежить від гідродинамічних умов проведення процесу.

Конвективна дифузія може бути вільною (природною) і при-  
мусовою. Вільна дифузія відбувається за рахунок різниці густи-  
ни екстрагента і розчину, зміни температури, гідростатичного  
стовпа рідини. Примусова конвективна — виникає при пере-  
мішуванні системи мішалками, насосами, вібрацією тощо.  
Швидкість конвективної дифузії в 1012 разів виша за молеку-  
лярну, тому вона становить великий практичний інтерес, оскіль-  
ки сприяє інтенсифікації процесу масообміну.

1. Стадії процесу екстрагування

Процес екстрагування висушеної рослинної сировини по-  
чинається з проникнення екстрагента в матеріал, змочування  
речовин, що знаходяться всередині клітин, потім їх розчинення

— 220 —

Екстракційні препарати

і десорбції, далі дифузією крізь отвори клітинної оболонки,  
а закінчується масопереносом речовин від поверхні матеріалу  
до розчину.

Проникнення екстрагента всередину рослинного матеріалу  
відбувається по макро- і мікротріщинах, по міжклітинних хо-  
дах, отворах, численних капілярах, заповнюючи клітини та інші  
порожнечі в сировині. Таке проникнення екстрагента має наз-  
ву ендоосмос, тобто рух крізь пористу перегородку. Оболонки  
клітин мають дифільні властивості, з переважанням гідрофіль-  
ності. Процес проникнення екстрагента в клітину визначаєть-  
ся мірою гідрофільності матеріалу, природою екстрагента, чи-  
сельністю і розміром отворів у клітинній стінці. Чим більша  
спорідненість екстрагента з матеріалом, тим швидше він змо-  
чує стінки капілярів, проникаючи в сировину,— до врівнова-  
ження сил капілярного підйому і сили тяжіння гідростатично-  
го стовпа рідини (екстрагента) в капілярі. Проникненню екст-  
рагента в капіляри заважає повітря, шо знаходиться в них. Для  
інтенсифікації процесу використовують попереднє вакуумуван-  
ня сировини, подачу екстрагента під підвищеним тиском або  
заміну повітря в порах на легкорозчинний газ.

Процес змочування речовин тісно пов’язаний з проник-  
ненням екстрагента в сировину і також залежить від їх спорід-  
неності. Для полегшення змочування висушеного вмісту клі-  
тин інколи рекомендується додати ПАР в концентрації 0,01 —  
0,1 %, шо забезпечує зниження поверхневого натягу на межі  
розділення фаз.

Після проникнення до клітин екстрагент взаємодіє з речо-  
винами, шо знаходяться в них: розчинні в екстрагенті речови-  
ни розчиняються; ВМС, шо необмежено набрякають,— набря-  
кають і пептизуються (десорбція і розчинення); ВМС, шо об-  
межено набрякають,— набрякають, утворюючи при цьому гелі.  
Усередині клітин утворюється концентрований розчин розчи-  
нених в екстрагенті речовин. Далі відбувається молекулярне  
перенесення розчинених речовин. Розчинені речовини спочат-  
ку переносяться в екстрагент, шо знаходиться в міжклітинному  
просторі, потім — в екстрагент, який заповнює мікро- і макро-  
трішини, і далі — на поверхню шматочків матеріалу та в екс-  
трагент, шо омиває сировину.

У процесі екстрагування відбувається масоперенссення, шо  
характеризується переходом однієї або кількох речовин з однієї

— 221 —

*ГЛАВА 7*

фази (сировини) в іншу (екстрагент). Перенесення речовин із  
сировини з клітинною структурою в екстрагент — не складний  
процес, в якому можна виділити три основні стадії:

1. «внутрішня дифузія», шо включає всі явища перенесен-  
   ня речовин усередині частинок сировини;
2. перенесення речовини в межах безпосередньо прилегло-  
   го дифузійного шару (перенесення речовин здійснюється за  
   законом вільної дифузії);
3. перенесення речовини рухомим екстрагентом (конвек-  
   тивна дифузія).

Масопередача розчинених у клітинному соку речовин крізь  
отвори клітинних стінок у міжклітинні простори має свої особ-  
ливості. Насамперед, наявність пористої перегородки, міжклі-  
тинного простору і клітинних ходів знижує швидкість дифузії.  
Далі, крізь отвори перегородки можуть пройти лише ті речови-  
ни, розміри яких не перевищують розміру отворів. Кількість  
шарів клітинних мембран, кількість і діаметр отворів не бува-  
ють постійними, а коливаються в широких межах у різних ви-  
дів сировини. Нарешті, є ше 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 ад-  
сорбційних сил.

Механізм дифузії крізь клітинну мембрану, за теорією рівно-  
важної сорбції такий: молекули речовин сорбуються на мембра-  
ні, дифундують крізь неї і десорбуються з іншого її боку. При  
цьому швидкість дифузії речовини крізь мембрану лімітується  
градієнтом концентрації і характеристикою самої мембрани.  
Після виносу речовин з клітини їх дифузія фактично стає моле-  
кулярною дифузією, але обмеженою вузькими просвітами отво-  
рів і довжиною ходів капілярів. Крім того, додатковий опір ви-  
никає через зіткнення частинок зі стінками отворів.

Сумарний процес перенесення речовини з частинок матері-  
алу в екстрагент виражається основним рівнянням масопередачі:

5 = А'\*/г\*ДС\*т, (7.2)

де 5— кількість речовини, шо продифундувала, кг; К— коефі-  
цієнт масопередачі, м2/с, Т7— поверхня розділення фаз, м2; ДС —  
різниця концентрації речовини, кг/м3; т — час дифузії, с.

Процес екстрагування залежить від багатьох чинників, най-  
важливіші з яких: гідродинамічні умови, поверхня розділення

— 222 —

Екстракційні препарати

фаз. різниця концентрацій, тривалість процесу і метод екстрак-  
ції, в’язкість екстрагента, температура. Крім того, на повноту  
і швидкість екстрагування впливають: додавання ПАР, харак-  
тер завантаження сировини, вибір екстрагента, пористість  
і порозність сировини, коефіцієнт вимивання, дія вібрацій,  
пульсацій, електроімпульсний розряд у рідкому середовищі,  
здрібнення і деформація сировини в екстрагенті.

Знання теоретичних основ екстракції дає можливість тех-  
нологові правильно вести цей виробничий процес і тим самим  
забезпечувати якнайповніше і в найкоротший термін витяган-  
ня БАР.

1. ВИМОГИ ДО ЕКСТРАГЕНТІВ

Екстрагент у процесі екстракції відіграє особливо важливу  
роль. Він має бути здатний проникати крізь стінки клітин, вибір-  
ково розчиняти всередині клітин «потрібні» лікарські речови-  
ни, після чого розчиненим речовинам разом з екстрагентом  
необхідно пройти крізь різні оболонки і вийти за межі рослин-  
ного матеріалу. При неправильному виборі екстрагента замість  
БАР можна отримати інші сполуки.

Для забезпечення повноти екстракції діючих речовин і мак-  
симальної 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 по-  
  винен хімічно реагувати з БАР і змінювати їх фармаколо-  
  гічні властивості;
* мінімальна токсичність, тобто екстрагент має бути фарма-  
  кологічно індиферентним (якщо він має незначну токсич-  
  ність, то його повністю видаляють з отриманої витяжки);
* здатність перешкоджати розвитку мікрофлори у витяжці;
* висока змочувальна здатність, що забезпечує добре проник-  
  нення його крізь отвори матеріалу і стінки клітин;

г- леткість (бажано з низькою температурою кипіння і здатні-  
стю до регенерування);  
г- невисока вартість, доступність;

г безпека застосування (з мінімальною пожежо- і вибухоне-  
безпечністю).

— 223 —

*ГЛАВА 7*

Із двох рівноцінних екстрагентів обирають менш пожежо-  
небезпечний, доступний за ціною, менш токсичний і т. д. Якшо  
ж екстрагент не відповідає вказаним вимогам, то застосовують  
суміші, наприклад підкислену воду, спирт з водою, етер зі спир-  
том, спирт із хлороформом тошо.

Вода (Н20) — один з найбільш прийнятних екстрагентів, шо  
має ряд переваг: добре проникає крізь клітинні оболонки, не  
просочені гідрофобними речовинами; розчиняє і витягує бага-  
то речовин краще за інші рідини; фармакологічно індиферент-  
на; легко досягає необхідної хімічної чистоти; не горить, вибу-  
хобезпечна; доступна за вартістю.

Проте як екстрагент має і ряд негативних сторін: не розчи-  
няє і не витягує гідрофобні речовини; не має антисептичних  
властивостей, внаслідок чого у водних витяжках можуть роз-  
виватися мікроорганізми, здатні спричиняти псування отри-  
маної витяжки; у присутності води відбувається гідролітичне  
розщеплення багатьох речовин, особливо при високій темпе-  
ратурі; у водному середовищі ферменти можуть розщеплювати  
деякі БАР і т. д.

Етанол (С2Н3ОН) — безбарвна прозора легкорухлива ріди-  
на з характерним запахом і пекучим смаком. Гігроскопічний,  
змішується з водою, а також з етером і хлороформом у будь-  
яких співвідношеннях. Густина спирту-ректифікату 0,808—0,812,  
абсолютного — 0,789 г/см3 (при 20 °С). Температура кипіння  
безводного спирту 78,39 °С. Легко займається, горючий, темпе-  
ратура спалаху 13 °С. Більш повну характеристику та методи  
одержання етанолу наведено в главі 6.

Спирт як екстрагент є добрим розчинником багатьох спо-  
лук, які не витягуються водою (жирів, алкалоїдів, хлорофілу,  
глікозидів, олій ефірних, смол тощо); має антисептичні влас-  
тивості (у спирто-водних розчинах з концентрацією понад 20 %  
не розвиваються мікроорганізми і гриби); чим вища концент-  
рація спирту, тим менша можливість гідролітичного розщеп-  
лювання 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: аце-  
тон, етиловий етер, хлороформ, дихюретан, метиленхлорид, ме-  
танол, олії рослинні тощо.

— 224 —

Екстракційні препарати

Перспективними для екстрагування є запропоновані остан-  
нім 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 екстра-  
гуються зрідженими газами з високою діелектричною проник-  
ністю (амоніак, метиленхлорид, метиленоксид та ін.). Екстра-  
гування зрідженими газами проводиться під тиском, зі знят-  
тям якого екстрагент випаровується, а екстраговані речовини  
залишаються в чистому вигляді.

Численними дослідженнями, проведеними в ДНЦЛЗ (м. Хар-  
ків), 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 легкорухливи-  
ми рідинами, в’язкість яких значно менша за в’язкість органіч-  
них розчинників. Хладони не токсичні, хімічно індиферентні до  
БАР і конструкційних матеріалів апаратів, не утворюють вибу-  
хонебезпечних сумішей з повітрям, пожежобезпечні. Хладони  
витягують ефірні і жирні олії, токофероли, стерини, каротиної-  
ди, терпеноїди, похідні кумаринів, хлорофіли, алкалоїди та інші  
природні речовини. Також встановлено, шо хладони не витягу-  
ють водорозчинні речовини (полісахариди, білки, фенольні спо-  
луки тощо), тому шрот після обробки хладонами доцільно ви-  
користовувати для екстракції полярними розчинниками.

Останнім часом все більшого значення в екстрагуванні БАР  
з рослинної сировини набуває зріджений карбон діоксид (СО,).  
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 СО, як екстрагента має багато переваг: фізіо-  
логічно 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 технологічно-  
му циклі немає необхідності в спеціальних пристроях проти  
спалаху і вибуху; безпечний для навколишнього середовища,  
він не дає стічних вод і відпрацьованих розчинників, тим са-  
мим виключаючи звичайні додаткові витрати; для виробничих  
цілей його можна отримати у великих кількостях, запаси його

**— 225 —**

*ГЛАВА 7*

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 темпера-  
тури перевищуватимуть параметри так званої критичної точки,  
то газ при цьому переходить у стан надкритичного. Надкритич-  
ний газ має характеристику більш швидкого масового пересу-  
вання порівняно з традиційними рідкими органічними роз-  
чинниками. Незважаючи на дещо меншу густину порівняно  
з рідиною, динамічна в’язкість стиснених газів відповідає швид-  
ше значенням нормального газоподібного стану. Коефіцієнт  
дифузії надкритичного газу більш як удесятеро вищий, ніж  
у рідини.

Отже, надкритичний газ може принципово краще за тради-  
ційний екстрагент проникати в матеріал, що екстрагується, по-  
глинати і транспортувати речовини, які розчиняються. Застосу-  
вання вуглекислого газу дозволяє повністю і в м’якому режимі  
відділяти його від екстракту і матеріалу, на відміну від традицій-  
них екстрагентів, виведення яких не завжди виявляється пов-  
ним. Споживання енергії для регенерації екстрагента в бага-  
тьох випадках менше, ніж у традиційній екстракції. А надлиш-  
ковий 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 темпе-  
ратури (як під час екстракції, так і в процесі відділення) дозво-  
ляє регулювати концентрацію речовин в екстракті. А мож-  
ливість застосування в процесі екстракції модифікатора дозво-  
ляє значно збільшити розчинювальну здатність при збереженні,  
а в деяких випадках — і збільшенні селективності.

1. МЕТОДИ ЕКСТРАГУВАННЯ
2. Класифікація методів екстрагування

Усі існуючі способи екстрагування за характером пе-  
ребігу процесу класифікують на статичні і динамічні. У ста-  
тичних методах сировину періодично заливають екстрагентом  
і настоюють певний час. У динамічних — передбачається без-  
перервна зміна екстрагента або сировини та екстрагента.

— 226 —

Екстракційні препарати

За періодичністю процесу виділяють періодичні —  
коли подача сировини (екстрагента і рослинного матеріалу)  
в екстракційні апарати здійснюється періодично і безперервні  
(з безперервною подачею сировини).

Задосягненням стану рівноваги — рівноважні та  
нерівноважні.

За кількістю рівнів рівноваги розрізняють одно-  
ступінчаті та багатоступінчаті методи.

За напрямом потоку екстрагента і сировини — пря-  
мотечійні (екстрагент і матеріал в одному потоці) і протитечій-  
ні (активний рух назустріч один до одного екстрагента і рос-  
линного матеріалу).

За закінченістю циклу — із закінченим та незакінче-  
ним циклом.

За розподіленням сировини — з рівним розподілен-  
ням ЛРС і нерівним розподіленням.

За швидкістю процесу екстрагування сирови-  
ни — швидкоплинні та повільноплинні методи.

Вибір методу екстрагування диктується ефективністю ви-  
робництва і залежить від властивостей екстрагента і рослинно-  
го матеріалу.

1. Мацерація і ремацерація

Метод мацерації (від лат. тасегаИо — вимочування), або на-  
стоювання. 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 спеці-  
ально не обумовлені терміни, то настоювання проводять 7 діб.  
У наш час настоювання для кожного виду сировини встанов-  
люють вивченням кінетики екстрагування. Після настоювання  
витяжку зливають, залишок віджимають. Відпрацьовану сиро-  
вину (шрот) промивають невеликою кількістю екстрагента,  
знову віджимають і додають витяжку —до тієї, що злита рані-  
ше, після чого всю витяжку відстоюють і доводять екстраген-  
том до необхідного об’єму.

Перевага цього способу полягає у його простоті. Вадами  
виступають неповнота екстракції діючих речовин, надмірна

**— 227 —**

*ГЛАВА 7*

тривалість процесу, високий вміст баластних речовин у витяж-  
ках (ВМС, пектини, слизи, білки і т. ін.), трудомісткість (по-  
двійне пресування і промивання шроту).

Цей метод малоефективний. Зараз розроблені і впроваджу-  
ються нові форми мацерації з максимальною динамізаиією всіх  
видів дифузії. З метою інтенсифікації екстрагування матеріалу  
процес проводять з використанням ремацерації (ступінчатого  
настоювання), мацерації з примусовою циркуляцією екстраген-  
та, відцентрової екстракції в мацераційних баках (центри-  
фугах), шо обертаються, та ін. Значне прискорення вільної ди-  
фузії в екстрагенті, який омиває сировину, досягається засто-  
суванням вібрації та пульсації суміші здрібненої сировини  
і екстрагента.

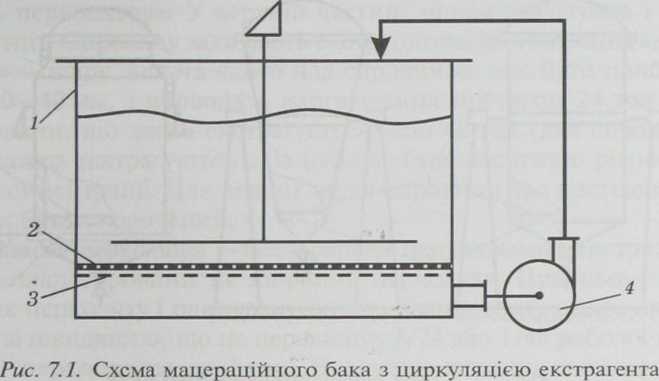
Ремацерація, або дробна мацерація. У цьому способі загаль-  
ну кількість екстрагента ділять на 2—4 частини і послідовно  
настоюють сировину з першою частиною екстрагента, потім  
з другою, третьою і четвертою, щоразу зливаючи витяжку. Час  
настоювання залежить від властивостей рослинного матеріалу.  
У процесі настоювання рослинний матеріал набухає і погли-  
нає від однієї до трьох частин екстрагента, тому використову-  
ють незначний надлишок екстрагента. Рекомендовано засто-  
сування екстракторів-пресів для примусового видалення витяж-  
ки із сировини. Таке проведення процесу екстрагування  
дозволяє за короткий час повніше виснажити сировину, оскіль-  
ки постійно створюється висока різниця концентрацій у сиро-  
вині та екстрагенті.

Мацерація з примусовою циркуляцією екстрагента. Прово-  
диться в мацераційному баку І (рис. 7.1) з перфорованим дном 3,  
на яке укладають фільтрувальний матеріал 2 і ЛРС. Екстрагент  
за допомогою насоса 4 прокачується крізь сировину до досяг-  
нення рівноважної концентрації. При цьому час настоювання  
скорочується в кілька разів. Примусовою циркуляцією екстра-  
гента проводять також дробну мацерацію. У цьому випадку  
досягається більш повне виснаження сировини при таких же  
витратах екстрагента.

Серед інших способів інтенсифікації мацерації слід назва-  
ти: екстракцію з одночасним подрібненням сировини в середови-  
щі екстрагента за допомогою швидкохідних мішалок, ротор-  
но-пульсаційного апарата (РПА); ремацерацію, що супрово-  
джується пресуванням сировини на гідравлічних пресах або вальцях.

— 228 —

Екстракційні препарати



У останньому випадку процес повторюється до досягнення рів-  
новажних концентрацій. Метод дозволяє скоротити втрати  
діючих речовин і екстрагента, оскільки в шроті залишається  
невеликий об’єм витяжки, а в готовій витяжці міститься висо-  
ка кількість екстрактивних речовин.

1. Перколація

Перколяція (від лат. регсоїаііо — проціджування крізь), тобто  
проціджування екстрагента крізь рослинний матеріал з метою  
витягання розчинних в екстрагенті речовин. Процес проводить-  
ся в резервуарах різної конструкції, які називають перколятора-  
ми-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 перфоро-  
вана сітка 2, на яку помішають фільтрувальний матеріал / (міш-  
ковину, полотно тощо), і завантажують сировину. Циліндрові  
перколятори зручні під час вивантаження сировини, конічні —  
забезпечують рівномірне екстрагування.

Метод перколяції включає три стадії, які відбуваються по-  
слідовно одна за одною: замочування сировини, настоювання,  
власне перколяція.

Замочування сировини (набухання) проводять поза перколя-  
тором. Частіше для цього використовують мацсраційні баки

— 229 —

*ГЛАВА 7*

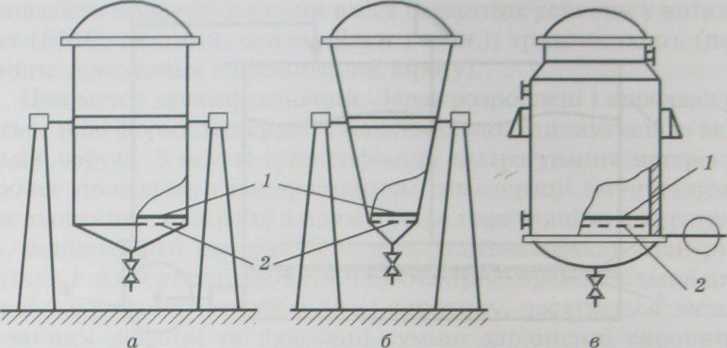


Рис. 7.2. Схема перколяторів-екстракторів

або інші посудини, з яких зручно вивантажувати замочену си-  
ровину. Для замочування використовують від 50 до 100 % екс-  
трагента відносно маси сировини. Після перемішування сиро-  
вину 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 на-  
стоюванням, але, якщо сировина здатна сильно набухати, ста-  
дію замочування обов'язково проводять в окремій посудині,  
оскільки внаслідок великого збільшення об’єму в перколя-  
торі вона може сильно спресуватися і взагалі не пропустити  
екстрагент.

Настоювання — друга стадія процесу перколяції. Набухлий  
матеріал завантажують у перколятор на перфороване дно  
з оптимальною щільністю, аби в сировині залишалося якомога  
менше повітря. Щільність укладання сировини має певне зна-  
чення, оскільки оптимальне ущільнення сприятиме екстрагу-  
ванню, однак може виникати поперечна нерівномірність руху  
екстрагента, шо в результаті уповільнить процес екстракції.  
Якщо сировина здатна легко злежуватися, її укладають шара-  
ми, перекладаючи спеціальними ситоподібними прокладками.  
Зверху накривають фільтрувальним матеріалом, притискують  
перфорованим диском і заливають екстрагентом так, щоб мак-  
симально витіснити повітря. Можна завантажувати матеріал  
у мішок з фільтрувального матеріалу, який заповнює всю міст-

— 230 —

Екстракційні препарати

кість перколятора. У верхній частині мішок зав’язують і кла-  
дуть гніт. Сировину заливають екстрагентом до утворення «дзер-  
кала» — шару, висота якого над сировиною має бути приблиз-  
но 30—40 мм, і проводять настоювання протягом 24 год (для  
сировини, шо легко екстрагується) або 48 год (для сировини,  
що важко екстрагується). За цей час буде досягнуто рівноваж-  
ної концентрації. Для деяких видів сировини час настоювання  
може бути скорочений.

Власне перколація — безперервне проходження екстрагента  
крізь шар сировини та збирання перколяту. При цьому зли-  
вання перколяту і одночасну подачу зверху екстрагента прово-  
дять зі швидкістю, що не перевищує 1/24 або 1/48 робочої міст-  
кості перколятора за 1 год. Насичена витяжка витісняється  
з рослинного матеріалу струменем свіжого екстрагента і ство-  
рюється різниця концентрацій речовин, шо екстрагуються,  
у сировині і екстрагенті. Швидкість перколяції має бути та-  
кою, щоб встигла відбутися дифузія екстрагованих речовин  
у витяжку.

Етапи перколяції під час одержання екстрактів нічим не від-  
різняються від перколяції у виробництві настойок. Відмінність  
полягає лише в збиранні готових витяжок. При приготуванні  
настойок перколяцію закінчують одержанням п’яти або десяти  
об’ємів (залежно від властивостей сировини) витяжки по відно-  
шенню 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 ви-  
снаження сировини. При цьому отримують у 5—8 разів (віднос-  
но 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 си-  
ровини, завантаженої в перколятор. Після охолодження цей згу-  
щений залишок змішують з першою порцією одержаного про-  
дукту і отримують витяжку в співвідношенні 1:1.

1. Реперколяція

Реперколяція, тобто повторна (багаторазова) перколяція, до-  
зволяє максимально використати розчинювальну здатність екс-  
трагента і отримати концентровані витяжки при повному ви-  
снаженні сировини. У всіх випадках процес проводять у кількох

— 231

*ГЛАВА 7*

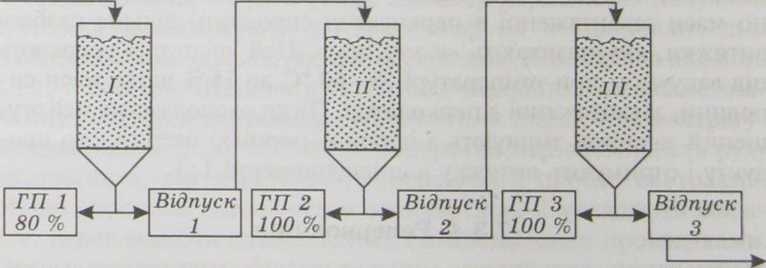
мерколяторах (від 3 до 10), які працюють у взаємозв’язку — так  
званій батареї перкодяторів. Чим важче екстрагується сиро-  
вина, тим більша кількість перколяторів входить до батареї.  
У батареї зливання готового продукту проводять з «головного»  
перколятора, в якому завжди свіжа сировина, а свіжий екс-  
трагент подають у «хвостовий» перколятор, де найбільш ви-  
снажена сировина. Витяжкою з «хвостового» перколятора об-  
робляють сировину в попередньому перколяторі, і так по всій  
батареї — у наступних перколяторах сировина екстрагується ви-  
тяжками. які отримані з попередніх. Таким чином, від першого  
до останнього перколятора в батареї здійснюється протитечій-  
ний рух екстрагента. У міру виснаження сировини змінюється  
положення «головного» і «хвостового» перколяторів.

Існують різні варіанти реперколяції: з розподілом сирови-  
ни на рівні і нерівні частини, із закінченим і незакінченим  
циклом тошо. Деякі з них дозволяють отримати концентровані  
витяжки без подальшого упарювання.

Реперколяція з розподілом сировини на рівні частини, із закін-  
ченим циклом проводиться в батареї перколяторів. Кількість  
перколяторів у батареї залежить від властивостей сировини:  
чим важче екстрагується сировина, тим більша кількість пер-  
коляторів монтується в батареї.

Сировину, розділену на рівні частини, завантажують в пер-  
колятори (рис. 7.3). У перколяторі / сировину замочують для  
набухання, яке триває 2—6 год, після чого в перколятор пода-  
ють екстрагент (до «дзеркала») і настоюють упродовж 24 год.

Екстрагент



На упарю-  
вання

Рис. 7.3. Схема реперколяції з розподілом сировини на рівні частини,  
із закінченим циклом

**— 232 —**

Екстракційні препарати

Потім перколюють в окрему посудину і отримують 80 %  
готового продукту (/77 /— 80%) від маси сировини в цьому  
перколяторі. Перколяцію продовжують до повного виснажен-  
ня сировини в іншу посудину — отримують «відпуск /». Цим  
відпуском 1 проводять замочування, настоювання і перколя-  
цію сировини в перколяторі II, з якого отримують готовий про-  
дукт (ГП 2— 100%) у кількості, що дорівнює 100% від маси  
сировини в цьому перколяторі, і відпуск 2. Відпуском 2 про-  
водять замочування, настоювання і перколяцію сировини в пер-  
коляторі III, з якого отримують готовий продукт {ГП 3 — 100 %)  
у кількості, шо дорівнює 100 % від маси сировини в цьому пер-  
коляторі, і відпуск 3.

Так проводять процес у кожному наступному перколяторі,  
якщо їх більше трьох. Відпуск останнього перколятора упарю-  
ють (концентрують) до 20 %, яких не вистачає готовому продук-  
тові, 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, при-  
значену для завантаження, заздалегідь замочують рівним або  
половинним об’ємом екстрагента відносно маси сировини.  
Після набухання протягом 2—4 год матеріал укладають у пер-  
колятор / і настоюють 24 год з подвійним відносно маси сиро-  
вини об’ємом екстрагента.

По закінченні вказаного часу проводять перколяцію до пов-  
ного виснаження сировини з розділенням витяжки: на першу  
порцію в кількості 80 % від маси сировини, яку вважають гото-  
вим продуктом; другу порцію (менш концентрована витяжка) —  
у кількості, що дорівнює масі сировини і призначена для замо-  
чування сировини для перколятора //; третю порцію (відпуск 2) —  
у двократній кількості щодо маси сировини і призначену для  
настоювання сировини в перколяторі //; четверту порцію (від-  
пуск 3) — у кількості, що приблизно в шість разів перевищує  
масу сировини і призначена для екстрагування (перколяції) си-  
ровини в перколяторі //.

З перколятора // отримують 100% готового продукту (///)  
від маси сировини в перколяторі і збирають відпуски дія ро-  
боти із сировиною в наступному перколяторі. З останнього  
перколятора отримують 100% готового продукту і відпуски.

**— 233 —**

*ГЛАВА 7*

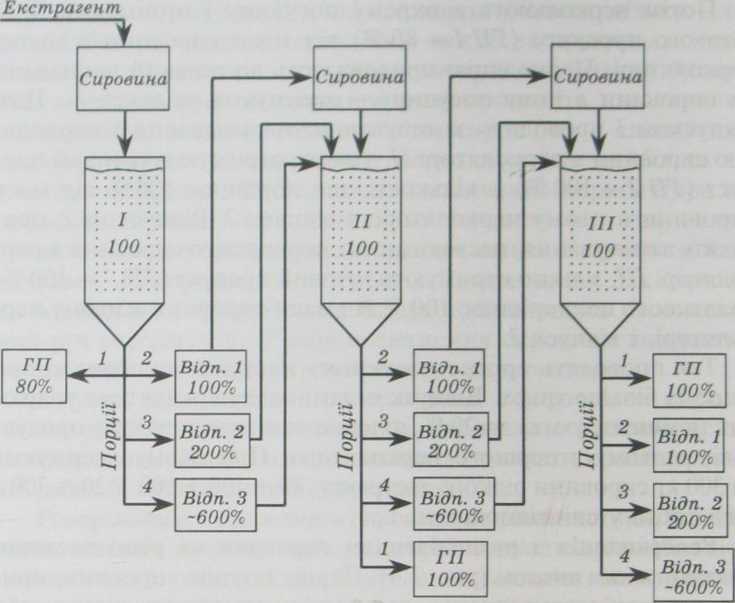


Рис. 7.4. Схема реперколяції з розподіленням сировини на рівні частини,  
з незакінченим циклом

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. Згід-  
но з фармакопеями США і Німеччини, вихідну сировину заван-  
тажують 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 використову-  
ють невеликі виробництва для одержання незначної кількості  
продукту, оскільки в наведених модифікаціях реперколяції си-  
ровина виснажується не повністю.

Реперколяція з циркуляційним перемішуванням. Цей спосіб  
дозволяє скоротити час екстрагування за рахунок циркуляцій-  
ного перемішування в кожному перколяторі в процесі настою-  
вання за допомогою відцентрового насоса. У міру виснаження  
сировини в перколяторі / хвостовим стає перколятор II (тобто

— 234 —

Екстракційні препарати

в нього подаватимуть свіжий екстрагент), а головним — колиш-  
ній перший, з якого вивантажили виснажену сировину (шрот)  
і завантажили свіжу.

Метод дозволяє максимально виснажити сировину в кож-  
ному перколяторі, скоротити час екстрагування до мінімуму,  
оскільки при циркуляції екстрагента досягнення рівноважної  
концентрації відбувається швидше.

1. Протитечійне екстрагування

Суть методу протитечійного екстрагування полягає в ступін-  
чатому просуванні чистого екстрагента від більш виснаженої  
сировини до менш виснаженої. Найбільш виснажений рослин-  
ний матеріал екстрагують чистим екстрагентом, а концентрова-  
ну витяжку збирають з екстрактора зі шойно завантаженої си-  
ровини. Протитечійний принцип подачі сировини і екстраген-  
та, безперервне переміщення не лише рідкої, але й твердої фази  
сприяють досягненню високої різниці концентрацій, конвектив-  
ній дифузії речовин у шарі екстрагента і створенню ефективної  
поверхні екстракції, а це значною мірою інтенсифікує процес.

Такий варіант екстрагування проводиться різними спосо-  
бами: у батареї екстракторів, коли сировина перебуває в не-  
рухомому стані, а рухається лише екстрагент; в екстракторах  
безперервної дії, де сировина і екстрагент рухаються назустріч  
одне одному. Метод протитечійної безперервної екстракції за-  
стосовується для масового виробництва, пов'язаного з перероб-  
кою великої кількості ЛРС.

Безперервне протитечійне екстрагування з перемішуванням

сировини і екстрагента. Рослинний матеріал за допомогою транс-  
портних пристроїв — шнеків, ковшів, дисків, стрічок, скребків  
або пружинно-лопатевих механізмів — перемішується назустріч  
рухомому екстрагенту. Сировина, що безперервно подається  
в екстракційний апарат, рухається протитечією до екстрагента.  
При цьому свіжа сировина контактує з насиченим екстрактив-  
ними речовинами екстрагентом, який ще більше насичується,  
оскільки в сировині концентрація ше вита. Виснажена сиро-  
вина екстрагується свіжим екстрагентом, який ще повніше ви-  
тягує екстрактивні речовини, шо залишилися. За теорією екс-  
трагування, цей спосіб найбільш ефективний, тому шо в кож-  
ний момент процесу і в будь-якому поперечному перерізі по  
довжині (або висоті) апарата існує різниця концентрацій БАР

— 235 —

*ГЛАВА 7*

у сировині та екстрагенті, шо дозволяє з найбільшим виходом  
і найменшими витратами проводити процес. Крім того, безпе-  
рервні процеси піддаються автоматизації, шо дозволяє уник-  
нути трудомістких робіт із завантаження і вивантаження сиро-  
вини з екстракторів.

Екстрагування проводиться в екстракторах різної конструк-  
ції: шнековому горизонтальному, шнековому вертикальному, дис-  
ковому, пружинно-лопатевому і т. ін.

Дисковий екстрактор (рис. 7.5) складається з двох труб 7, роз-  
ташованих під кутом і з’єднаних знизу камерою 2. Труби за-

безпечені паровими оболонками 3.  
Верхні кінці труб входять у корито 4  
зі встановленими в ньому двома обер-  
товими зірочками 5, через які про-  
ходить трос 6. На трос насаджені дір-  
часті (перфоровані) диски 7. Трос із  
дисками проходить крізь похилі тру-  
би і нижню камеру із зірочкою 5. Зі-  
рочки приводяться в рух електро-  
двигуном. Перед початком роботи  
екстрактор через патрубок <? заповню-  
ють екстрагентом. Трос з дисками  
починає рух і одночасно з бункера 9  
на диски рухомого троса подається  
сировина. Сировина опускається від  
місця завантаження донизу, прохо-  
дить через нижню камеру, потім під-  
німається по другій трубі, там виван-  
тажується в корито 4 і далі спрямо-  
вується в збірник 10. Одночасно через

патрубок 8 з певною швидкістю подають екстрагент. Насичена  
витяжка виводиться з екстрактора через патрубок 11, забезпе-  
чений фільтрувальною сіткою, і накопичується в збірнику 12.

Пружинно-лопатевий екстрактор (рис. 7.6) складається з кор-  
пуса 7, розділеного на секції. У кожній секції є вал 7 з бараба-  
ном 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 бунке-  
ра 77 за допомогою живильника 10 надходить у першу секцію

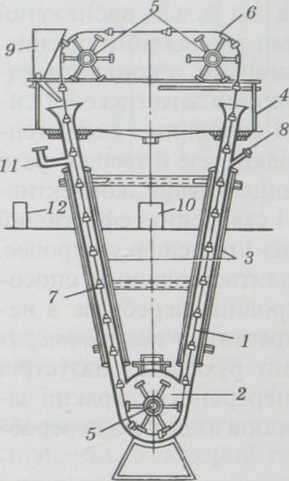


Рис. 7.5. Схема дискового  
екстрактора

— 236 —

Екстракційні препарати

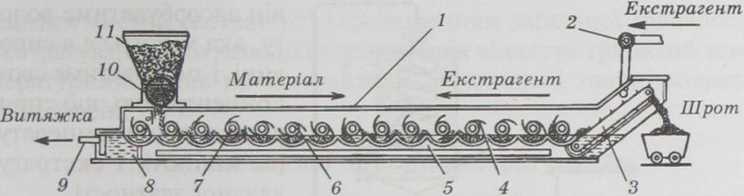


Рис. 7.6. Схема пружинно-лопатевого екстрактора

екстрактора, де знаходиться екстрагент. Тут сировину за допо-  
могою пружинних лопатей занурюють в екстрагент і рухають  
далі, притискаючи до стінки секції, де відбувається часткове  
відділення екстрагента. При виході лопатей із секції вони ви-  
прямляються і перекидають вологу сировину в сусідню секцію.  
Так сировина переходить в другу, третю і наступні секції і пря-  
мує до транспортера 3. Екстрагент з патрубка 10 подається на  
виснажений матеріал, що рухається по транспортеру, після чого  
надходить в останню секцію, рухається протитечійно сировині  
і збирається в камері 8. Випробування екстрактора на різній  
рослинній сировині (корені солодки і валеріани, трава гориц-  
віту і полину) показали, що виснаження сировини в ньому за-  
кінчується за 75— 120 хв і може проводитись у широкому діа-  
пазоні температур.

До переваг цього екстрактора слід віднести те, що на сиро-  
вину чиниться механічна дія, яка суттєво збільшує вихід екс-  
трактивних речовин. До вад — велика кількість обертових ва-  
лів апарата, які ускладнюють його обслуговування і підвищу-  
ють втрати електроенергії.

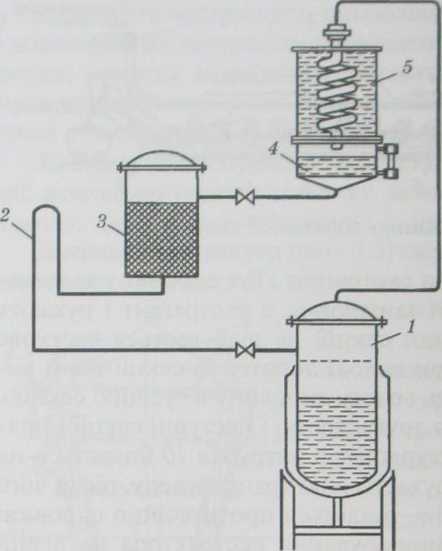
1. Циркуляційне екстрагування

Метод грунтується на багатократному екстрагуванні ЛРС  
однією й тією ж порцією легколеткого екстрагента. Екстракцій-  
на установка працює в замкнутому циклі безперервно і автома-  
тично, за принципом апарата Сокслета (рис. 7.7). Вона склада-  
ється із комуніиійованих між собою перегінного куба /, екстрак-  
тора 3, холодильника-конденсатора 5, збірника конденсату 4.

Як екстрагент використовують леткі органічні розчинники,  
що мають низьку температуру кипіння,— стер етиловий (34,5 °С),  
хлороформ (61,3 °С), метиленхлорид (40,0 °С) або їх суміші.  
Спирт етиловий (навіть 96%-вий) тут непридатний, оскільки

**— 237 —**

*ГЛАВА* 7



він адсорбуватиме воло-  
гу, яка міститься в сиро-  
вині, і змінюватиме свою  
концентрацію, ідо спри-  
чинить зміни температу-  
ри кипіння і екстрагу-  
вальної здатності.

Сировину завантажу-  
ють в екстрактор 3, зали-  
вають екстрагентом тро-  
хи нижче за петлю сифо-  
нової трубки 2 і настою-  
ють. Одночасно у випар-  
ний апарат 1 заливають  
невелику кількість екс-  
трагента. По закінченні  
настоювання із збірни-  
ка 4 подають в екстрак-  
тор стільки екстрагента,  
скільки потрібно, щоб  
витяжка досягла верх-  
нього рівня петлі сифо-

на 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 екс-  
трагента досягне певної величини, відбудеться зливання ви-  
тяжки через сифон. Насичена витяжка знов надійде у випарю-  
вальний апарат.

Циркуляція екстрагента проводиться багато разів, до пов-  
ного виснаження сировини. Отриману витяжку концентрують  
відгоном екстрагента у приймач. У випарювальному апараті  
залишається концентрований розчин екстрактивних речовин.  
Методом циркуляційного екстрагування отримують значну кіль-  
кість густих екстрактів.

Цей метод характеризується високим виходом БАР і мак-  
симальним виснаженням сировини, використанням невеликої  
кількості екстрагента, створенням високої різниці концентра-  
цій на межі розділення фаз (оскільки на сировину щоразу по-

Рис. 7.7. Схема циркуляційного апарата  
типу Сокслета

— 238 —

Екстракційні препарати

дається чистий екстрагент) і скороченням загальної тривалості  
екстрагування. До недоліків методу слід віднести тривалий тем-  
пературний вплив на екстрактивні речовини і значні витрати  
теплоносія.

1. Інтенсивні методи екстрагування

З розвитком виробництва екстракційних препаратів були  
впроваджені нові способи обробки рослинної сировини, з мак-  
симальною 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, елек-  
тричною обробкою матеріалу тощо.

Вихрова екстракція, або турбоекстракція, побудована на вих-  
ровому, дуже інтенсивному перемішуванні сировини і екс-  
трагента швидкохідними багатолопатевими 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 ше й коливальний рух.  
У процесі екстрагування в таких умовах змінюється спосіб об-  
тікання частинок сировини екстрагентом, товщина ламінар-  
ного шару стає мінімальною, конвективна дифузія відбуваєть-  
ся миттєво. Висока швидкість перемішування створює умови  
нерівномірного тиску на потік суміші, при цьому в системі  
виникає ефект кавітації і пульсації, шо позначається на швид-  
кості внутрішньої дифузії. Час екстрагування скорочується до  
10 хв. При інтенсивному перемішуванні відбувається здрібнен-  
ня сировини, тому до процесу екстрагування додається процес  
вимивання екстрактивних речовин із зруйнованих клітин. Ви-  
тяжки 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,  
шо може впливати на збереження БАР і спричиняти втрати  
екстрагента.

Екстрагування сировини за допомогою роторно-пульсаційного  
апарата (РПА). Цей спосіб грунтується на багатократній цир-  
куляції сировини і екстрагента, що подаються в екстрактор за  
допомогою РПА. У цих апаратах є два коаксіально розташовані

— 23» —

*ГЛАВА 7*

ротори-циліндри з отворами. Під час роботи РПА відбувається  
механічне здрібнення частинок, виникають інтенсивна турбу-  
лізація і пульсація оброблюваної суміші. Сировину заванта-  
жують в екстрактор і заливають екстрагентом, РПА встанов-  
люють нижче за днише 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 повторю-  
ється до одержання концентрованої витяжки (до рівноважної  
концентрації). При цьому відбувається одночасно екстрагування  
і подрібнення. Як екстрагенти використовують дихлоретан,  
метиленхлорид, мінеральні масла та рослинні олії. Застосуван-  
ня РПА ефективне для одержання настойок календули і вале-  
ріани, таніну з листя скумпії, каротиноїдів і оксиметилентетр-  
амінів з плодів шипшини, оксіантрахінонів з кори жостеру  
ламкого і т. ін.

У всіх випадках підвищується продуктивність і збільшуєть-  
ся вихід екстрактивних речовин. Недоліки методу — розігрівання  
системи і можливе випаровування екстрагента, інтенсивне по-  
дрібнення сировини і утворення каламутних витяжок.

Для інтенсифікації екстрагування лабораторією технології  
фітохімічих виробництв ДНЦЛЗ (м. Харків) розроблено спосіб  
фільтраційної екстракції, який дозволяє працювати з тонко-  
здрібненою рослинною сировиною. Спосіб заснований на про-  
цесах розчинення та змивання речовин з високорозвиненої по-  
верхні рослинного матеріалу в динамічних нерівноважних умо-  
вах. Це дозволяє значно скоротити час екстракції, збільшити  
вихід БАР до 90 % та одержати висококонцентровані витяжки.  
Запропонований спосіб та розроблена на його основі техноло-  
гія дозволяють замінити батарею перколяторів на один фільт-  
раційний екстрактор, механізувати й автоматизувати процеси  
завантаження і вивантаження рослинного матеріалу та регене-  
рації екстрагента.

В останні десятиліття для прискорення масопереносу в екс-  
тракційних процесах дедалі більше застосовують коливання.  
Однією з головних причин є те, що при коливанні створюють-  
ся мікроструктури в течіях, які впливають на процес значно  
більше, ніж значні вихрові рухи. Гідродинамічна кавітація дозво-  
ляє інтенсифікувати процес масопередачі за рахунок руйнівної  
дії кумулятивних мікропотоків розчинника шляхом високошвид-

— 240 —

Екстракційні препарати

кісного проникнення їх в частинки твердої або рідкої фаз. При  
цьому здрібнену сировину укладають в екстракційний апарат  
у пакетах з фільтрувального матеріалу, а рециркуляцію екс-  
трагента проводять насосом через кавітаційні генератори (гід-  
родинамічний, ультразвуковий, імпульсно-вихровий, електро-  
магнітний).

Ультразвукова (акустична) екстракція. Для інтенсифікації  
процесу екстрагування ефективним є застосування ультразву-  
кових коливань. При цьому прискорюється екстрагування  
і досягається повнота витягання діючих речовин. Джерело уль-  
тразвуку (УЗ) поміщають в оброблюване середовище або кріп-  
лять до корпуса екстрактора в місці, заповненому екстраген-  
том і сировиною. Найбільшого ефекту від дії ультразвуку дося-  
гають тоді, коли клітина матеріалу, що екстрагується, добре  
просочена екстрагентом, який проводить ультразвук. Виника-  
ючі ультразвукові хвилі створюють тиск, кавітацію і «звуковий  
вітер». У результаті прискорюється просочення матеріалу і роз-  
чинення вмісту клітини, зростає швидкість обтікання части-  
нок 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 магніто-  
стрикційні та п’єзоелектричні випромінювачі. Оптимальна ча-  
стота екстрагування 21—22 кГц, інтенсивність опромінення —  
не більше (1,5...2,2) • 104 Вт/м2. У такий спосіб витяжку можна  
отримати за кілька хвилин, проте через руйнування клітин вона  
міститиме багато баластних речовин і зважених частинок ма-  
теріалу.

До вад ультразвукової обробки також можна віднести нега-  
тивну дію на обслуговуючий персонал. До того ж ультразвукові  
коливання спричиняють кавітацію, іонізацію молекул, зміну  
властивостей БАР, знижуючи або підсилюючи їх терапевтичну  
активність. Тому застосування цього методу вимагає грунтов-  
ного дослідження в кожному конкретному випадку.

Екстрагування із застосуванням імпульсного магнітного поля.  
Цей спосіб ґрунтується на дії магнітного імпульсу на рослинну

— 241

*ГЛАВА* 7

сировину. У магнітоімпульсному екстракторі під дією і з часто-  
тою зміни електромагнітного поля коливається рухлива елект-  
ропровідна мембрана, яка передає імпульсний рух екстраген-  
тові. У результаті її коливального руху утворюється плаский  
імпульс знакоперемінного тиску, який і сприяє екстракції,—  
в екстрагенті виникає кавітація.

Переваги методу — можливість ведення процесу при неве-  
ликому співвідношенні сировини та екстрагента (1:4), від-  
сутність рухомих металевих частин устаткування, зниження до  
10 разів мікробної контамінації оброблюваної сировини і ско-  
рочення в 1,5—2 рази енерговитрат.

Екстрагування електроімпульсною дією. Використання елек-  
троімпульсних розрядів дозволяє прискорити екстрагування  
із сировини з клітинною структурою. Електричні розряди ство-  
рюють умови для дуже швидкого перебігу внутрішньоклітин-  
ної дифузії, при цьому молекулярне перенесення речовин за-  
мінюється на конвективне. Для цього використовують імпуль-  
сний електроплазмолізатор (рис. 7.8).

Усередині екстрактора з сирови-  
ною 1 помішають електроди 2, на які  
подають імпульсний струм високої або  
ультрависокої частоти. Під дією висо-  
ковольтного імпульсного розряду в су-  
міші, що екстрагується, виникають  
ударні хвилі, які створюють надвисо-  
кий імпульсний тиск і потужні проце-  
си кавітацій.

Унаслідок цього відбувається інтен-  
сивне 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 екс-  
трагента всередину клітини, що прискорює внутріклітинну  
дифузію. Через іскровий розряд у рідині утворюються плазмові  
каверни, які, розширюючись, досягають максимального об’є-  
му і закриваються. За короткий проміжок часу в малому прос-  
торі виділяється велика кількість енергії і відбувається мікро-  
вибух, який частково руйнує клітинні структури рослинного  
матеріалу. Так зі зруйнованих клітин вимиваються БАР. Цей

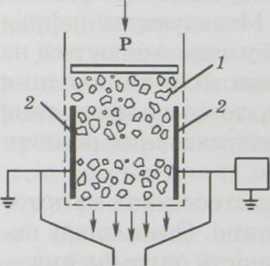


Рис. 7.8. Схема імпульсно-  
го електроплазмолізатора

— 242 —

Екстракційні препарати

метод досить перспективний, хоча й не позбавлений окремих  
вад: можливість механокрекінгу молекул; значний шум від гід-  
равлічних ударів; собівартість продукту вища, ніж у методах  
мацерації або перколяції.

Екстрагування з використанням електроплазмолізу та елек-  
тродіалізу. Електрогиіазмоліз — обробка сировини електричним  
струмом низької і високої частоти, в результаті чого відбува-  
ється плазмоліз протоплазми. Суть методу полягає в руйнівній  
дії струму на білково-ліпідні мембрани тканин зі збереженням  
цілісності клітинних оболонок. Електроплазмоліз дає найбіль-  
ший ефект при одержанні препаратів зі свіжої рослинної і тва-  
ринної сировини. При цьому одержані витяжки збагачені дію-  
чими 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 напру-  
гою 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 збіль-  
шується на 20—25 % порівняно з традиційними методами.

Електродіаліз використовують для прискорення екстрагу-  
вання з рослинної і тваринної сировини. Рушійною силою про-  
цесу є різниця концентрацій речовин, шо екстрагуються, по  
обидва боки напівпроникної перегородки, роль якої в сирови-

ні з клітинною структурою виконують  
оболонки клітин. Під дією електрич-  
ного струму змінюються електричні  
потенціали поверхні сировини, покра-  
щується її змочуваність, прискорюєть-  
ся рух іонів БАР у порожнині клітин  
і в капілярах клітинних структур. Як  
результат — збільшується коефіцієнт  
внутрішньої дифузії.

Екстрагування цим методом про-  
водять в апараті (рис. 7.9) з електро-  
непровідного матеріалу (дерево, пла-  
стик) з конічним днищем із неіржаві-  
ючої сталі, над яким кріпиться сталева  
перфорована пластина /, шо служить  
катодом. На пластину, покриту фільт-

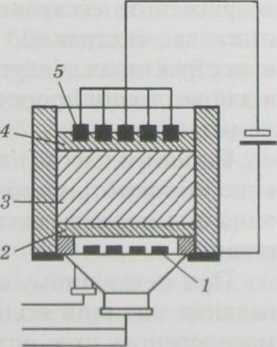


Рис. 7.9. Схема пристрою  
з використанням електро-  
діалізу

*ГЛАВА 7*

рувальним матеріалом 2, завантажують заздалегідь змочену си-  
ровину 3, а на неї зверху опускається кришка 4 з вмонтованим  
графітовим анодом 5. Електроди приєднуються до джерела по-  
стійного струму 15 А, густина на катоді — 0,6 А/м2, напруже-  
ність — 0,8 В/см. При безперервному надходженні екстрагента  
на одержання продукту витрачається вдвічі менше часу порів-  
няно з іншими методами екстрагування. Вихід БАР у цьому  
випадку зростає майже на 20 %.

Цікавим способом інтенсифікації масообміну є псевдозрі-  
дження екстракційної системи, шо 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 сис-  
теми дозволяє значно прискорити перебіг процесу з одночас-  
ним збільшенням ступеня екстрагування БАР. Цей спосіб ши-  
роко впроваджено в цукровій промисловості, але, на жаль, його  
недооцінюють у фармацевтичній.

Завдяки таким способам (гідродинамічній кавітації і псев-  
дозрідженню екстракційної системи) у кілька разів скорочу-  
ється час екстракції, збільшується вихід цільового продукту,  
в екстракторах відсутні механічні перемішувальні пристрої,  
а дія реалізації процесів цілком придатне існуюче екстракцій-  
не устаткування.

Останнім часом у промислово розвинених країнах широко  
використовують мікрохвильові технології для прискорення і під-  
вищення повноти екстракції БАР з рослинної і тваринної си-  
ровини.

При механічному способі накладення на середовище коли-  
вальних силових полів прискорення дифузійного механізму  
масопереносу стає оптимальним у ділянці доволі низьких час-  
тот коливань (3—50 Гц) при малих розмірах частинок. Зовніш-  
ньодифузійні процеси тут прискорюються внаслідок збільшен-  
ня швидкості обтікання потоком рідини інерційно спокійних

— 244 —

Екстракційні препарати

частинок, утворення знакоперемінного тиску, кавітації, поси-  
лення капілярного ефекту та інтенсифікації внутрішньодифу-  
зійних процесів у тканинах рослин. Дію низькочастотних ко-  
ливань можна віднести до пульсаційних способів розчинення  
речовини, поєднаних з природною конвекцією, прямим обті-  
канням, гравітаційним або інерційним способами.

У промислових умовах сировину і екстрагент, шо міститься  
в екстракторі, можуть піддавати високочастотній (1,5—20 Мгц)  
обробці. У полі високих частот електромагнітних хвиль при  
діелектричному нагріванні збільшується десорбція речовин,  
відбувається зниження ступеня гідратації (сольватації) моле-  
кул екстрагованих речовин, швидше відбувається коагуляція  
білкових сполук. При зменшенні розмірів сольватованих мо-  
лекул збільшується коефіцієнт їх вільної дифузії, речовини  
швидше проходять крізь отвори клітинних оболонок, тобто  
зростає масоперенос речовин у системі «клітина — екстрагент».

Витяжки, отримані під дією НВЧ-поля, мають якісно нові  
хімічні та біологічні властивості, які значно виші за показники  
аналогів. Ця технологія дозволяє одержати новий вигляд екс-  
трактів (екстракти олійні кореня валеріани, перцю стручко-  
вого, софори японської і т. ін.), які важко отримати традицій-  
ними методами. Крім того, матеріально-енергетичні витрати,  
виробничі витрати і тривалість процесу НВЧ-екстракції знач-  
но скорочуються.

Екстрагування сировини із застосуванням кріогенних техно-  
логій. Останнім часом використання кріогенних технологій для  
одержання фітопрепаратів викликає все більшу зацікавленість.  
Ця технологія дає можливість запобігти руйнуванню БАР упро-  
довж всього процесу виробництва, адже тут відсутні нагріван-  
ня і окиснення сировини. При цьому інгібуються такі біохіміч-  
ні процеси, як перекисне окиснення ліпідів, денатурація і ди-  
соціація білкових молекул, пігментація, які безповоротно  
змінюють властивості речовин, шо містяться в сировині. Кріо-  
генна 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 швидкою заморожу-  
вання сировини в кріотунелях у присутності рідкого азоту або  
аргону, оскільки хладонові компресорні заморожувані, які здійс-

**— 245 —**

*ГЛАВА 7*

нюють тривале обдування сировини холодним повітрям, вида-  
ляють низькомолекулярні компоненти. Потім сировина підда-  
ється багатоетапній кріогенній переробці. На першому етапі  
проводиться її кріогенне подрібнення в спеціальних кріоген-  
них млинах у парах рідкого азоту при температурах від -100 до  
-200 °С до частинок розміром 20—30 мкм. Кріоподрібнення різ-  
ко збільшує питому поверхню фракцій, шо переробляються,  
і підвищує ефективність подальшого етапу переробки — кріо-  
сублімаційного фракціонування, яким розділяють кріоподріб-  
нену заморожену сировину на дві фракції: водну і суху. Водна  
фракція є, власне, низькомолекулярним соком рослин. Для її  
одержання використовують спеціальні сублімаційні установки  
з багато каскадним контуром. Кріогенні панелі основного десуб-  
ліматора в цих установках охолоджуються до температури  
— 196 °С, шо дозволяє сконденсувати на них естери, амінокис-  
лоти, вітаміни, мікроелементи та інші молекулярні комплекси  
з високою біологічною активністю. Практичне застосування цієї  
фракції відкриває нові обрії в технології лікарських препаратів.

1. Екстрагування зрідженими газами

Екстракція зрідженими газами — один з перспективних спо-  
собів екстрагування матеріалу, що містить леткі і нестійкі ре-  
човини, такі як олії ефірні, серцеві глікозиди, фітонциди, гор-  
мони рослинні, ліпофільні БАР. При використанні як екстра-  
гента зріджених бутану, бутанпропану, азоту, амоніаку, карбон  
діоксиду, хладонів (фреонів), аргону та інших речовин, які мають  
температуру кипіння нижчу від кімнатної, процесів окиснен-  
ня, розкладання, втрати цінних речовин та їх властивостей під  
час випаровування не буде, оскільки ці екстрагенти випарову-  
ються при кімнатній температурі. Кількісний вихід ДР в екс-  
трагуванні зрідженими газами досягає 88—98 %, що вище, ніж  
у відомих способах екстракції.

Нині існують технології одержання хладонами таких пре-  
паратів, як олія обліпихи, олія шипшини, каротолін, аромелін,  
сорбілін тощо, для виробництва яких створені спеціальні екс-  
тракційні установки.

Установку, яка призначена для екстракції природних спо-  
лук з рослинної сировини з використанням як екстрагентів  
зріджених газів (хладонів), зображено на рис. 7.10. Вона є замк-

— 246 —

Екстракційні препарати

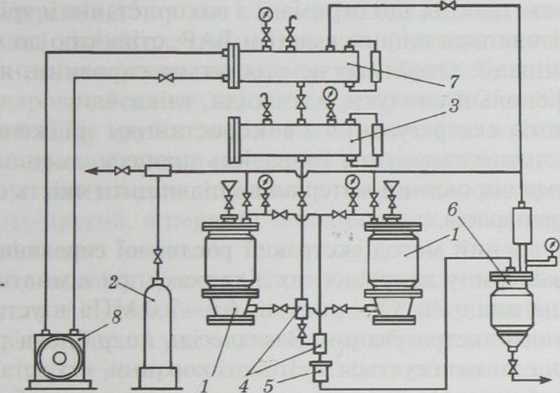


Рис. 7.10. Схема установки екстракції БАР хладо-  
нами

неною системою і працює за наступною схемою: до екстракто-  
рів / через завантажувальний люк за допомогою вакууму пода-  
ють здрібнену сировину. Із системи вакуумуванням видаляють  
повітря і заповнюють газоподібним хладоном з балона 2 до ство-  
рення робочого тиску.

Після досягнення рівноваги тисків в екстрактори / 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 набу-  
ває газоподібного стану і надходить у конденсатор 7, шо охо-  
лоджується холодильним агрегатом 8. Екстрагент конденсу-  
ється і у вигляді рідини повертається в напірні посудини 2,  
а звідти знову подається на сировину. Таким чином, розчин-  
ник 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, шо зі збільшенням розміру частинок сиро-  
вини різко знижується вихід екстрактивних речовин, тому по-  
дрібнення рослинного матеріалу доцільно проводити комбіно-  
ваними способами до розмірів частинок 0,1—0,2 мкм.

— 247 —

*ГЛАВА 7*

Багато екстрактів, шо отримані з використанням зріджених  
газів, відрізняються вишим вмістом БАР, стійкістю до мікроб-  
ної контамінації. Особливо це стосується сировини, яка міс-  
тить поліфенольні сполуки, алкалоїди, глікозиди.

Технологія екстрагування з використанням зріджених газів  
дозволяє істотно скоротити тривалість процесу, зменшити ви-  
тратні норми сировини і матеріалів і підвищити якість одержа-  
них фітогірепаратів.

Нині освоєний метод екстракції рослинної сировини рідким

карбон діоксидом (у докритичних ділянках) при кімнатній тем-  
пературі (не вище 28 °С) і тискові 6,6—7,0 МПа в установках  
безперервного екстрагування. Заздалегідь подрібнена рослин-  
на сировина завантажується в сітчасті корзини, які встановлю-  
ють у контейнери. Останні рухаються в камеру, де відбувається  
просочення сировини рідким карбон діоксидом. Насичена си-  
ровина переходить у іншу камеру, де підтримується знижений  
тиск. У результаті різкої зміни тиску зріджений газ, що міс-  
титься в сировині, різко змінює агрегатний стан, при цьому  
рідина миттєво скипає, розриваючи сировину на найдрібніші  
частинки. Пари карбон діоксиду відводяться через циклон.  
Подрібнена таким чином сировина переходить в екстрактор,  
де здійснюється протитечійний контакт сировини з розчинни-  
ком, який надходить зі збірників. Отримана витяжка крізь  
фільтр прямує в дистилятор, з нього пари йдуть знов у конден-  
сатор, а екстракт періодично відбирають через нижній вен-  
тиль. Відпрацьована рослинна сировина після екстракції пере-  
міщається до камери, де відбувається випарювання зі шроту  
залишків зрідженого С02 водяною парою. Карбон діоксид, що  
залишився в шроті, скидається через циклон на зріджування  
в конденсатор, де знову перетворюється на рідину і потім по-  
дається на матеріал. Далі відбувається розвантаження контей-  
нерів зі шротом.

Для обробки рослинної сировини рідким карбон діоксидом  
також використовують батарею перколяторів, послідовно з’єд-  
наних між собою. Екстрагування починається з подрібнення  
сировини до найдрібнішого або дрібного порошку. Сухий рос-  
линний матеріал завантажується в екстрактори, герметизуєть-  
ся, створюється тиск газоподібного СО, до 6,0—7,0 МПа, по-  
тім зверху подається рідкий карбон діоксид у три-шестикрат-  
ному об’ємі від кількості сировини і настоюється при кімнатній

— 248 —

Екстракційні препарати

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 темпера-  
турі (у парову оболонку подається тепла вода 25—40 °С). Газо-  
подібний С02 трубопроводом нагнітається в конденсатор,  
де знов перетворюється на рідину і потім подається на матері-  
ал. Після виснаження сировини в першому екстракторі під-  
ключають другий, а перший заповнюється новою порцією си-  
ровини і т. д.

У докритичних ділянках (при тиску нижче 73,8 атм) вико-  
ристовується вуглекислий газ у зрідженому стані. Це, окрім  
деяких відмінностей у технологічному обладнанні, означає змен-  
шення спектру екстрагованих БАР (у порівнянні з надкритич-  
ними параметрами), а також істотне збільшення часу, потріб-  
ного на проведення одного циклу екстракції (4 год і більше).  
По суті це варіант рідинної екстракції (аналогічний водно-спир-  
товій), але з «елегантнішим» розчинником. При всіх позитив-  
них якостях, докритична СО,-екстракція має такі ж самі вади,  
як і традиційні екстракційні процеси. При певному підвищен-  
ні температури, шо зрештою веде до інтенсифікації процесу  
і дозволяє отримати більший вихід кінцевого продукту, ство-  
рюється 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, оскіль-  
ки екстрагент має бути не лише приведений до надкритичних  
умов — потрібен його потік з певними параметрами, шо до-  
зволяє працювати з ним не лише в рідкому або газоподібному  
станах, але і використовувати перехідні стани (з рідкого в газо-  
подібний і навпаки), можливості і властивості яких поки шо  
вивчені недостатньо. Проте вже зараз науковці отримують ці-  
каві практичні результати. Саме надкритичні (або навіть  
навколокритичні) параметри різко міняють селективність кар-  
бон діоксиду як екстрагента, що дозволяє невеликими змінами  
температури і тиску регулювати процес надкритичної (НК) екс-  
тракції, забезпечуючи якнайповніше витягання БАР при екс-  
трагуванні природної сировини рослинного походження.

І хоча в обох процесах використовується карбон діоксид,  
екстрагент поводиться в них по-різному. Пояснити це можна

— 249 —

*ГЛАВА 7*

саме різною густиною екстрагента, а не окремо тиском чи тем-  
пературою. Більше того, з підвищенням температури в докри-  
тичній ділянці, спостерігається різке зниження розчинювальної  
здатності карбон діоксиду, яка є функцією, шо залежить від тис-  
ку і температури. Власне, при підвищенні температури екстрак-  
ції в докритичній ділянці запускається метод парової екстрак-  
ції, оскільки вуглекислий газ просто закипає.

Технологічний процес забезпечує обробку широкого спек-  
тру сировини з контрольованою концентрацією необхідних БАР.  
дає можливість екстрагувати як тверду, так і рідку сировину,  
а також дозволяє обробляти сировину тваринного походжен-  
ня. Екстрагування твердої сировини відбувається в екстракто-  
рах порційно, тоді як рідка сировина екстрагується безперерв-  
но в протитечійних колонах.

Європейська База даних організацій (DASFAF — Develop-  
ments and Applications of Supercritical Fluids in Agricultural and  
Fisheries) підтверджує, що сьогодні у світі популярна саме над-  
критична флюїдна СО,-екстракція, яка є важливою галуз-  
зю техніки високого тиску. Адже цей процес високорентабель-  
ний, більш технологічний і дозволяє отримувати безліч усіля-  
ких продуктів, на відміну від докритичної СО,-екстракції, де  
процес мало керований і дозволяє отримувати лише СО,-екс-  
тракт із сумою екстрагованих речовин.

1. РЕКУПЕРАЦІЯ ЕКСТРАГЕНТІВ  
   З ВІДПРАЦЬОВАНОЇ СИРОВИНИ

У відпрацьованій рослинній сировині — шроті — утримуєть-  
ся два-три об’єми екстрагента по відношенню до маси сирови-  
ни. Цей екстрагент рекуперують (від лат. recuperatio — повер-  
нення, одержання знов), тобто витягують різними методами  
і повертають у виробництво. Рекуперувати етанол зі шроту мож-  
на двома способами: вимиванням водою і перегонкою з водя-  
ною парою.

На невеликих фармацевтичних підприємствах рекуперацію  
етанолу зі шроту проводять методом вимивання водою. Шрот  
після преса заливають у посудинах водою і настоюють протя-  
гом 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.

**— 250 —**

Екстракційні препарати

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 про-  
стій перегонці в спеціальних установках (рис. 7.11) з метою  
зміцнення і очищення етанолу. Промивні води в посудині 1  
нагрівають до кипіння електронагрівачем 2, газом чи будь-яким  
іншим доступним підприємству теплоносієм. Пари спирту

з водою, що утво-  
рюються, надходять  
у конденсатор і, з яко-  
го конденсат потрап-  
ляє в збірник відго-  
ну 4. При цьому отри-  
маний відгін (вторин-  
ний рекуперат) міс-  
тить максимально  
80 % спирту, який  
може бути використа-  
ний для розведення  
міцного етанолу під  
час приготування екс-  
трагента. Середній  
вихід спирту в регене-

рації вказаним методом складає приблизно 50 % від кількості  
етанолу, шо залишається в шроті.

На великих фармацевтичних заводах рекуперацію екстраген-  
та 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 / пер-  
колятора 2 через штуцер 5. «Гостра» пара подається через ниж-  
ній штуцер 4 і змішується із сировиною і. У результаті такої  
подачі теплоносія сировина швидко прогрівається. Етанол, що  
міститься в сировині, закипає і видаляється з верхньої частини  
перколягора через патрубок 6 разом з парами води. Суміш па-  
рів спирту і води прямує в теплообмінник 7, з якого конденсат  
потрапляє в збірник відгону 8.



251

*ГЛАВА 7*

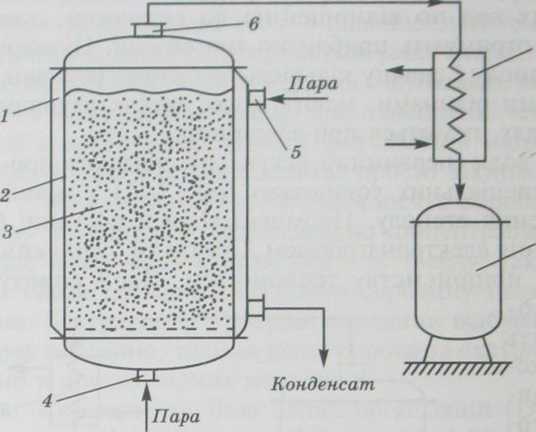


Рис. 7.12. Схема ре-  
куперації екстраген-  
та зі шроту методом  
перегонки з водяною  
парою

Відгін спирту, отриманий у процесі обробки рослинного  
матеріалу «гострою» парою,— це прозора рідина зі слабким  
запахом. Вміст етанолу в ньому складає близько 55—65 %. Ре-  
генерують цим методом приблизно 95 % спирту, що залиша-  
ється в рослинному матеріалі.

Отриманий відгін використовують як екстрагент, якщо його  
концентрація відповідає вимогам. За інших концентрацій від-  
гін використовують у приготуванні екстрагента для сировини  
того ж найменування, оскільки ароматичні сполуки сировини  
переганяються разом з етанолом. Рекуперати й відгони, що  
містять 30—40 % етанолу і вище, можуть бути зміцнені та очи-  
щені ректифікацією.

Ректифікація (від лат. rectification — виправлення, очищен-  
ня) — процес розділення суміші рідин, що взаємно змішують-  
ся і мають близьку температуру кипіння, на індивідуальні ком-  
поненти та їх очищення.

Для проведення процесу ректифікації застосовують ректи-  
фікаційні установки безперервного і періодичного типів. Як  
правило, такі установки складаються з ректифікаційної коло-  
ни, перегінного куба, дефлегматора, конденсатора-холодиль-  
ника і збірника. Головною частиною будь-якої установки є  
ректифікаційна колона — циліндричний апарат висотою 15—  
ЗО м, діаметром від 1 до 6 м.

**— 252 —**

Екстракційні препарати

Залежно від внутрішньої будови колони підрозділяють на  
насадкові, сітчасті, ковпачкові, плівкові, роторні, краплинно-  
струменеві та ін. Головна їх функція — забезпечення найбіль-  
шого контактування пари низькокиплячого компонента, шо  
піднімається знизу, з рідкою фазою, що стікає зверху.

Відгін подають у перегінний куб, шо обігрівається «глухою»  
парою або ТЕНами, і доводять до кипіння. Пари, що утворю-  
ються, піднімаються в ректифікаційну колону, яка зрошується  
флегмою, де і відбувається розділення низькокиплячого і ви-  
сококиплячого 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 отриму-  
ють очищений етиловий спирт і зміцнений до максимальної  
концентрації 97,1 %.

1. НАСТОЙКИ

Настойки (Тіпсіигае) — це рідкі спиртові або водно-спирто-  
ві витяжки з висушеної або свіжої рослинної чи тваринної си-  
ровини, шо одержують без нагрівання та видалення екстраген-  
та. Вони є прозорими забарвленими рідинами, шо мають смак  
і запах рослин, з яких їх готують.

Настойки — стара лікарська форма, введена в медичну прак-  
тику Парацельсом (1493—1541), шо не втратила свого значен-  
ня дотепер. Настойки міцно увійшли в лікувальну практику як  
самостійні препарати для внутрішнього і зовнішнього застосу-  
вання або як складова частина мазей, сиропів, крапель, мікс-  
тур 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 на-  
стойки також отримують змішуванням простих у порядку зрос-  
тання міцності спирту, на якому вони отримані.

Більшість настойок отримують з використанням 70 %-вого  
етанолу, рідше 40 %-вого (настойка барбарису, звіробою) і вкрай  
рідко інших концентрацій: 90 %-вої (настойка м'яти, стручко-  
вого перцю), 95 %-вої (настойка лимоннику) тощо.

При виготовленні настойок прийнято масообЧмне співвід-  
ношення, коли з однієї вагової частини рослинної сировини

— 25З —

*ГЛАВА 7*

отримують п’ять об’ємних частин готового продукту, із силь-  
нодіючої сировини — 10 частин. В окремих випадках настойки  
готують в інших співвідношеннях (настойка арніки, календу-  
ли, глоду, півонії —1:10, м’яти —1:20, софори —1:2).

Для одержання настойок існують такі способи:

1. екстракційні методи (мацерація і її різновиди, перко-  
   ляція);
2. розчинення густих і сухих екстрактів.

Другим способом готують невелику кількість настойок. Так,  
використовуючи сухий екстракт, отримують настойку горіха  
блювотного, що має отруйне насіння, яке до того ж важко по-  
рош кується через велику твердість. Із густого або сухого екст-  
ракту кореня солодки готують грудний еліксир. Технологія одер-  
жання настойок цим методом зводиться до простого розчи-  
нення в реакторі з мішалкою розрахованої кількості сухого або  
густого екстракту в спирті необхідної концентрації. Отримані  
розчини фільтрують. Такий спосіб характеризується значним  
скороченням часу отримання настойки, проте може дещо від-  
різнятися за складом.

Основну кількість настойок отримують шляхом екстракції  
ЛРС, яку перед екстрагуванням подрібнюють до необхідних  
параметрів і просіюють.

Послідовність технологічних стадій одержання настойок  
екстракційними методами наведено на рис. 7.13.

При екстрагуванні ЛРС заздалегідь розраховують кількість  
екстрагента X для виготовлення бажаної кількості настойки за  
формулою

Х=У + *т-К,* (7.3)

де V— необхідний об’єм настойки, л; т — кількість ЛРС, кг;  
А"—коефіцієнт спиртопоглинання сировиною, який показує  
кількість спирту, що утримується 1 г сировини.

Прості настойки частіше отримують способом перколяції.  
При одержанні настойок у співвідношенні 1:5 з метою досяг-  
нення повноти виснаження сировини екстрагування проводять  
із застосуванням циркуляційного перемішування за допомо-  
гою відцентрових насосів, вібрації або інших прийомів. Якщо  
кількість діючих речовин у витяжці вища за встановлену межу,  
її розбавляють додаванням чистого екстрагента.

Очищення витяжок. Отримані витяжки з ЛРС є каламутни-  
ми рідинами, шо містять значну кількість зважених частинок

**— 254 —**

Екстракційні препарати

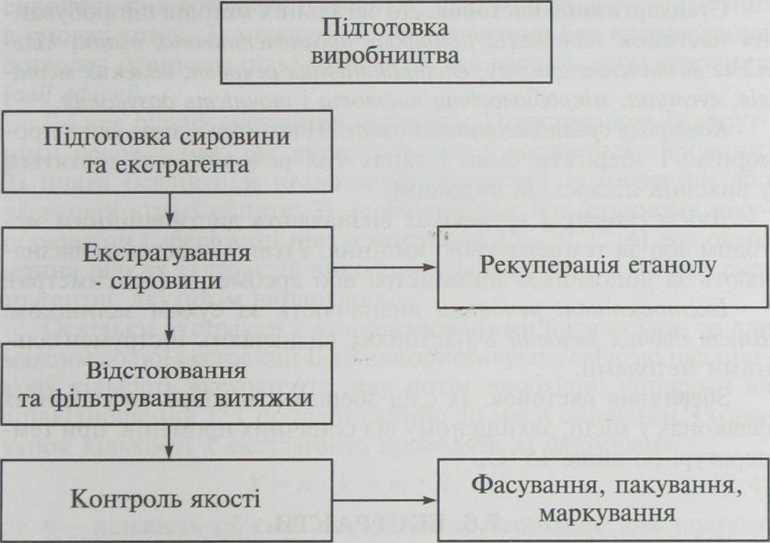


Рис. 7.13. Технологічна схема одержання настойок

їх очищення проводять відстоюванням протягом не менше двох  
діб при температурі не вище 10 °С до одержання прозорої рі-  
дини. При цій температурі зменшується розчинність баласт-  
них речовин (білки, слизи) і відбувається їх осадження. Тому  
надалі, у процесі зберігання настойок при температурі 15 °С,  
вірогідність появи осаду невелика.

У фармакопеях різних країн наведені різні рекомендації щодо  
часу відстоювання настойок: згідно з японською фармакопеєю  
воно має тривати 2 дні, румунською — 6 діб, італійською —  
12 год, а за використання вихрової екстракції — 3 дні при низь-  
кій температурі.

Після відстоювання проводять фільтрування у поєднанні  
з декантацією (тобто без скаламучування осаду), при цьому  
застосовують друк-фільтри, центрифуги, фільтр-преси. Нутч-  
фільтри використовувати не рекомендується через можливу  
втрату екстрагента. Виготовлену настойку фасують у флакони,  
закупорюють і пакують відповідно до нормативної документа-  
ції. Завершальною стадією процесу одержання екстрактивних  
препаратів є рекуперація екстрагента и шроту.

**— 255 —**

*ГЛАВА 7*

Стандартизація настойок. До загальних методів випробуван-  
ня настойок належать: контроль органолептичних ознак; кть-  
кісне визначення спирту, екстрактивних речовин, важких мета-  
лів; густина, мікробіологічна чистота і точність дозування.

Контроль органолептичних ознак. Настойки мають бути про-  
зорими і зберігати смак і запах тих речовин, які містяться  
у вихідній лікарській сировині.

Вміст спирту в настойках визначають дистиляційним ме-  
тодом або за температурою кипіння. Густину настойок визна-  
чають за допомогою пікнометра або ареометра (денсиметра).

Екстрактивні речовини визначають за сухим залишком.  
Вміст діючих речовин в настойках визначають інструменталь-  
ними методами.

Зберігання настойок. їх слід зберігати в добре закупорених  
флаконах у місці, захищеному від сонячних променів, при тем-  
пературі не вище 15 °С.

1. ЕКСТРАКТИ

Екстракти (від лат. extractum — витяжка) — це концентро-  
вані витяжки різної консистенції з рослинної або тваринної  
сировини.

Вони можуть бути класифіковані залежно від консистенції  
на екстракти рідкі (Extrada fluida), екстракти густі (Extrada spissa)  
і екстракти сухі (Extrada sicca)', або залежно від застосованого  
екстрагента: водні (Extrada aquosa), спиртові (Extracta spirituosà),  
ефірні (Extracta aetherea), олійні (Extracta oleosa) і отримані за  
допомогою зріджених газів. Крім того, виділяють стандарти-  
зовані екстракти (Extracta standartisata), або екстракти-концен-  
трати.

1. Рідкі екстракти

Рідкі екстракти — це рідкі концентровані водно-спиртові  
витяжки з ЛРС, які одержують у співвідношенні 1 :1. На фар-  
мацевтичних підприємствах рідкі екстракти готують за масою  
(з 1 кг сировини отримують 1 кг рідкого екстракту). Рідкі екс-  
тракти бувають лише спиртовими.

Рідкі екстракти знайшли широке застосування у фармацев-  
тичній промисловості, оскільки мають певні переваги: 1) одна-  
кові співвідношення між діючими речовинами в лікарській

**— 256 —**

Екстракційні препарати

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 супут-  
німи речовинами, що екстрагуються з рослинної сировини;  
2) поява осадів при незначному зниженні температури або  
частковій втраті спирту; 3) необхідність у герметичному заку-  
порюванні і зберіганні при температурі 15—20 °С; 4) для одер-  
жання рідких екстрактів використовуються великі об’єми екс-  
трагентів, які потім випарюють.

Оскільки екстракти є концентрованими витяжками, то для  
максимальної екстракції БАР використовують свідомо надлиш-  
кову кількість екстрагента, яку потім необхідно випарити до  
співвідношення 1: 1 по відношенню до маси сировини. Розра-  
хунок кількості X екстрагента проводять за формулою

Х = П’У + *т-К,* (7.4)

де п — кількість об’ємів екстрагента, необхідна для повного  
виснаження сировини (зазвичай потрібно від 3 до 10 об’ємів  
екстрагента і залежить від властивостей і екстрагованості си-  
ровини); ^—необхідна кількість екстракту, кг; т — кількість  
ЛРС, кг; К — коефіцієнт спиртопоглинання сировиною, шо  
показує кількість спирту, яка утримується 1 г сировини.

Якщо метод екстрагування не передбачає концентрування  
витяжок, то приймається п = 1.

Як екстрагент при виробництві рідких екстрактів зазвичай  
використовують 50—70 %-вий етанол, рідше — інші концент-  
рації.

Способи одержання. Рідкі екстракти отримують екстракцій-  
ними методами перколяції, реперколяції (у різних варіантах),  
ремацерації в різних модифікаціях, протитечійним екстрагу-  
ванням. Рідкі екстракти також отримують шляхом розчинення  
сухих або густих екстрактів. Метод застосовується порівняно  
рідко, хоча заслуговує на більше впровадження в практику зав-  
дяки скороченню тривалості технологічного процесу. Техно-  
логія приготування зводиться до розчинення густого або сухого  
екстракту у відповідному екстрагенті з подальшим очищенням  
і стандартизацією. Кращі за якістю рідкі екстракти отриму-  
ють методами, що виключають концентрування (упарювання)  
витяжок.

**— 257 —**

*ГЛАВА 7*

Концентрування. Витяжки, які після екстрагування потре-  
бують концентрування відпусків, піддаються згущуванню за до-  
помогою вакуум-випарювальних установок, описаних у під-  
розділі 7.6.2.

Очищення витяжок. Отримані будь-яким із названих вище  
способів, витяжки у виробництві рідких екстрактів відстоюють  
протягом не менше 2 діб при температурі не вище 10 °С до  
отримання прозорої рідини. Відстоювання інколи допускаєть-  
ся проводити у присутності адсорбентів, шо 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 ви-  
тяжки з осадом. Профільтровані витяжки ретельно перемішу-  
ють і проводять стандартизацію.

Стандартизація. У рідких екстрактах вміст діючих речовин  
визначають інструментальними методами, кількісні показни-  
ки деяких рідких екстрактів встановлюють за сумою екстрак-  
тивних речовин. Проводять перевірку органолептичних ознак,  
визначають вміст спирту, важких металів, а також точність до-  
зування, мікробіологічну чистоту і щільність екстракту.

Зберігання. Рідкі екстракти зберігають у добре закупорених  
флаконах при температурі 12—15 °С, у захищеному від світла  
місці.

1. Густі та сухі екстракти

Густі екстракти — це концентровані витяжки з лікарської  
сировини, що являють собою в’язкі маси з вмістом вологи не  
більше ЗО % (відповідно до європейських вимог) і 25 % (згідно  
з національним розділом ДФУ), отримані шляхом часткового  
упарювання застосованого екстрагента. Вони зазвичай не ви-  
ливаються з посудини, а розтягуються в нитки, які потім зли-  
вають у суцільну масу. Більшість густих екстрактів використо-  
вують як напівпродукти для одержання різних лікарських форм  
(таблеток, супозиторіїв, мазей, сиропів і т. д.) і комбінованих  
препаратів.

До вад густих екстрактів відносять незручність їх викорис-  
тання, що вимагає певних прийомів зважування. До того ж,  
у сухому повітрі вони підсихають і стають твердими; у волого-  
му повітрі — зволожуються і пліснявіють. Тому вони потребу-  
ють герметичного паковання.

**— 258 —**

Екстракційні препарати

Сухі екстракти — це концентровані витяжки з лікарської  
сировини, що є сипкими масами з вмістом вологи не більше  
5 %, отримані шляхом видалення застосованого екстрагента,  
їх вважають найбільш раціональним типом екстрактів. Вони  
зручні в застосуванні, мають мінімально можливу масу. До вад  
сухих екстрактів належать висока гігроскопічність, унаслідок  
чого вони перетворюються на грудкоподібні маси, шо втрача-  
ють сипкість.

Сухі екстракти поділяють:

1. на екстракти з лімітованою верхньою межею діючих ре-  
   човин;
2. екстракти з нелімітованою верхньою межею діючих ре-  
   човин.

Екстракти з лімітованою верхньою межею діючих речовин  
отримують із сировини, шо містить високоактивні в біологіч-  
ному відношенні сполуки. Такі екстракти повинні містити ді-  
ючі речовини в суворо зазначеній кількості. Цього домагають-  
ся додаванням наповнювачів або змішуванням у певних спів-  
відношеннях екстрактів, шо містять діючі речовини більше  
і менше норми. Як наповнювачі використовують молочний цу-  
кор, глюкозу, декстрин, крохмаль картопляний та ін. Напов-  
нювачі 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 екстрак-  
тів включає три основні стадії: 1) одержання витяжки; 2) її  
очищення; 3) згущування.

Виробництво сухих екстрактів може бути здійснене за дво-  
ма схемами. У першому випадку процес складається з чоти-  
рьох стадій: 1) одержання витяжки; 2) очищення витяжки;

1. згущування витяжки; 4) висушування згущеної витяжки. За  
   другою схемою процес виробництва сухих екстрактів прово-  
   диться без стадії згущування, і тоді він включає три стадії:  
   1) одержання витяжки; 2) очищення витяжки; 3) висушування  
   рідкої або злегка згущеної витяжки. Висушування рідкої ви-  
   тяжки може проводитися в розпилювальних, сублімаційних (лі-  
   офільних, молекулярних) або інших сушарках. Витяжку, що  
   злегка згущена, висушують у вакуум-вальцьових сушарках.

**— 259 —**

*ГЛАВА 7*

Одержання витяжок. У виробництві густих і сухих екстрак-  
тів для одержання витяжок із сировини використовують різні  
способи: 1) ремацераиію та її варіанти; 2) перколяцію; 3) репер-  
коляцію; 4) циркуляційне екстрагування; 5) протитечійне екс-  
трагування в батареї перколяторів із циркуляційним перемі-  
шуванням; 6) безперервне протитечійне екстрагування з пере-  
міщенням сировини і екстрагента; а також інші методи, шо  
включають подрібнення сировини в середовиші екстрагента;  
вихрову екстракцію; екстракцію з використанням електромаг-  
нітних коливань, ультразвуку, електричних розрядів, електро-  
плазмолізу, електродіалізу тощо.

Для отримання густих і сухих екстрактів можливе викорис-  
тання широкого асортименту розчинників з урахуванням спе-  
цифічних властивостей діючих речовин, оскільки екстрагент  
частково або повністю видаляється. Як екстрагенти у виробни-  
цтві 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 речо-  
вин і екстрагента, застосованого при виготовленні густих і су-  
хих екстрактів, використовуються різні методи видалення ба-  
ластних речовин.

Очищення водних витяжок. При екстрагуванні рослинного  
матеріалу водою або слабкими водно-спиртовими розчинами  
(20—40 %-вими), окрім діючих речовин, екстрагуються і бала-  
стні (такі як слизи, крохмаль, цукри, пектинові й білкові речо-  
вини, полісахариди), які до упарювання повинні бути обов’яз-  
ково видалені. Розкладаючись при зберіганні, ці домішки до-  
дають 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 протя-  
   гом 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 коагу-  
   люється і відшаровується, рідину потім відстоюють, фільтру-  
   ють. Для повнішого їх осадження первинну витяжку упарюють  
   до 1/2—1/4 об’єму, відстоюють одну добу і фільтрують або

— 260 —

Екстракційні препарати

центрифугують, після чого упарюють до готовності. Кип’я-  
тіння, крім того, веде до гідролізу полісахаридів, шо прояснює  
розчин.

1. Адсорбція. Для інтенсифікації процесу відстоювання ви-  
   користовують освітлювачі, такі як суспензія тальку (2 %), као-  
   ліну (5 %), бентоніту, порошку целюлози та інші, які адсорбу-  
   ють на своїй поверхні завислі частинки, пігменти, смоли. Укруп-  
   нені таким чином грудочки швидше осідають. З цією метою  
   також використовують активоване вугілля, але досить обмеже-  
   но — воно адсорбує алкалоїди, глікозиди, пігменти та інші ді-  
   ючі речовини.
2. Дегідратація. Слизи, пектинові речовини, білки та інші  
   ВМС можна осадити з розчину за допомогою спирту, тобто  
   провести власне спиртоочишення. При додаванні міцного (95—  
   96 %-вого) спирту відбувається дегідратація молекул ВМС або  
   міцел колоїдів і випадання їх в осад. Спирт додають: а) безпо-  
   середньо до первинної витяжки дво-трикратний об’єм спирту  
   96 %-вого (це залежить від кількості витяжки, концентрації ба-  
   ластних речовин та їхніх властивостей); б) витяжку упарюють  
   до 1/2 об’єму по відношенню до маси вихідної сировини,  
   а потім додають двократний об’єм спирту по відношенню до  
   екстракту, залишають на 5—6 днів при температурі 10 °С. Піс-  
   ля відстоювання витяжку фільтрують і упарюють.

Етанол, метанол, ацетон спричиняє руйнування гідратної  
оболонки довкола білкової молекули, яка сприяє стійкості біл-  
ка 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 аце-  
   тат, купрум гідроксид та ін.), які утворюють з білками нероз-  
   чинні сполуки.
3. Створення ізоелектричної точки. Амінокислоти, що вхо-  
   дять до складу білків, у зв’язку з наявністю карбоксильної  
   і амінної груп мають амфотерні властивості. Ізоелектрична точ-  
   ка — значення рН середовища, при якому амінокислота нейт-  
   ральна. В ізоелектричній точці білкові молекули мають, як пра-  
   вило, найменшу розчинність і схильні до асоціації.

**— 261 —**

*ГЛАВА 7*

1. Ферментація. Для видалення полісахаридів до витяжки  
   інколи додають ферменти, шо каталізують процес гідролізу по  
   ацетальних зв’язках до моно- і олігосахаридів, вміст яких до-  
   пустимий в екстрактах.
2. 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 рослин-  
ного матеріалу, як правило, містять смолисті речовини, піг-  
менти — антоціани, каротини, хлорофіл, флавони та інші ба-  
ластні речовини (віск, стерини, церин, жири тощо). Для їх ви-  
далення 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 центрифугу-  
вання відганяють розчинник. Відгонку проводять при зниже-  
ній 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 про-  
ясненню розчину. Від завислих частинок звільняються фільт-  
рацією і центрифугуванням на відстійних або фільтрувальних  
центрифугах.

Очищення хлороформних витяжок. Для таких витяжок (екс-  
трагент хлороформ, тетрахлорометан) також застосовують ме-  
тод заміни екстрагента, наприклад неполярного на полярний.  
При цьому до упареної витяжки (до половинного об’єму по  
відношенню до маси вихідної сировини) додають воду в кіль-  
кості, що дорівнює масі сировини. Розчинні в хлороформі (тет-  
рахлорометан і) 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 (алка-  
лоїди, глікозиди), а смоли як побічний продукт відділяють  
фільтруванням.

— 262 —

Екстракційні препарати

Згущування витяжок. Очищені витяжки упарюють під ваку-  
умом 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 спиртоочишення спочат-  
ку 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 осаджувати-  
ся на стінках випарних апаратів, що обігріваються парою,  
і втрачати свою активність через високу температуру стінок.  
Тому апарати, в яких немає циркуляції витяжки або вона слаб-  
ка (як у випарювальному кубі) у фармацевтичному виробни-  
цтві застосовують вкрай рідко.

Для концентрації витяжок з ЛРС використовують різні схе-  
ми випарювальних установок періодичної і безперервної дії.  
Вибір типу установки визначається масштабами виробництва  
і цільовим призначенням. Найбільше використання на цій стадії  
(як надійні в роботі, високоефективні, зручні в обслуговуванні  
і малоенергомісткі) знайшли такі конструкції, як прямотечій-  
ний роторний, циркуляційний вакуум-випарювальний апара-  
ти і пінний випарник.

Роторний прямотечійний апарат (рис. 7.14) має вертикаль-  
ний корпус 1 з паровою оболонкою 8. Уздовж центра корпуса

розташований ротор у вигляді верти-  
кального обертового вала 9 із шар-  
нірно закріпленими на ньому шкреб-  
ками 7. Витяжка, шо підлягає упарю-  
ванню, подається у верхню частину  
корпуса роторного випарювального  
апарата через штуцер 2 у порожнину  
розподільного кільця 6, з якого виті-  
кає у вигляді численних струмочків,  
шо змочують обертові шкребки. Зі  
шкребків витяжка розбризкується на  
циліндричну поверхню корпуса, шо  
обігрівається, у вигляді тонкої плів-  
ки, з якої випарюється розчинник.

Витяжка, яка згущується, знімається  
шкребками і під дією сили ваги сті-  
кає в нижню конічну камеру, звідти

Витяжка

г

г

А

5

.6

D:\Home\e210677zav\AppData\Local\Temp\FineReader12.00\media\image69.jpeg

8

9

10

Рис. 7.14. Схема роторного  
примотечійного апарата

*ГЛАВА 7*

безперервно виводиться через штуцер 10. У сепараційній ка-  
мері 3 із вторинної пари відокремлюються краплі рідини за  
допомогою краплевідбійника 4. Вторинна пара, що утворюєть-  
ся, без крапель підхопленої рідини надходить у верхню части-  
ну сепараційної камери 3 і через патрубок 5 відводиться до кон-  
денсатора. Роторний випарник може працювати як під атмос-  
ферним тиском, так і під вакуумом.

Циркуляційний вакуум-випарювальний апарат фірми «Сімакс»  
(рис. 7.15) може працювати як під вакуумом, так і під атмо-  
сферним тиском. Зазвичай апарат виготовляється з термо-  
стійкої боросилікатної скломаси, що дозволяє контролювати  
процес, включаючи циркуляцію упарюваної витяжки, конден-  
сацію пари екстрагента, кількість упареної витяжки і об’єм скон-  
денсованого екстрагента.

У колбу-приймач І за допомогою вакууму, створеного че-  
рез штуцер 7, затягують витяжку, яка підлягає упарюванню.

Рівень витяжки в колбі 1

повинен досягати верх-  
нього краю спіралей кало-  
рифера 12. У калорифер  
подають гріючу пару через  
патрубок 3 і відводять кон-  
денсат, шо утворюється,  
по патрубку 2. У зоні ка-  
лорифера витяжка швид-  
ко закипає і у вигляді па-  
рорідинної суміші вики-  
дається через хобот 13  
у колбу-розширювач 4,  
де інтенсивно циркулює,  
утворюючи велику поверх-  
ню випарювання. Пари,

шо утворюються, піднімаються вгору і відводяться широкою  
трубою 5 в холодильник-конденсатор 6, де охолоджуються хо-  
лодною водою. Пари екстрагента, що сконденсувалися, збира-  
ються 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 хо-  
ботом 13 і царгою //в колбу /, з якої знов піднімається по  
трубі 10, закипає від калорифера 12 і викидається в колбу 4.

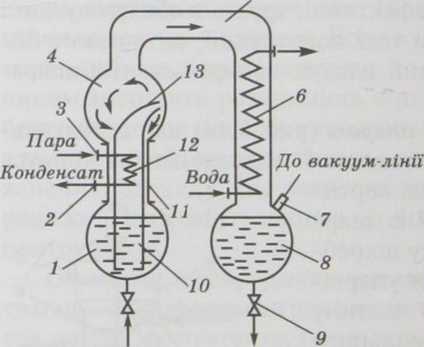


Рис. 7.15. Схема вакуум-випарного апа-  
рата фірми «Сімакс»

— 264 —

Екстракційні препарати

Така циркуляція упарюваної витяжки триває до одержання  
заданого кінцевого об’єму витяжки, після чого сконцентрова-  
ну витяжку і чистий екстрагент зливають, а в установку заван-  
тажують нову порцію витяжки.

Пінний випарник (рис. 7.16) застосовують для упарювання  
водних витяжок, оскільки в ньому не передбачена конденсація  
вторинної пари. Установка складається з робочого бака 2,  
в який завантажують вихідну витяжку. Витяжка насосом 1 че-  
рез патрубок 7 подається на розподільний пристрій 6, з якого  
він стікає у вигляді численних струменів на горизонтальні  
трубки 11 випарювальної камери 8, що обігріваються ізсере-  
дини парою. Витяжка закипає, сильно спінюється, створю-  
ючи велику поверхню випарювання. Для прискорення проце-  
су випарювання через киплячу витяжку знизу за допомогою  
вентилятора 9 прокачується повітря, яке, забираючи вологу  
з витяжки, що спінюється, надходить у сепаратор 4.

Тут, ударяючись об перего-  
родку 3, повітря звільняється  
від крапель витяжки і вже зба-  
гачене вологою викидається  
в атмосферу через патрубок 5.

Краплі витяжки, які відокре-  
милися, із сепаратора 4 злива-  
ються в робочу посудину 2.

Циркуляція витяжки в уста-  
новці проводиться до необхід-  
ної кінцевої концентрації.

Краплі витяжки, що пройшли  
між трубками, з випарюваль-  
ної камери 8 через патрубок 10  
спрямовуються в робочий  
бак 2. Апарат високоефектив-

ний, малоенергомісткий, зручний в експлуатації. Широко  
використовується для упарювання водних витяжок у вироб-  
ництві плантаглюциду.

При згущуванні водних витяжок доцільне також засто-  
сування багатокорпусних вакуум-випарювальних установок  
з багатократним використанням тепла гріючої пари, оскільки  
ця стадія найбільш енергомістка і потребує великої кількості  
тепла.

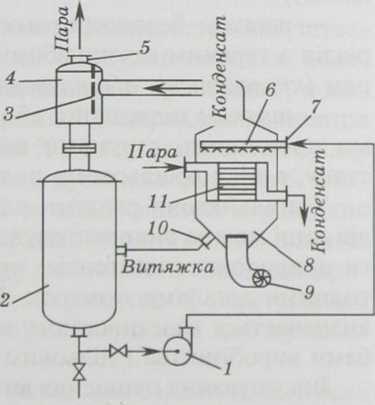


Рис. 7.16. Схема пінного випарника

**265 —**

*ГЛАВА 7*

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, макси-  
мально зберігаючи БАР від руйнування. Застосовуючи полімер-  
ні мембрани з різним діаметром отворів, можна досягти розді-  
лення екстрактивних речовин на фракції за розміром частинок.

Висушування витяжок. Для висушування рослинних витя-  
жок використовують різні типи сушильних апаратів, які кла-  
сифікуються за конструктивними ознаками, режимом роботи,  
тиском в сушильній камері, природою сушильного агента, напря-  
мом потоків тощо.

Висушування у фітохімічному виробництві за способом су-  
шіння матеріалу здійснюється:

* при нагріванні висушуваних матеріалів теплоносієм че-  
  рез непроникну стінку, яка проводить тепло (контактне су-  
  шіння)',
* шляхом безпосереднього зіткнення висушуваних мате-  
  ріалів з гарячим газоподібним теплоносієм, наприклад повіт-  
  рям (конвективне, або повітряне сушіння);
* шляхом підведення або створення тепла інфрачервони-  
  ми променями, струмами високої частоти, із замороженого  
  стану, в мікрохвильовому полі тощо (спеціальні способи).

Узагальнюючи сказане, для висушування вологих матеріа-  
лів нині можна використовувати різні методи, шо відрізняють-  
ся природою теплоагентів, принципами їх подачі і конструк-  
тивними деталями сушарок. Вибір типу сушильної установки  
визначається властивостями висушуваного матеріалу, масшта-  
бами 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 роз-  
пшювальних сушарках (рис. 7.17). Рідку витяжку із збірника / за  
допомогою диска, що обертається з частотою (5—10) • 103 об/хв,  
або механічної форсунки 2 розпилюють у вигляді найдрібні-  
ших крапель діаметром 10—50 мкм у сушильній камері 3. Зни-  
зу, назустріч краплям, що осідають, подається за допомогою  
вентилятора 5 нагріте повітря з температурою 150—200 °С. На-

**— 266 —**

Екстракційні препарати

грівання повітря здійс-  
нюється в калорифері 4.

Найдрібніші краплі рі-  
дини, що обдуваються  
з усіх боків гарячим  
повітрям, протягом від  
0,01 до 0,04 с втрачають  
вологу і осідають у ви-  
гляді порошкоподібних  
частинок на дні каме-  
ри. При цьому значно-  
го розігрівання матері-  
алу не відбувається зав-  
дяки великій питомій  
поверхні випарювання,  
тобто все тепло повітря  
йде на зміну агрегатно-

го стану вологи з крапельок витяжки. Температура висушува-  
ного матеріалу не перевищує 50—60 °С. Сухий порошок вида-  
ляється з камери за допомогою спеціальних пристроїв 7, пода-  
ється 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, очи-  
щується і видаляється. Тканинні рукавні фільтри періодично  
струшують порошок на шнек. Отриманий матеріал не вимагає  
подальшого здрібнення і має добру розчинність. Оскільки про-  
цес сушіння здійснюється за частку секунди і перегрівання  
матеріалу не відбувається, то його рекомендують для термола-  
більних 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 спеці-  
альний рельєф і обертаються з частотою до 40 000 об/хв. Це  
сприяє утворенню мікрокрапель, які висушуються ше швид-  
ше. Для диспергування рідини застосовують також форсунки,  
роботу яких забезпечує стиснене повітря. Використання таких  
форсунок спрощує розпилювання матеріалу, але вимагає від-  
сутності у витяжці будь-яких механічних домішок. Подача теп-  
лоносія (повітря або азоту) може здійснюватися і зверху над

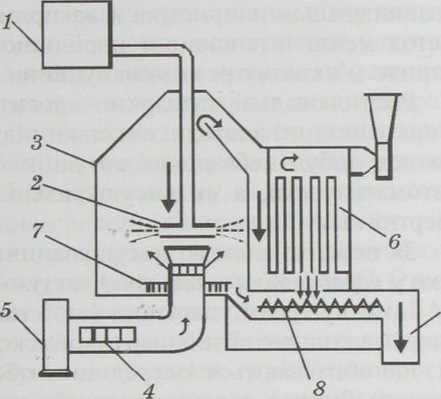


Рис. 7.17. Схема розпилювальної сушарки  
безперервної дії

**— 2(>7 —**

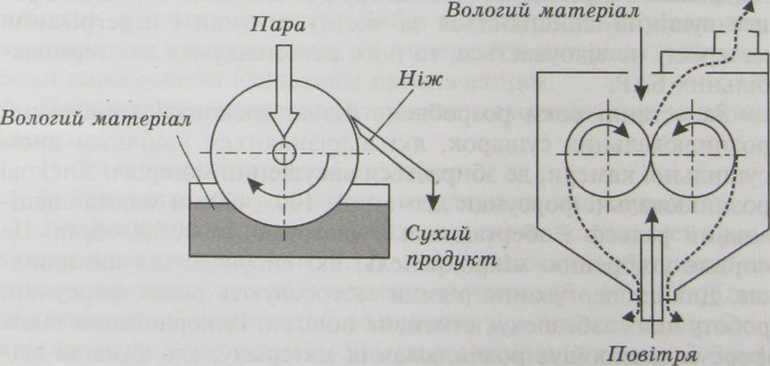
*ГЛАВА 7*

розпилювальним пристроєм за прямотечійним 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 ство-  
ритися вибухонебезпечна ситуація. Тому їх роботу прагнуть  
автоматизувати, а як висушувальні агенти використовувати  
інертні гази.

За першою схемою висушування може бути здійснено та-  
кож у барабанних (вальцьових) вакуум-сушарках. У цьому випад-  
ку витяжку трохи упарюють (щоб на вальцях утворився після  
висушування достатній шар сухого екстракту) і подають на валь-  
ці, шо обігріваються ізсередини і обертаються назустріч один  
одному. Зняту з вальців скоринку сухого екстракту потім роз-  
мелюють у млині.

Вальцьові сушарки складаються з одного або двох бара-  
банів (вальців), що повільно обертаються в коритоподібній по-  
судині, наповненій матеріалом, який необхідно висушити  
(рис. 7.18). Всередині ці барабани порожнисті і обігріваються  
парою, а вальці лише частково занурені в матеріал. При обер-  
танні упарена витяжка налипає на гарячу поліровану поверх-  
ню вальців, вирівнюється тонким шаром і сушиться під час  
його обертання. Сухий матеріал завтовшки 0,1 —1,0 мм зріза-  
ється ножем і за допомогою шнекового транспортера (або ін-  
шим способом) відводиться із сушарки. Випарювальна здат-



а б

Рис. 7.18. Схема одновальцової (а) і двовальцової (б) сушарок

— 268 —

Екстракційні препарати

ність у вакуум-вальцьових сушарках значно вища, ніж у полич-  
них сушарках. Промисловістю випускаються сушарки у герме-  
тичних корпусах, в яких можна створити вакуум і проводити  
сушіння термолабільних продуктів при низьких температурах.

Висушування з рідкого стану можна проводити також у суб-  
лімаційних (ліофільних, молекулярних) сушарках. Витяжку замо-  
рожують, помішають у сублімаційну камеру, де створюють гли-  
бокий вакуум. У таких умовах волога із замороженого матеріа-  
лу сублімується, тобто випаровується, минаючи рідку фазу.  
Температура сушіння в цьому випадку складає 20—30 °С. Отри-  
маний порошок дуже легко розчиняється, містить усі БАР  
у незмінному вигляді. При висушуванні сублімацією в період  
охолоджування і заморожування (перший період) випарову-  
ється 5—20 % вологи, під час безпосереднього сушіння (другий  
період) — 75—80 % і при тепловому (вакуумне досушування)  
видаляється 5—15 % вологи. Тривалість сублімаційного сушін-  
ня 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 завантажен-  
ня і розвантаження продукту, системою охолодження рідким  
азотом, системою С1Р, пристроєм для визначення точки ев-  
тектики, автоматичною системою контролю технологічних па-  
раметрів тощо.

За другою технологією висушування проводять у вакуум-су-  
шильних шафах. Згущену витяжку у вигляді тонкого шару (0,5—  
0,8 см) помішають на листи і проводять сушіння при темпера-  
турі 50—60 °С і тиску 80—87 кПа (600—650 мм. рт. ст.), тобто  
при вакуумі. У результаті отримують дуже пухку, легку масу  
у вигляді коржів, які розмелюють у млині. У поличних сушар-  
ках теплообмін здійснюється крізь шар екстракту, тому вису-  
шуваний матеріал тривало піддається дії високої температури  
і в нижніх шарах схильний до перегрівання, що впливає на  
якість сухих екстрактів. До недоліків таких сушарок також від-  
носять необхідність герметизації конструкції та замалу продук-  
тивність.

Перспективним є використання вібраційних поліфункціональ-  
них апаратів, що дозволяють проводити в єдиному робочому  
об’ємі такі технологічні процеси: розчинення, кристалізацію,  
упарювання, фільтрацію, очищення екстрактів від залишків

**— 269 —**

*ГЛАВА 7*

розчинника, кондуктивне сушіння і подрібнення у віброкипля-  
чому шарі. Основними перевагами цих апаратів є: відсутність  
газового теплоносія і перемішувальних пристроїв у робочому  
об’ємі, мінімальні втрати продукту за рахунок повної герметич-  
ності робочого об’єму, скорочення тривалості технологічного  
процесу, екологічна чистота, невисокі енерговитрати.

Стандартизація. Стандартизацію густих і сухих екстрактів  
проводять за органолептичними показниками, кількісним вмі-  
стом діючих речовин, визначають важкі метали, сухий зали-  
шок 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%. Якшо  
вказано в окремих статтях, проводять визначення залишково-  
го вмісту екстрагента, використаного для приготування екст-  
ракту. Якшо екстракт використовується як готовий продукт,  
додатково визначають точність дозування.

Зберігання. Густі екстракти зберігають у герметично заку-  
пореній тарі, шо не допускає висихання, у захищеному від світ-  
ла місці. Сухі екстракти, шо відрізняються великою гігро-  
скопічністю, необхідно зберігати в мілкомістких широкогор-  
лих банках, герметично закупорених, місткістю не більше 100 г,  
у захищеному від світла місці.

1. Екстракти-концентрати

Екстракти-концентрати, або екстракти для приготування  
настоїв і відварів,— це стандартизовані рідкі і сухі витяжки  
з ЛРС, які використовують для швидкого приготування вод-  
них витяжок в аптечній практиці. Розрізняють рідкі концен-  
трати, які готують у співвідношенні 1:2 і сухі у співвідношен-  
ні 1:1. Це означає, що з однієї частини за масою рослинного  
матеріалу отримують дві частини за об’ємом рідкого концент-  
рату або одну частину за масою сухого концентрату. Для одер-  
жання екстрактів як екстрагент використовують етанол низь-  
ких концентрацій (від 20 до 40%). Це пояснюється прагнен-  
ням 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.

**— 270 —**

Екстракційні препарати

Для отримання витяжок здебільшого використовують методи,  
в яких не відбувається випарювання (кількість кінцевого про-  
дукту при цьому буде вищою). Очищення витяжок зводиться  
до відстоювання і фільтрування відстояної витяжки. Стандар-  
тизують рідкі концентрати за тими ж показниками, що й рідкі  
екстракти (вміст діючих речовин, вміст екстрактивних речо-  
вин (сухий залишок), вміст спирту або густина, вміст важких  
металів).

Промисловістю випускаються рідкі екстракти-концентра-  
ти (1 : 2) горицвіту, термопсису, валеріани, алтеї, кропиви со-  
бачої і т. ін.

Сухі концентрати відрізняються від звичайних сухих екстра-  
ктів 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 од-  
накову за масою кількість сухого концентрату і розчиняють  
у розрахованому об’ємі води. Сухі концентрати (або «концент-  
ровані 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 сиро-  
вини, використовуючи найчастіше високоефективні методи (для  
кореня алтеї — мацерацію). Для очищення витяжок застосову-  
ють відстоювання і подальше фільтрування. Висушування може  
проводитися через стадію згущування. У цьому випадку засто-  
совують апарати усіх типів, призначені для упарювання витя-  
жок. Наступний процес сушіння відбувається у вакуум-валь-  
цьових сушарках або вакуум-сушильних шафах при 50—60 °С.  
Якшо висушування проводять без стадії згущування, то засто-  
совують розпилювальні та сублімаційні сушарки.

Наповнювачі (декстрин, молочний цукор або їх суміші) вво-  
дять під час розмелювання висушеного екстракту. Стандарти-  
зацію сухих концентратів проводять за вмістом вологи і важ-  
ких металів.

Виготовляють сухі концентрати (1:1) термопсису, горицві-  
ту, наперстянки, кореня алтеї та деякі інші, які входять до складу  
різних препаратів.

— 271

*ГЛАВА 7*

1. Комбіновані фітопрепарати

Сучасні багатокомпонентні фітопрепарати — не різнома-  
нітні комбінації витяжок з ЛPC 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 ка-  
лендули, трави деревію в співвідношенні 2:1:1 на 40 %-вому  
спирті під назвою «Ротокан». Препарат «Кардіовален» містить  
рідкий екстракт жовтушника, адонізид концентрований, на-  
стойку валеріани зі свіжих коренів і кореневищ, рідкий екст-  
ракт 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 бага-  
токомпонентності таких фітопрепаратів діапазон їх викорис-  
тання значно ширший порівняно з «класичними» екстракцій-  
ними препаратами.

1. Олійні екстракти

Олійні екстракти, або медичні олії (Olea medicata),— це ви-  
тяжки з ЛРС, отримані з використанням олій рослинних або  
масел мінеральних, тому комплекс речовин, що екстрагують-  
ся, має ліпофільну природу. Вони широко застосовувалися  
упродовж століть (олія блекотна, олія дурманна і т. ін.). Зараз  
у медичній практиці використовують олійні екстракти з трави  
звіробою, листя евкаліпта (хлорофіліпт), олію м’якоті плодів  
шипшини (Extractum Rosae oleosum), каротолін (Carotolinum),  
олію насіння шипшини (Oleum Rosae), олію обліпихи (Oleum  
Hippophae), олію аронії (з плодів аронії чорноплідної) тощо.

Одержання олійних екстрактів проводять за двома основ-  
ними схемами:

1. Як екстрагент застосовують рафіновану, дезодоровану  
   і підігріту до 60—70 °С рослинну олію (соняшникову, оливко-  
   ву, кунжутну), якою настоюють (мацерують) тонкоздрібнену  
   сировину, отримуючи олійний екстракт.
2. Як екстрагент використовують леткі органічні розчинни-  
   ки (метиленхлорид, дихлоретан, хлороформ, етер етиловий,  
   етанол 70 %-вий або зріджені гази — карбон діоксид, хладони)

**— 272 —**

Екстракційні препарати

і отримують концентрат ліпофільних комплексів, який купажу-  
ють (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, марку-  
вання та пакування готового продукту.

Екстрагування леткими розчинниками передбачає екстрагу-  
вання сировини (циркуляційним, протитечійним методом або  
екстрагуванням зрідженими газами), видалення екстрагента  
(одержання концентрату), купажування, фасування, маркування  
та пакування продукту.

При циркуляційному екстрагуванні екстрагент з концент-  
рату відганяють під вакуумом, інколи додають воду для вида-  
лення залишків екстрагента і зниження температури перегон-  
ки. Під час екстрагування зрідженими газами їх видаляють  
з концентрату шляхом зменшення тиску у випарнику, у ре-  
зультаті у випарнику отримують концентрат, який піддають ку-  
пажуванню олією. У виробництві олії шипшини купажування  
не проводиться.

Стандартизацію олійних екстрактів проводять за вмістом ді-  
ючих речовин, кислотним числом (вмістом вільних кислот),  
точністю дозування. Якщо вказано в окремих статтях, визна-  
чають залишковий вміст екстрагента, який використано для  
приготування екстракту.

Зберігання. Олійні екстракти зберігають у герметично заку-  
пореній тарі з темного скла, у захищеному від світла і прохо-  
лодному місці.

1. КОМПЛЕКСНА ПЕРЕРОБКА  
   ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Актуальною проблемою фітохімічного виробництва є ком-  
плексна переробка рослинної сировини. У харчовій, фарма-  
цевтичній, ефіроолійній промисловості вкрай неефективно ви-  
користовується рослинна сировина. Багатотоннажні відходи  
виробництва після одержання соків з плодів і ягід, олій ефір-  
них і БАР практично викидають у відвал. Раціональне викори-  
стання цих відходів дозволить отримувати низку БАР і цінних  
харчових продуктів з одного й того ж матеріалу.

**— 273 —**

*ГЛАВА 7*

Ситуація, шо склалася останнім часом на фармацевтично-  
му ринку України, характеризується зростанням потреби у фіто-  
хімічних лікарських засобах на фоні зменшення природних  
запасів ЛРС, часткової або повної відсутності спеціалізованих  
підприємств для культивування ЛРС, а також її нераціональ-  
ним використанням.

Підвищення ефективності використання ЛРС можна досяг-  
нути удосконаленням технології виробництва фітопрепаратів,  
використанням відходів для комплексної переробки, розши-  
ренням асортименту лікарських форм або збільшенням обсягу  
їх виробництва.

Одним з напрямів раціонального використання сировин-  
них ресурсів і зниження собівартості препаратів, шо випуска-  
ються, є впровадження технологій комплексної переробки ЛРС,  
які дозволяють з одного рослинного об’єкта отримувати кілька  
фармакологічно активних субстанцій і лікарських препаратів.  
При цьому передбачається відповідна підготовка ЛРС з по-  
дальшим екстрагуванням екстрагентами різної полярності, на-  
приклад спочатку — зрідженими газами і легкокиплячими ор-  
ганічними розчинниками, потім спиртами (чи спирто-водни-  
ми сумішами та водою) або водними розчинами неорганічних  
речовин. Така технологія дозволяє отримувати кілька комплек-  
сів: ліпофільні, які містять ефірні та жирні олії; жиророзчинні  
вітаміни, стерини, жирні кислоти; тритерпенові і стероїдні са-  
поніни; поліфенольні сполуки; глікозиди; високомолекулярні  
сполуки — полісахариди, білки і т. д.

Останнім часом у ДНЦЛЗ (м. Харків) розроблені технології  
переробки ЛРС, що дозволяють з відходів харчової промисло-  
вості (жом плодів аронії чорноплідної, плодів горобини зви-  
чайної, обліпихи і томатів) шляхом послідовної екстракції роз-  
чинниками різної полярності отримувати БАР, на основі яких  
можна виготовляти ЛП різної фармакологічної дії. Так, на ос-  
нові аронії чорноплідної розроблені: олія Аронії (субстанція);  
мазь «Аромелін»; бальзам Аронії; густий екстракт Аронії і біл-  
ково-полісахаридний комплекс; барвник, рекомендований для  
використання в харчовій і фармацевтичній промисловості.  
Шляхом комплексної переробки плодів горобини звичайної ви-  
ділені гідрофільний і ліпофільні концентрати; сорбілін — олій-  
ний препарат, який містить каротин; супозиторії з олією горо-  
бини. З насіння томатів отримано білково-полісахаридну фрак-

**— 274 —**

Екстракційні препарати

цію та антисклеротичний препарат «Лікоперсикол». Комплекс-  
ний підхід використовується для одержання препаратів з кіс-  
точок винограду, листя евкаліпта, шавлії тощо.

Таким чином, з одного виду сировини можна виділити суб-  
станції різної хімічної природи, на основі яких створювати  
препарати різної фармакологічної спрямованості й різних лі-  
карських форм: розчини, мазі, супозиторії, капсули, екстрак-  
ти, гранули, сиропи, біологічно активні добавки, косметичні  
засоби.

Прикладом комплексної переробки сировини може бути  
одержання препаратів з плодів шипшини і обліпихи, при цьо-  
му сировину розділяють на м’якоть і насіння та екстрагують  
окремо.

1. Препарати обліпихи

Сировиною є дозрілі плоди обліпихи крушиноподібної  
(РгисШБ НіррорИаеБ), що є соковитими кістянками, які зазвичай  
називають ягодами. Заготовляють плоди на початку зими, піс-  
ля морозів вони втрачають терпкість і гіркоту, стають кислува-  
то-солодкими. Плоди соковиті, помаранчеві, кісточки містять  
близько 16 %, а в м’якоті близько 9 % жирної олії. Плоди міс-  
тять каротин, вітаміни Е, С, В,, В2, Е, органічні кислоти, ду-  
бильні речовини, флавонові глікозиди та інші БАР.

Комплексна переробка плодів обліпихи дозволяє отриму-  
вати такі препарати: сік з плодів обліпихи; олію з м’якоті облі-  
пихи; олію з насіння обліпихи (так звану обліпихову олію);  
концентрат вітаміну Р.

Перелічені препарати отримують за трьома технологічними  
схемами:

* кінцевим продуктом за схемою № 1 є препарат, що має  
  назву «Олія обліпихи», який отримують екстрагуванням олією  
  соняшниковою (див. розд. 7.6.5);
* за технологічною схемою № 2 екстрагування м'якоті пло-  
  дів або окремо насіння ведуть органічними розчинниками (див.  
  розд. 7.6.5);
* схема № 3 передбачає екстрагування сировини зріджени-  
  ми газами (хладоном-12) за технологією, розробленою вДНЦЛЗ  
  (м. Харків) (див. розд. 7.3.8).

1. Одержання препаратів обліпихи екстрагуванням олією со-  
   няшниковою. Ця схема була розроблена і впроваджена на В і і і -

**— 275 —**

*ГЛАВА 7*

ському вітамінному заводі (м. Бійськ, РФ) і складається з та-  
ких стадій:

^ отримання і очищення соку з плодів обліпихи;

* сушіння сирого жому;
* екстракція сухого жому,
* одержання олії обліпихи;
* рекуперація олії.

Недоліком цієї технології є неповне виснаження сировини,  
у жомі залишається частина каротиноїдів і вітаміни Р та Е.

1. Одержання препаратів обліпихи екстрагуванням органічни-  
   ми розчинниками. Л. О. Шнайдман із співробітниками запро-  
   понували іншу схему комплексної переробки плодів обліпихи  
   із застосуванням органічних екстрагентів. Ця схема включає  
   такі стадії:

* отримання соку;
* сушіння жому,
* одержання олії з м ’якоті плодів',
* отримання олії з насіння обліпихи;
* одержання концентрату вітаміну Р~,
* використання шроту. Зі шроту плодової м’якоті і насіння  
  відганяють розчинник, підсушують і направляють на скасу-  
  вання для подальшого використання у тваринництві.

За схемою Шнайдмана, екстракція метиленхлоридом дає  
вихід олії до 95%, а каротину — 96 % замість 80—85 % і 78—  
88 % відповідно при екстрагуванні олією соняшниковою.

1. Одержання олії обліпихи зрідженими газами. Сухий жом  
   з вологістю не більше 7%, який отриманий як відходи у вироб-  
   ництві соку харчовою промисловістю, подрібнюють і екстрагу-  
   ють зрідженим хладоном-12 у спеціальній екстракційній уста-  
   новці при співвідношенні сировини до розчинника 1 : 5. Після  
   видалення екстрагента (шляхом зменшення тиску) отриманий  
   ліпофільний комплекс купажують соняшниковою олією до  
   вимог НД. При цьому вихід готового продукту збільшується на  
   10—15 % порівняно з виходом при екстрагуванні олією соняш-  
   никовою.
2. Препарати шипшини

Плоди шипшини (/тнсД/5 Яозае) є полівітамінною сирови-  
ною. М'якоть плодів містить аскорбінову кислоту (3,22—10,84 %  
на абсолютно суху м’якоть або 2,46—5,20 % на абсолютно суху

**— 276 —**

Екстракційні препарати

масу плодів), вітаміни В,, К, (3-каротин (0,0097 %), пектинові  
речовини (до 4 %), кислоту лимонну, цукри (до 23,93 %), фла-  
воноїди, що мають Р-вітамінну активність (до 4 %), та деякі  
інші. Насіння містить вітамін Е (0,17—0,20 %), каротин (0,01 %)  
і олію жирну, що складається з гліцеридів лінолевої, лінолено-  
вої, олеїнової кислот і твердих жирних кислот. Така велика  
кількість цінних речовин у плодах шипшини є причиною того,  
що нині вони піддаються лише комплексній переробці, яку про-  
водять за різними технологічними схемами залежно від вмісту  
аскорбінової кислоти.

Плоди різних видів шипшини містять різну кількість аскор-  
бінової кислоти (від 0,1 до 5,2 % на абсолютно суху масу пло-  
дів). З висушених плодів із вмістом кислоти аскорбінової не  
нижче 1 % (1000 мг%) — шипшини коричної, шипшини голча-  
тої, шипшини даурської, шипшини Беггера, шипшини Фед-  
ченка, отримують препарати кислоти аскорбінової. Плоди Rosa  
сапіпа — шипшини собачої (поширена на Півдні), із вмістом  
кислоти аскорбінової 0,1—0,2%, використовують для вироб-  
ництва холосасу.

У ДНЦЛЗ (м. Харків) розроблено технологію комплексної  
переробки плодів дикорослих видів шипшини низьковітамін-  
них сортів. Запропонований підхід переробки сировини дозво-  
ляє значно розширити сировинну базу для одержання БАР  
і комплексів, лікарських і лікувально-профілактичних засобів,  
цінних вітамінізованих харчових продуктів, ароматизаторів  
і кормових добавок. У результаті розробленої комплексної  
переробки плодів шипшини отримують такі препарати:

* з плодів із вмістом кислоти аскорбінової понад 1 % отри-  
  мують: 1) препарати кислоти аскорбінової (сироп з плодів  
  шипшини вітамінізований, рідкий і сухий екстракти та ін.);

1. концентрат вітамінів групи Р; 3) каротиноїдний препарат;
2. концентрат вітаміну Е;

* з плодів шипшини з низьким вмістом вітаміну С (до / %)  
  отримують: 1) холосас; 2) олію м’якоті; 3) олію насіння шип-  
  шини.

Олія м’якоті може бути отримана за трьома описаними ра-  
ніше схемами: 1) екстракцією рослинною олією; 2) екстрак-  
цією органічним розчинником (дихлоретан, метиленхлорид);

1. екстракцією зрідженими газами. Олію насіння шипшини

**— 277 —**

*ГЛАВА 7*

отримують екстракцією органічними розчинниками або зрід-  
женими газами з сухого насіння плодів шипшини, які подріб-  
нюють у дробарці до розміру частинок 0,25 мм.

1. НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА  
   ФІТОПРЕПАРАТІВ

У сучасній технології виготовлення фітопрепаратів відомі  
так звані поліекстракти (поліфракційні екстракти) — сумарні  
препарати, виготовлені шляхом послідовного екстрагування  
ЛРС кількома розчинниками, наприклад з полярністю, що під-  
вищується. З отриманих витяжок екстрагент відганяють,  
залишки висушують, порошки змішують і отримують поліекс-  
тракт. З’єднуючи фракції сухих речовин, можна відмовитися  
від тих чи інших фракцій або штучно збільшити в суміші кіль-  
кість певних активних фракцій, створюючи тим самим більш  
ефективні препарати. Послідовне використання спирто-водних  
сумішей різної концентрації, органічних екстрагентів і рослин-  
них олій дозволяє також з одного виду рослинної сировини  
отримувати кілька препаратів — настойки, густі та сухі екстрак-  
ти, а також олійні екстракти.

Фітомікросфери (сфероїди природних діючих компонен-  
тів) — це перспективна лікарська форма з ЛРС, яку отримують  
новим для фітовиробництва способом. Багатоетапний техно-  
логічний процес приготування фітомікросфер на початковій  
стадії передбачає одержання екстракту з лікарських трав. По-  
тім слідує адсорбція БАР мікропористою целюлозою. Як осно-  
ва для мікросфер використовують еластичну рослинну целю-  
лозу, яка має високу поверхневу активність і безліч отворів,  
а це сприяє максимальній адсорбції з рідкого середовища ді-  
ючих речовин і швидкому їх звільненню при застосуванні. Далі  
забезпечується повне звільнення від води і спирту шляхом ви-  
паровування при низьких температурах і власне формування  
мікросфер. У результаті досить тривалого і складного процесу  
виходять сухі сферичні гранули — фітомікросфери. Отримані  
фітомікросфери стабільні, практично не містять вологи (мен-  
ше 5 %).

Метод фітомікросферування застосовує французька фарма-  
цевтична лабораторія “Groupe Michel Iderne” для виробництва  
таких препаратів, як «Вітавін+», «Гінкго білоба+», «Оптимакс+»,

**— 278 —**

Екстракційні препарати

«Інтросан+», «Ехінацея+», «Ідерм-Актив», «Інвадерм», «Стре-  
сіон», «Клюквофіт» тощо.

Очевидно, що наукові дослідження в галузі створення пре-  
паратів рослинного походження, розвиток і вдосконалення фіто-  
хімічного виробництва дозволять розширити номенклатуру при-  
родних лікарських засобів, що відповідатимуть світовим стан-  
дартам і будуть спрямовані не лише на забезпечення ефективного  
лікування, але й на підвищення якості життя людини.

1. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ЕФІРНИХ ОЛІЙ

Ефірні олії (Olea aetherea) — це суміші пахучих речовин, що  
належать до різних класів органічних сполук, переважно до  
терпеноїдів, рідше — до ароматичних або аліфатичних сполук.  
До їхнього складу входять як пахучі, так і незапашні речови-  
ни, що виробляються ефіроолійними рослинами в період їх  
життєдіяльності і мають характерний запах, притаманний цій  
рослині.

Ефірні олії одержують з різних частин рослин-ефіроносіїв:  
квіток (квіткових пелюсток і квіткових головок); листя (м’яти,  
евкаліпта), з хвої і лапок (відходів при заготівлі деревини  
з ялиці, сосни); шкірки плодів (цитрусових); коренів (валері-  
ани) або кореневищ (півників); плодів (мигдалю); кори (кори-  
ці, камфорного дерева); деревини (кедра) — як у вільному ста-  
ні, так і у вигляді глікозидів (плоди мигдалю).

Методи одержання. Існує безліч різних способів одержання  
ефірної олії. Деякі з них застосовуються з незапам'ятних часів,  
інші — сучасніші і відповідно набагато продуктивніші. При  
необережному і неправильному поводженні їх якість помітно  
погіршується, тому ретельне дотримання технології — необхід-  
на умова при отриманні якісних олій. Якщо ефірні олії міс-  
тяться у формі глікозидів, їх потрібно звільнити ферментатив-  
ним розщеплюванням до вільного стану, інакше його одержа-  
ти неможливо. Для цього використовують ферменти, що  
містяться в самій рослині. Спочатку сировину подрібнюють  
і розтирають із водою. Потім при температурі 50—60 °С настою-  
ють протягом кількох годин: у цей час відбувається розпад глі-  
козидів і утворюються пахучі речовини.

Залежно від характеру сировини і основних властивостей  
ефірних олій для їх одержання застосовують той чи інший спо-

**— 279 —**

*ГЛАВА 7*

сіб, шо дозволяє отримати найбільший вихід і найкращу якість

продукту.

1. Якщо ефірна олія знаходиться у великих кількостях  
   у великих вмістилищах (наприклад, цитрусові), то підходить  
   метод пресування, тобто механічний спосіб.
2. Якщо міститься порівняно багато запашної олії в сиро-  
   вині і вона термостабільна, то застосовують методи дисти.гя-  
   ції, а саме метод перегонки:

а) з водою;

б) водяною парою;

в) водяною парою при підвищеному або зниженому тиску.

1. Якщо компоненти олії термолабільні і піддаються деструк-  
   ції, то застосовують методи екстрагування. Розрізняють екс-  
   тракцію:

а) низькокиплячими розчинниками (етером етиловим, ме-  
тиленхлоридом, етером петролейним, ацетоном і т. ін.);

б) зрідженими газами (пропан, бутан, вуглекислота);

в) жирами (мацерація квіткової сировини жирною олією  
з нагріванням або без нього).

1. Для термолабільних олій також застосовують так звані  
   методи поглинання, які можна розподілити:

* на анфлераж — ефірна олія отримується зі свіжозібраної

сировини (переважно з квіток) поглинанням твердими ви-  
сокоякісними жирами;

* динамічну сорбцію — поглинання олій сорбентами (вугіллям

активованим, силікагелем).

Кінцеві продукти, виготовлені першими двома способами,  
називаються ефірними оліями, третім — екстракційними ефір-  
ними оліями і четвертим — квітковими помадами.

Механічний спосіб. Цим методом одержують лише ефірні олії  
цитрусових плодів (лимона, померанця, мандарина, бергамо-  
та), де олії зосереджені лише в їхніх шкірках, у досить великих  
вмістилищах. Для цього шкірку видаляють, пропускають через  
зубчасті вальці, змішують з невеликою кількістю води, а потім  
піддають пресуванню на гідравлічних пресах. Ефірну олію, яка  
залишилася (близько ЗО %) у шкірці, добувають далі перегон-  
кою з водяною парою.

Метод дистиляції. Перегонка з водяною парою — найбільш  
поширений спосіб одержання ефірної олії. Його застосовують  
у разі, коли сировина містить порівняно багато олії і темпера-

— 280 —

Екстракційні препарати

тура перегонки (близько 100 °С) не впливає на якість готового  
продукту. Спосіб перегонки досить простий, але стосовно кож-  
ного виду сировини вимагає певних умов — температури, тис-  
ку, тривалості процесу. Крім того, можливе додаткове виділен-  
ня олій з дистиляційних вод.

Для переробки великої кількості сировини використовують  
перегінні апарати безперервної дії. Перегонка з водяною па-  
рою може проводитися не лише при атмосферному тискові,  
але і під тиском з перегрітою парою.

Метод екстракції почали застосовувати з другої половини  
XIX століття. На відміну від попередніх, цей метод вимагає  
більш складної апаратури. Також потрібний добре очищений  
розчинник. Як розчинники використовують: спирт етиловий,  
бензен, хлороформ, спирт метиловий, ацетон, рідкий або га-  
зоподібний бутан, карбон діоксид. Але найчастіше використо-  
вують етер петролейний (рідкий нафтопродукт, суміш легких  
вуглеводнів). Апаратура, що використовується, дуже різноманіт-  
на. Вона складається з екстрактора, відгінного куба з холодиль-  
ником, до якого надходить з екстрактора розчинник з олією.

При екстракції сировину заливають один або кілька разів  
розчинником, який після насичення пахучими речовинами  
зливають із сировини. Зі злитої витяжки, названої міцелою,  
видаляють розчинник під тиском, потім під вакуумом.

Розчинник екстрагує з рослин не лише ароматні олії, але  
і воски, парафіни, камеді і жири, тому первинні продукти екс-  
тракції мають тверду консистенцію і не повністю розчиняють-  
ся в спирті. Для звільнення від баластних речовин конкретних  
олій останні екстрагують ше раз спиртом етиловим, і після його  
відгону та фільтрації з охолодженням утворюються вторинні  
продукти екстракції, які називають абсолютними оліями.

До екстракційних способів одержання ефірних олій нале-  
жить і мацерація жирами. Жири та олії мають бути чистими,  
без запаху і готуватися за спеціальною рецептурою. Далі ефір-  
ну олію витягують спиртом (див. анфлераж).

Останнім часом розроблено і широко впроваджено для отри-  
мання ефірних олій кріогенний метод із застосуванням зрідже-  
них під тиском газів.

Метод анфлеражу (франц. еп)іеигег — передавати квітковий  
аромат) — найдавніший з наведених, зазвичай його застосову-  
ють при переробці сировини з низьким вмістом ефірних олій.

— 281

*ГЛАВА* 7

Метод грунтується на здатності ефірних олій, шо виділя-  
ються рослинами (в основному з квіток), переходити в газову  
фазу, а потім поглинатися жирами і сорбентами. Цей процес  
проводиться в спеціальних рамах, шо герметично складаються  
по 30—40 штук (одна на одну) у батарею. Усередині такої рами  
міститься скляна пластинка, на яку з обох боків наносять ад-  
сорбент. На адсорбент (вугілля активоване або суміш свинячо-  
го і яловичого жиру і т. ін.) товщиною приблизно 3—5 мм роз-  
стеляють квітки (без чашечок) товщиною до 3 мм, причому  
краї пластинки на 4 см залишаються непокритими. Для збіль-  
шення поверхні поглинання жиру шпателем проводять боро-  
зенки. Протягом 1—3 діб ефірні олії, шо випаровуються, по-  
глинаються адсорбентом. Відпрацьовану сировину прибирають  
і на рами поміщають свіжу. Таку операцію проводять багато-  
разово (до ЗО разів) до повного насичення адсорбенту ефірною  
олією. Оскільки у відпрацьованій сировині ше міститься певна  
кількість ефірної олії (важкі фракції), то її додатково перероб-  
ляють за допомогою екстракції. А жир, насичений ефірною  
олією, далі зіскрібають зі скла. Такий продукт з досить висо-  
кою якістю запаху надходить на ринок під назвою квіткова  
помада. З квіткової помади ефірну олію витягають спиртом.  
Спиртову витяжку виморожують і фільтрацією з неї видаляють  
домішки, що випали в осад. Потім спирт відганяють у вакуумі  
та отримують чисту ефірну олію. Зараз метод анфлеражу вико-  
ристовується рідко.

Метод динамічної сорбції за своєю суттю є вдосконаленим  
методом анфлеражу. Сировину (свіжозібрані квітки) поміща-  
ють у камеру на сітки. Потім камеру герметично закривають  
і через неї продувають підігріте повітря, яке, підхоплюючи пари  
ефірних олій, проходить крізь вугілля активоване чи силіка-  
гель, де і відбувається поглинання (сорбція) парів ефірної олії  
завантажених квіток. Екстрагуванням сорбенту (силікону або  
вугілля активованого) виділяють ефірну олію, після чого з роз-  
чину відганяють розчинник і отримують чисту ефірну олію,  
близьку до абсолютної. Такий метод перспективний і набуває  
все більшого розповсюдження.

Визначення якості ефірних олій. Спочатку проводять органо-  
лептичний контроль: визначають колір, запах, смак, прозорість  
та консистенцію ефірних олій. Достовірність встановлюють за  
їх фізико-хімічними властивостями, переважно визначають по-

— 282 —

Екстракційні препарати

казники для абсолютних олій. Для визначення якісного і кількі-  
сного складу компонентів ефірних олій використовують газову

1. газорідинну хроматографію. Для кожної олії передбачаються  
   індивідуальні показники. Однак практично для всіх олій ви-  
   значають наступні показники якості: кислотне число — цей важ-  
   ливий показник складає, як правило, 0,5—5; етерне число; роз-  
   чинність ефірної олії в спирті 96 або 70 %-вому дає уявлення  
   про його достовірність і якість.

Зберігання. Більшість фірм, які виробляють ефірні олії  
з культивованих рослин, установлюють термін придатності

1. роки, а на цитрусові олії — 1 рік.

Ефірні олії зберігають у тарі з темного скла або білої жерсті,  
а при нетривалому зберіганні — у тарі з оцинкованого або  
чорного заліза з подвійною (поліетиленовою або вініловою)  
пробкою. Для кращого ізолювання від повітря, рекомендують  
використовувати щільно встромлені коркові пробки, які добре  
оберігають від випаровування і впливу повітря. Посудини

1. ефірними оліями зберігають у вертикальному положенні  
   в темному, прохолодному місці (не вище 15 °С), недоступному  
   для дітей.

Застосування. Окрім широкого використання ароматних олій  
в парфумерії, косметології і ароматерапії їх застосовують у ви-  
робництві ЛП. З ефірних олій отримані такі індивідуальні ре-  
човини, які також використовуються в технології ДЗ: ментол’,  
камфора; тимол; евгенол; азулен та ін., які входять до складу  
багатьох препаратів. Водні або водно-спиртові розчини ефір-  
них олій називають ароматними водами. Зараз номенклатура  
ароматних вод обмежена лише м’ятною, кроповою (фенхеле-  
вою), коріандровою і трояндовою водами.

1. ПРЕПАРАТИ ЗІ СВІЖИХ РОСЛИН

Особливість препаратів зі свіжих рослин полягає в тому,  
що в них міститься весь комплекс БАР, які входять до складу  
лікарської сировини в найбільш природному їх стані. У бага-  
тьох випадках препарати зі свіжих рослин мають більшу акти-  
вність, ніж відповідні препарати, отримані із сухої сировини.  
Крім того, вітамінна і фітонцидна активність спостерігається  
частіше в препаратах свіжих рослин. Тому доцільно у ряді ви-  
падків використовувати саме препарати зі свіжих рослин.

— 283 —

*ГЛАВА 7*

Сучасні препарати зі свіжих рослин можна звести до таких

двох груп:

* соки;
* екстракційні препарати.

Соки — лікарська форма, яку людина використовувала  
з прадавніх часів. Для соків характерні: легка засвоюваність  
організмом усіх компонентів, адже вони знаходяться в стані,  
подібному до початкового співвідношення речовин у рослин-  
ній клітині; м’яка дія на органи травлення, вони очищені від  
усіх частинок клітковини; багатобічна дія, бо синтезовані клі-  
тиною органічні речовини, з’єднуючись із мінеральними речо-  
винами, поглиненими з грунту, утворюють природні поєднан-  
ня; мінералізація обміну речовин, оскільки рослинні соки ма-  
ють переважно мінеральну основу і тому завжди протидіють  
переокисненню крові, та ін.

Розрізняють два види соків:

* натуральні, вироблені зі свіжої рослинної сировини;
* згущені або сухі, отримані з натуральних соків шляхом  
  часткового або повного видалення води.

Технологія одержання. Вимиту і просушену свіжу рослинну  
сировину двічі пропускають через вальці, до отримання каш-  
коподібної суміші. Подрібнену мезгу загортають у полотняні  
мішки, які пресують під високим тиском на гідравлічних пре-  
сах. Якщо соку в сировині недостатня кількість, то матеріал до  
пресування настоюють зі спиртом.

Для повнішого виділення соку також можна використати  
вальцьовий електроплазмолізатор, який збільшує вихід продук-  
ту на 10—25 %. Для віджимання соку, окрім преса, застосову-  
ють центрифугу або відцентрову соковижималку (для м’ясис-  
тої сировини). Причому, соки, отримані в такий спосіб, кращі  
за отримані під пресом, оскільки центрифужний сік готується  
в три-чотири рази швидше і менше окиснюється.

Наступний етап — очищення. Одержані соки містять вели-  
ку кількість білків, ферментів, слизи, а тому нестійкі. Для їх  
видалення соки обробляють 95 %-вим спиртом. До кожних  
85 частин соку додають за масою 15 частин 95 %-вого етанолу,  
в якому розчинено хлоретан (0,3 % від загальної маси рідини).  
Якщо активними речовинами соку є глікозиди, то для його  
очищення підходить нагрівання. Сік швидко нагрівають до

— 284 —

Екстракційні препарати

температури 80—85 °С, витримують ЗО хв, а потім швидко  
охолоджують. Така зміна температур сприяє інактивації фер-  
ментів і осадженню білкових речовин, шо покращується також  
і додаванням спирту. Від м’якоті або частинок матеріалу соки  
очищають відстоюванням при температурі не вище 8 °С. Осад,  
який випав, відділяють центрифугуванням і отримують чис-  
тий, прозорий сік. Як консервант застосовують хлоробутанол-  
гідрат або натрій метабісульфіт.

До незгущених соків з ЛРС належать сік подорожника, ка-  
ланхое,'алое, жовтушника, конвалії, трави ехінацеї пурпурової  
тощо, які використовуються самостійно або входять до складу  
багатьох препаратів.

До частково згущених соків з ЛРС належать сік журавлини  
болотної, свіжого листя артишоку польового, до сухих соків —  
сік чистотілу, ехінацеї пурпурової, свіжого листя артишоку  
польового, фенхеля, які одержують шляхом заморожування  
з подальшою сублімацією або висушують розпиленням, НВЧ-  
дією і т. ін.

Екстракційні препарати зі свіжих рослин. Із свіжих рослин  
витяжки БАР отримують у тих випадках, коли сировина мало-  
соковита і пресування виявляється недостатньо ефективним.  
Для виробництва таких препаратів необхідне тонке здрібнення  
сировини, оскільки жива клітина перебуває в стані тургору,  
а протоплазма, яка має властивість напівпроникності, не про-  
пускає назовні БАР. Тому для витягання БАР клітинні стінки  
необхідно зруйнувати. Це досягається за допомогою спеціаль-  
них машин, сконструйованих за типом механізованих м'ясору-  
бок і вальців. Слід зазначити, що якщо клітини рослинної сиро-  
вини значно подрібнені, то відбувається вимивання клітинного  
соку із зруйнованих клітин, а не процес екстрагування.

Для одержання екстракційних препаратів зі свіжої сирови-  
ни застосовують метод мацерації міцним (90—95 %) спиртом  
етиловим. Процес екстрагування триває 14 діб, інтенсифіку-  
ють його частим і енергійним перемішуванням вмісту мацера-  
ційних посудин. Мацерати фільтрують, залишки віджимають  
на пресі і віджатий сік приєднують до витяжки. Відстоюють  
7 діб при температурі не вище 8 °С, фільтрують від колоїдного  
осаду, потім фільтрують ще раз через фільтр Сальникова. Отри-  
мані фільтрати придатні до вживання.

— 285 —

*ГЛАВА 7*

Застосовують також метод ремацерації, коли подрібнену  
сировину перший раз заливають 96 %-вим етанолом і настою-  
ють 7діб; вдруге — 20 %-вим етанолом на Здоби. Об’єднані  
витяжки відстоюють, фільтрують і отримують настойки з вміс-  
том 40—50 % етанолу. їх стандартизують за тими ж показника-  
ми, що і настойки з висушених рослин.

У сучасній номенклатурі є комбіновані препарати, до яких  
разом з витяжками зі свіжих рослин вводиться багато інших  
лікарських речовин (Кардіовален, Алілсат, Алілчеп, Холелітин,  
Ангіноль і т. ін.).

Очевидно, що подальші наукові дослідження в галузі ство-  
рення препаратів рослинного походження, розвиток і вдоско-  
налення фітохімічного виробництва дозволять розширити но-  
менклатуру природних лікарських засобів, шо відповідатимуть  
світовим стандартам і будуть спрямовані не лише на забезпе-  
чення ефективного лікування, а й на підвищення якості життя  
людини.

ГЛАВА 8

Максимально очищені препарати  
і препарати індивідуальних речовин

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ  
   ТЕХНОЛОГІЇ НОВОГАЛЕНОВИХ ПРЕПАРАТІВ

Новогаленові, або максимально очищені препарати (МОП) —  
це група фітопрепаратів, шо містять у своєму складі комплекс  
діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максималь-  
но звільнені від супутніх речовин.

Новогаленові препарати істотно відрізняються від галено-  
вих препаратів практично повною відсутністю баластних і су-  
путніх речовин, тому за фармакологічною дією вони наближа-  
ються до хімічно чистих речовин. Глибоке очищення витяжок  
і виділення індивідуальних БАР дозволяє підвищити їх стабіль-  
ність, значно зменшити побічні ефекти і застосовувати для ін’єк-  
ційного введення. Крім того, на відміну від галенових препа-  
ратів, які часто стандартизують за екстрактивними речовина-  
ми, новогаленові препарати випускають стандартизованими  
біологічними або хімічними методами за діючими речовина-  
ми. З галеновими препаратами їх споріднює лише складність  
комплексу діючих речовин.

Усі новогаленові препарати можна розподілити на дві гру-  
пи: сумарні препарати і препарати індивідуальних речовин. Тех-  
нологія їх одержання характеризується різко вираженим інди-  
відуальним підходом, що обумовлено характером вихідної лі-  
карської рослинної сировини, властивостями діючих та супутніх  
речовин, а також характером одержання препарату. Процес  
отримання індивідуальних речовин більш складний і багато-  
ступінчатий, особливо на стадіях їх виділення і очищення.

Загальна технологічна схема одержання МОП має таку по-  
слідовність:

г підготовка ЛРС і підготовка обраного екстрагента;  
г екстрагування сировини;

г очищення отриманої витяжки (попереднє і глибоке очи-  
щення).

концентрування витяжки;

**— 287 —**

*ГЛАВА 8*

г отримання комплексного (сумарного) препарату;

^ виділення високоочишених індивідуальних речовин;  
г- пакування та маркування продукту або виготовлення ЛФ.

На стадії екстрагування рослинної сировини особливу увагу  
звертають на вибір екстрагента і метод екстрагування. Екстр-  
агент обирають експериментально, з урахуванням вибірковості  
(селективності), шоб він максимально екстрагував комплекс ді-  
ючих речовин, але мінімально — баластні речовини. Екстрагент  
також має бути добрим десорбентом. Саме цим пояснюється  
застосування суміші розчинників. При одержанні новогалено-  
вих препаратів разом із широко вживаними екстрагентами (ета-  
нол, вода) використовують водні розчини кислот, солей, суміші  
етанолу з хлороформом або метиленхлоридом тощо.

Обираючи метод екстракції, фахівці прагнуть з найменши-  
ми витратами часу і екстрагента отримати концентровані, тоб-  
то збагачені діючими речовинами, витяжки. Найширше у ви-  
робництві МОП застосовують протитечійну екстракцію, маце-  
рацію із циркуляцією екстрагента або механічним перемішуванням,  
циркуляційне екстрагування (якщо використовують легколеткі  
екстрагенти). Іноді сировину перед екстрагуванням спеціально  
обробляють (ферментація при виробництві дигітоксину). По-  
тім з отриманої витяжки видаляють екстрагент упарюванням у  
роторних випарниках, в яких витяжка піддається короткочас-  
ному контакту з поверхнею теплоносія при вакуумі. Для змен-  
шення втрат органічного розчинника охолодження пари здійс-  
нюють розсолом. Далі проводять попереднє, а за ним глибоке  
(максимальне) очищення витяжки і виділяють індивідуальні  
речовини.

1. СПОСОБИ ОЧИЩЕННЯ  
   БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

На стадії очищення витяжки піддають послідовній обробці,  
метою якої є очищення і виділення комплексу діючих речовин  
у нативному стані або індивідуальних БАР, вільних від супут-  
ніх домішок. Прийоми і способи очищення БАР різноманітні  
та індивідуальні. Необхідність застосування конкретного мето-  
ду залежить від початкових властивостей витяжок (в’язкості,  
концентрації продукту, наявності домішок і небажаних не-

— 288 —

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

розчинних речовин), а також від необхідного ступеня чистоти  
і кінцевої форми продукту (кристалічна речовина, її концент-  
рований розчин, висушений порошок тощо). Послідовність ста-  
дій очищення і виділення при одержанні високоочишених БАР  
виглядає зазвичай так:

1. Відділення нерозчинних речовин. Із цією метою звичайно  
   використовують переважно фільтрування, центрифугування,  
   седиментацію, декантацію, денатурацію білкових речовин  
   і висолювання.

Для очищення витяжок часто проводять денатурацію біл-  
ків, яку здійснюють за допомогою дії температури, УФ-опро-  
мінення, озвучування ультразвуком та іншими методами.

1. Максимальне очищення БАР. На сталії очищення БАР  
   зазвичай відбуваються відділення домішок, а також подальша  
   концентрація продукту. У цьому випадку найчастіше викорис-  
   товують заміну розчинника, фракційне осадження діючих або  
   баластних речовин, екстракцію в системах «рідина — рідина»,  
   розділення за допомогою мембран, різні сорбційно-хромато-  
   графічні методи.
2. Остаточне очищення і виділення високоочищених БАР.

У рамках такої технології застосовують фракційне виділення  
БАР, кристалізацію, висушування розпилюванням або ліофілі-  
зацією (виморожуванням).

1. Осадження біологічно активних речовин

з розчинів

Осадженням називають процес, в якому додавання певних  
реагентів або зміна фізико-хімічних умов викликає випадання  
розчиненої речовини (звичайно біополімери, ВМС) в осад. Най-  
частіше у процесі осадження використовують солі (у цьому ви-  
падку процес називають висолюванням) або органічні розчин-  
ники. Є також методи, засновані на зміні температури або рН  
розчину, додаванні високомолекулярних полімерів та ін.

Висолювання. Відомо, ідо розчинність білків у розчинах  
солей нижча, ніж у чистій воді. Додавання солі до розчину  
білка призводить до того, що при певній концентрації солі  
розчинність білка стає нижчою за його концентрацію в розчи-  
ні, і білок починає випадати в осад. Ступінь осадження білка  
залежить від його вихідної концентрації в розчині, концентра-  
ції солі і властивостей системи. На цьому явищі побудований

— 289 —

*ГЛАВА 8*

процес висолювання білків. Він пов’язаний з посиленням орі-  
єнтації диполів води іонами солей, шо спричиняє руйнування  
шару гідрату довкола молекул білка і його коагуляцію. Так,  
при додаванні до витяжки розчину електроліту утворювані іони  
електроліту гідратуються, віднімаючи воду в молекул біополі-  
меру. Зникає захисний шар гідрату молекул біополімеру, спо-  
стерігається злипання частинок і осадження біополімеру.

Необхідно враховувати, шо різні солі мають різні властиво-  
сті, які забезпечують висолювання. Ще в 1389 році Гофмей-  
стер відзначив, шо найефективніше білки осідають у присутно-  
сті солей з багатозарядними аніонами і катіонами. Ряди іонів  
Гофмейстера (або ліотропні ряди), в яких іони розташовані  
приблизно в порядку зменшення здатності висолювання, ма-  
ють такий вигляд:

Аніони, цитрат, тартрат, Р", Н,РО~, СН3СОСГ, ВЮ“, СГ,  
СЮ", Вг, N0,-, СЮ;, €N5-.

Катіони: Т1і4+, А13+, Н+, Ва2+, Бг2\*, Са2+, М£2+, РЬ+, ІЧН4+,  
К\ №+, и+.

Здебільшого для проведення висолювання використовують  
амоній сульфат (завдяки його високій розчинності у воді та  
низькій вартості), рідше — натрій хлорид. Концентрація солі  
зазвичай близька до концентрації насичення і для амоній суль-  
фату складає 70—75 г на 100 мл розчину, шо висолюється. Сіль  
додають у сухому вигляді, невеликими порціями, при постій-  
ному перемішуванні, аби уникнути утворення локальних зон  
з підвищеною концентрацією солі. Після додавання солі осад  
утворюється не відразу, а протягом деякого часу — від ЗО хв до  
кількох годин.

Різні білки випадають в осад при різних концентраціях солі  
в розчині, тому процес висолювання використовують не лише  
для виділення БАР, але й для їх очищення від небажаних домі-  
шок. В осадах, отриманих висолюванням, міститься від 25 до  
80 % солі, тому їх необхідно піддавати додатковому очищенню  
(наприклад, за допомогою електродіалізу).

Осадження органічними розчинниками. Осадження біополі-  
мерів органічними розчинниками, що проводиться при охоло-  
дженні — один з поширених способів концентрування розчи-  
нів, які містять білки, слизи, пектини. З додаванням до отри-  
маної витяжки органічного розчинника (етанолу, метанолу,  
ізопропанолу, ацетону та інших) знижується діелектрична ста-

— 290 —

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

ла середовища. Тут, як при висолюванні, руйнується оболонка  
гідрату білка, і він випадає в осад. Концентрація розчинника,  
необхідна для осадження різних білків, також не однакова, що  
дозволяє проводити їх фракціонування. На процес осадження  
БАР органічними розчинниками істотно впливає температура.  
У більшості випадків цей процес відбувається за температури  
від 0 до 5 °С; для цього водну витяжку охолоджують до 1 ...2 °С,  
а розчинник до —10...—15 °С з урахуванням того, що при змі-  
шуванні води зі спиртом суміш нагрівається. Підвищення тем-  
ператури призводить до денатурації багатьох БАР, оскільки їх  
термолабільність з додаванням органічних розчинників силь-  
но зростає.

Такий спосіб осадження БАР має низку переваг перед ви-  
солюванням, зокрема можливість регенерації розчинників, що  
позитивно позначається на економічних показниках техноло-  
гічного процесу. Недолік процесу полягає в тому, що необхідні  
реагенти порівняно дорогі, вогненебезпечні й дуже отруйні,  
тому потрібне дотримання відповідних заходів безпеки. Та по-  
при це осадження органічними розчинниками має досить ши-  
роке застосування.

Відомо, що осадження білка залежить від багатьох чинни-  
ків, що впливають на їх розчинність, в основному від величини  
РН та концентрації розчину. Найменша розчинність спостері-  
гається при рН рівному рі (комплекс білка з лігандом) — вели-  
чини, специфічної для кожного індивідуального білка. Оскіль-  
ки при рі результуючий заряд молекули білка дорівнює нулю,  
а при інших значеннях рН молекули білка мають той чи інший  
заряд, то сили електростатичного відштовхування між молеку-  
лами розчиненої речовини мінімальні при рі Такий механізм  
передбачає можливість розділення білків з різними ізоелект-  
ричними точками шляхом фракційного осадження. За цього рН  
осідатимуть ті білки, рі яких найближче до цього рН (як-  
що інші характеристики білків, наприклад молекулярна маса,  
близькі). Шляхом зміни рН складну суміш білків розподіляють  
на фракції, що містять різні білки. Водночас багато білків при  
дуже високих або дуже низьких значеннях рН можуть денату-  
руватися.

Серед реагентів, здатних специфічно зв’язувати і осаджува-  
ти речовини, значну роль відіграють розчинні синтетичні або  
природні полімери і поліелектроліти.

— 291 —

*ГЛАВА 8*

Фракційне осадження може бути досягнуте зміною розчин-  
ника, коли при екстрагуванні неполярним або малополярним  
(органічним) розчинником очищення витяжки від гідрофоб-  
них речовин (хлорофілу, смол та ін.) досягається видаленням  
екстрагента і додаванням до залишку полярного розчинника  
(води). При цьому гідрофобні речовини, нерозчинні у воді (хло-  
рофіл, смоли та ін.), випадають в осад і їх видаляють фільтру-  
ванням або центрифугуванням. З водних витяжок видаляють  
білки, пектини, слизи й інші гідрофільні полімери, додаючи  
етанол у концентрації не менше 50 %. Витяжки, які частково  
очищені від біополімерів, отримують з використанням етанолу  
в концентрації не нижче 70 %.

В очищенні етанольних витяжок, які містять серцеві гліко-  
зиди, від сапонінів використовують етер, у присутності якого  
сапоніни випадають в осад. Етанольні витяжки серцевих глі-  
козидів звільняють від дубильних, білкових, барвників та ін-  
ших сполук додаванням водного розчину плюмбум ацетату,  
тобто проводять висолювання.

Обираючи конкретний метод осадження, необхідно врахо-  
вувати не лише ступінь збагачення і витрати на осадження, але  
й необхідну чистоту витяжки.

1. Розділення біологічно активних речовин  
   за допомогою мембран

У сучасній фармацевтичній промисловості успішно вико-  
ристовують мембранні технології, переваги яких очевидні: від-  
сутність температурного, механічного і хімічного впливу на  
продукт, що переробляється; простота апаратурного оформ-  
лення, відсутність рухомих деталей; низька енергомісткість  
процесу; можливість забезпечення герметичності і асептики  
процесу, що дозволяє інтенсифікувати технологію концентру-  
вання БАР, скорочуючи при цьому втрати їх активності і під-  
вищуючи якість продукту.

У нашій країні набули поширення ацетатцелюлозні й син-  
тетичні напівпроникні мембрани (із кополімеру вінілпіролідо-  
ну з метилметакрилатом).

За кордоном для ультрафільтрації та концентрації БАР ши-  
роко застосовують мембрани фірм «Абкор», «Міліпор» (США),  
«Шляйхер Шуель», «Сарторіус» (Німеччина), «Амікон» (Гол-  
ландія), «Нуклепор» (Великобританія), комплексні системи

— 292 —

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

ДДС-РО (Данія), які виготовлені на основі нейлону, поліві-  
нілхлориду, тефлону, ацетату нітроцелюлози. Вони мають ви-  
соку пористість (84 %), хімічно стійкі та біологічно нейтральні.  
Усі мембранні фільтри мають працювати в умовах широкого  
інтервалу температур 0—60 °С та рН = 3,0...11,0. Під час мем-  
бранної фільтрації необхідно враховувати градієнт електрич-  
ного потенціалу, концентрацію і створюваний тиск.

Серед рідиннофазних мембранних процесів розрізняють  
діаліз, електродіаліз, мікрофільтрацію, ультрафільтрацію, зво-  
ротний- осмос.

Діаліз і електродіаліз. Діаліз — процес очищення розчинів  
високомолекулярних речовин від розчинених у них низькомо-  
лекулярних речовин за допомогою напівпроникної мембрани.  
Для діалізу використовують плівки желатину, целофану, коло-  
дію, нітроцелюлози, пергаменту, армованого целофану та інших  
матеріалів. Суть процесу полягає в тому, що з однієї сторони  
мембрани знаходиться вихідний розчин, з іншої —чиста вода.  
Присутні в розчині низькомолекулярні речовини шляхом дифу-  
зії проходять крізь мембрану і відділяються разом з водою. Це  
так званий діаліз проти води, Білки або інші ВМС, молекули  
яких більші за отвори мембрани, залишаються в розчині, таким  
чином їх розчин позбавляється від низькомолекулярних домі-  
шок. Ступінь очищення залежить від співвідношення кількості  
води і розчину, тривалості діалізу та коефіцієнта дифузії.

Процес відбувається повільно, але прискорюється з підви-  
щенням температури, збільшенням площі діалізу і додаванням  
електричного струму. В останньому випадку спостерігається  
явище електродіалізу, до якого схильні переважно речовини,  
шо розпадаються на іони. Він полягає в пропусканні постійного  
електричного струму через розчин, шо діалізується. При цьому  
позитивно заряджені іони рухаються крізь одну мембрану до  
катода, а негативні іони, через іншу мембрану — до анода. Щоб  
уникнути зворотної дифузії при електродіалізі, використову-  
ють селективні мембрани, проникні або лише для аніонів, або  
тільки для катіонів. Швидкість електродіалізу обумовлюється  
в основному силою електричного струму і змінюється в широ-  
ких межах.

Мікрофільтрація — це процес, близький до звичайної філь-  
трації. Мікрофільтрацію крізь пористі мембрани з діаметром  
отворів від 0,1 до Юмкм застосовують для відділення дрібних

— 29Н —

*ГЛАВА 8*

частинок твердої фази, зокрема деяких мікроорганізмів. Зав-  
дяки великій кількості отворів на одиницю поверхні мембрани  
(об’єм отворів досягає 70—80 % від загального об’єму мембра-  
ни) процес відбувається з високою швидкістю. Проте через  
накопичення затриманих частинок біля поверхні мембрани  
і закупорювання отворів дрібними частинками швидкість фільт-  
рації падає. Шоб запобігти цьому, застосовують різні способи  
турбулізації середовища біля поверхні мембрани, наприклад  
механічне перемішування або вібрацію. Процес мікрофільтра-  
ції зазвичай ведуть при різниці тисків 0,1—0,2 МПа.

Ультрафільтрація. Метод полягає в розділенні високомоле-  
кулярних і низькомолекулярних сполук на селективних мем-  
бранах, здатних пропускати низькомолекулярні речовини під  
дією тиску 0,3—1 мПа. Цей процес дає можливість концентру-  
вати розчини високомолекулярних сполук з одночасним очи-  
щенням їх від низькомолекулярних домішок шляхом пропус-  
кання витяжки крізь мембрану з отворами розміром від 0,01 до  
0,1 мкм. На відміну від мікрофільтрації або звичайної фільтра-  
ції, коли затримуються окремі молекули розчиненої високо-  
молекулярної речовини, в ультрафільтрації відбувається не роз-  
ділення фаз, а перерозподіл розчинених у рідкій фазі речовин.

Технологія ультрафільтрації така: витяжку під тиском про-  
пускають крізь напівпроникну мембрану з великою кількістю  
отворів, внаслідок чого колоїдні частинки затримуються мем-  
браною, а вода і молекули, що містяться в ній, проходять крізь  
перегородку і скупчуються в корпусі патрона. Навіть за низь-  
кого тиску забезпечується інтенсивний потік фільтрату. Актив-  
ною частиною мембрани є поверхня, на якій відбувається роз-  
ділення. Мембрана неоднорідна за товщиною, внаслідок чого  
опір рухові рідини по всій поверхні мінімальний.

Важливою характеристикою будь-якої ультрафільтраційної  
мембрани є її селективність, що визначає міру затримування  
розчиненої речовини. Для ультрафільтрації, як правило, вико-  
ристовують пористі полімерні мембрани на основі поліурета-  
нів, естерів целюлози, спирту полівінілового і т. ін. Селектив-  
ність мембрани залежить від розмірів та форми молекул розчи-  
неної речовини. Слід мати на увазі, що практично в усіх  
випадках існують молекули, що затримуються мембраною лише  
частково.

— 294 —

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

Ультрафільтрація в 50—200 разів ефективніша за гель-фільт-  
рацію і в 1000 разів ефективніша за очищення фракціонуван-  
ням етанолом. Застосування цього методу має й інші переваги:  
виключається денатурація білка, оскільки процес відбувається  
без фазових перетворень за будь-якої температури; можливі  
одночасна концентрація і очищення від мінеральних та низь-  
комолекулярних органічних речовин; незначні витрати енергії.  
Вадою в ультрафільтрації є емпіричний підхід до вибору мем-  
бран на певній стадії виділення БАР. Теоретично передбачити  
ультрафільтраційні властивості багатокомпонентних розчинів  
неможливо, оскільки мембрани зазвичай стандартизують кис-  
лими речовинами з певною молекулярною масою.

Ультрафільтраційні установки відрізняються простотою  
конструкцій та експлуатації. На практиці застосовують установ-  
ки пластинчатого, трубчатого, рулонного типів, а також апара-  
ти з мембранами у вигляді порожнистих волокон. Вони забез-  
печують максимальну питому поверхню фільтрації, герметичні  
й прості в обслуговуванні. Основні виробники ультрафільт-  
раційних установок — фірми «Альфа-Лаваль» (Швеція), «Мілі-  
пор» (США), «Амікон» (Нідерланди), АІ-ОУВ, АІ-ОУП, УЛС-3,  
УКТ-40, УКФ-80 (Росія) та ін.

Зворотний осмос, Якшо розчин певної речовини відокрем-  
лений від чистого розчинника напівпроникною перегородкою,  
то за рівності тисків з обох сторін відбувається дифузія чистого  
розчинника в розчин. Рушійною силою цього процесу є граді-  
єнт концентрації, оскільки концентрація розчинника в розчи-  
ні завжди нижча. Цей процес називають осмосом, а його ру-  
шійну силу — осмотичним тиском. Осмотичний тиск чисельно  
рівний зовнішньому тискові, який необхідно створити для роз-  
чину, щоб процес дифузії крізь мембрану припинився (точні-  
ше, досяг динамічної рівноваги). Якшо для розчину створити  
тиск, виший від осмотичного, то дифузія молекул розчинника  
відбуватиметься в протилежному напрямі — з розчину в чис-  
тий розчинник. Процес, що супроводжується концентрацією  
розчину, отримав назву зворотного осмосу.

Отже, зворотний осмос (гіперфільтрація) — це перехід роз-  
чинника (води) з розчину крізь напівпроникну мембрану піл  
дією зовнішнього тиску. Надлишковий робочий тиск розчину  
в цьому випадку набагато більший віл осмотичного. Рушійною  
силою зворотного осмосу є різниця тисків з обох боків мем-

**— 295 —**

*ГЛАВА 8*

брани. Для розділення речовин таким методом існують мем-  
брани двох типів:

1. пористі, з розміром отворів 10-4— 10 ' мкм. Селективна  
   проникність грунтується на адсорбції молекул води поверхнею  
   мембрани та її отворами;
2. непористі дифузійні мембрани, які утворюють водневі  
   зв’язки молекулами води на поверхні контакту. Під дією над-  
   лишкового тиску ці зв’язки руйнуються, молекули води дифун-  
   дують у протилежну сторону мембрани, а на утворені вільні міс-  
   ця проникають наступні. Таким чином, вода неначе розчиня-  
   ється на поверхні і дифундує всередину шару мембрани. Майже  
   всі БАР, окрім газів, не можуть подолати таку мембрану.

Процес зворотного осмосу аналогічний ультрафільтрації  
і відрізняється лише тим, що для нього використовують мем-  
брани з отворами меншого розміру (до 0,001 мкм) та виші тис-  
ки (7—8 мПа замість 0,3—1 мПа). За допомогою зворотного  
осмосу зазвичай концентрують розчини низькомолекулярних  
речовин, які характеризуються високим осмотичним тиском.  
Зворотний осмос застосовують також для одержання чистого  
розчинника.

1. Сорбція

Очищення БАР методами сорбції дуже популярне в хіміко-  
фармацевтичній промисловості.

Сорбцією називають процес поглинання газів, парів, розчи-  
нених речовин твердими і рідкими сорбентами. Розрізняють  
декілька видів сорбції — адсорбцію, абсорбцію і хемосорбцію.

Адсорбція — поглинання речовини на поверхні сорбенту.  
Процес адсорбції селективний і дозволяє адсорбувати певні  
речовини з розчину. Адсорбція відбувається внаслідок взаємо-  
дії сил міжмолекулярного тяжіння в неполярних адсорбентах  
(вугілля активоване) і силами електричної взаємодії в поляр-  
них адсорбентах (силікагелях). Адсорбент має обмежену по-  
глинальну здатність, тому процес адсорбції ведуть до повного  
насичення адсорбенту. Поверхня сорбенту зазвичай дуже ве-  
лика, оскільки на ній є величезна кількість отворів. Так, по-  
верхня 1 г вугілля активованого має площу 600—1000 м2. Про-  
цеси адсорбції частково супроводжуються виділенням тепла,  
тому зниження температури сприятливе для сорбції, підвищен-  
ня — для зворотного процесу, тобто десорбції.

— 296 —

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

Абсорбція — поглинання речовини всім об’ємом твердої або  
рідкої фази. Абсорбція відбувається у процесі одержання ефір-  
них олій анфлеражем. Жир усім своїм об’ємом абсорбує ефір-  
ну олію із сировини в закритій посудині.

Хемосорбція — поглинання речовин з утворенням хімічних  
сполук. До хемосорбції відносять іонний обмін, афінну хрома-  
тографію, гідрофобну хроматографію.

У виробництві новогаленових препаратів частіше вдаються  
до адсорбції, ніж до абсорбції. Але різку межу між окремими  
видами .сорбції провести складно, тому що в адсорбції можуть  
спостерігатися елементи всіх видів сорбції.

Сорбційний процес виділення речовин із розчину — це по-  
єднання процесів сорбції і десорбції. Процес десорбції має два  
етапи: власне десорбцію, тобто отримання елюату, шо містить  
цільовий продукт, і регенерацію, тобто видалення із сорбенту  
всіх сорбованих речовин, що дозволяє повернути його для ви-  
користання знову на стадію адсорбції.

Раціональний вибір адсорбентів, розчинників і умов їх за-  
стосування для одержання речовин із розчинів повинен базу-  
ватися на таких положеннях: .

1. адсорбент і умови адсорбції мають бути обрані так, щоб  
   вони забезпечували переважну й максимальну сорбцію речо-  
   вини, яку треба екстрагувати, і її мінімальну залишкову кон-  
   центрацію в розчині в умовах рівноваги;
2. десорбувальний розчинник і умови десорбції мають бути  
   обрані так, щоб в умовах рівноваги елюат з відносно високою  
   концентрацією речовини перебував у рівновазі з адсорбентом  
   із малим вмістом речовини, тобто щоб адсорбція з десорбу-  
   вального розчинника була мінімальною.

Слід зазначити, що ці умови невіддільні одна від одної, отже  
обраний адсорбент має забезпечувати їх виконання.

У разі сорбції на молекулярних сорбентах здійснення пер-  
ших двох умов ведення адсорбційних процесів при виділенні  
речовин з розчинів зводиться до вибору адсорбенту та умов його  
використання, які б забезпечили різку відмінність в адсорб-  
ційних потенціалах з водного розчину і десорбувального роз-  
чинника. При виборі молекулярного сорбенту для виділення  
речовин із розчинів важливе так зване правило «зрівнювання»  
полярностей, встановлене Ребіндером. За цим правилом, адсорб-  
ція неполярних речовин на неполярних поверхнях успішно

**— 297 —**

*ГЛАВА 8*

відбуватиметься з полярних розчинників, а адсорбція поляр-  
них речовин на полярних адсорбентах — з неполярних розчин-  
ників.

Адсорбентами в технології ліків виступають пористі тверді  
речовини з великою питомою поверхнею. Найбільш поширені  
серед них — алюміній оксид, силікагель (гель кислоти кремні-  
євої), вугілля активоване, кізельгур, поліаміди, поліакриламі-  
ди, сефадекси, похідні целюлози та ін.

Адсорбцію проводять у спеціальних апаратах — адсорберах.  
Найпростішим є вертикальний циліндричний апарат періодич-  
ної дії, заповнений адсорбентом. Спочатку крізь адсорбент  
пропускають розчин і насичують його поглинальною речови-  
ною, потім фільтрують десорбент-розчинпик або суміш роз-  
чинників, шо витісняє поглинену речовину. Для проведення  
безперервної адсорбції застосовують установки з кількох ад-  
сорберів періодичної дії, в яких поперемінно відбуваються  
адсорбція і десорбція.

8.2.4, Адсорбційно-хроматографічні методи

Ці методи широко застосовують для одержання БАР рос-  
линного і тваринного походження, до чистоти яких існують  
особливо жорсткі вимоги, а відтак традиційна технологія очи-  
щення не підходить.

Іонообмінна хроматографія. Хроматографія БАР за допомо-  
гою іонообмінних сорбентів (її називають іонообмінною) ста-  
ла однією з найважливіших технологічних стадій одержання  
БАР. В основі іонного обміну лежить реакція обміну між неру-  
хомим твердим іонообмінним сорбентом і розчиненою в роз-  
чиннику речовиною. Цей метод має низку переваг перед інши-  
ми методами: це простота апаратурного оформлення, багато-  
разове використання іонообмінних смол, можливість здійснення  
повної механізації та автоматизації технологічного процесу, від-  
сутність контакту працівників з токсичними напівпродуктами,  
робота з водними розчинами без застосування шкідливих ор-  
ганічних розчинників.

Іонообмінний метод базується на здатності іонообмінних  
смол сорбувати БАР, завдяки еквівалентному обміну між іона-  
ми речовини, яка знаходиться в розчині, та іонами сорбенту.  
Іонообмінне сорбування може бути здійснено трьома способа-  
ми: статичним, динамічним і хроматографічним.

— 298 —

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

Найбільш поширеним в іонообмінному виділенні став ди-  
намічний спосіб. Він полягає в пропусканні розчину крізь шар  
іоніту в одному напрямі. Під час руху розчин «обідняється»  
іонами, які сорбуються, і контактує з активними (з точки зору  
іонообмінної здатності) шарами іоніту. При цьому розчин, який  
пропускається, забирає із собою продукти іонообмінної реак-  
ції, тобто витіснені іони. Завдяки цьому досягається практич-  
но повне витягання БАР з розчину і поступове насичення шару  
іоніту. Виділення БАР із сорбенту (елюація) в динамічних умо-  
вах дозволяє досягти їх повної десорбції та отримати високо-  
активні (концентровані) і більш чисті елюати.

Основним апаратом для здійснення динамічного іонного  
обміну є іонітний фільтр - це вертикальна циліндрична посу-  
дина, заповнена іонітом, крізь шар якого пропускається об-  
роблювана рідина. Оскільки висота фільтрів звичайно значно  
більша за їхній діаметр, то їх називають іонообмінними колона-  
ми. Існують два типи іонообмінних фільтрів: закритий (напір-  
ний) і відкритий (безнапірний). Зараз ведуться роботи зі ство-  
рення нових іонообмінних апаратів безперервної дії, які дозво-  
лять інтенсифікувати і автоматизувати цей перспективний  
процес виділення і очищення БАР.

Іонообмінні сорбенти є нерозчинними у воді речовинами,  
синтетичними або природними, такими, шо містять у своїй  
структурі іоногенні групи кислого (катіоніти) або основного  
(аніоніти) характеру. Присутні в складі іоногенних груп іони  
водню (у випадку катіонітів) або іони гідроксилу (у випадку  
аніонітів) можуть обмінюватися з катіонами або аніонами від-  
повідно, які знаходяться в розчині, за реакціями з утворенням  
сольових форм іонітів.

Природними іонообмінниками виступають мінерали типу  
монтморилонітів, каолінітів і т. ін. Синтетичні органічні іоно-  
обмінники — це переважно продукти кополімеризації або по-  
ліконденсації різних органічних речовин, в які введені іоно-  
генні групи: —Б03Н,—СООН, —Р03Н та інші —у випадку  
катіонітів; =N4^, —М+(СН3)3, =8Н+ та інші — у випадку аніо-  
нітів. Залежно від здатності іоногенних груп до дисоціації катіо-  
ніти поділяють на сильно- і слабкокислі, а аніоніти — на силь-  
но- і слабколужні. Існують іоніти, шо містять у своїй структурі  
іоногенні групи різної природи, так звані поліфункціональні  
іоніти, у яких залежно від рН розчину обмін може відбуватися  
з різними групами.

**— 299 —**

*ГЛАВА 8*

Розвиток синтезу органічних іонітів посприяв створенню  
ряду специфічних їх різновидів — іонітів, шо містять як кислі,  
так і лужні іоногенні групи (так звані амфотерні іоніти); іонітів  
з підвищеною гідрофобністю поверхні гранул (олеофільні іоні-  
ти); іонітів, що мають пористу структуру за рахунок введення  
під час їх синтезу речовин-пароутворювачів (макропористі іо-  
ніти) і т. д. Нині випускається близько 600 найменувань різних  
синтетичних органічних іонітів.

Гель-фільтрація, або хроматографія на молекулярних ситах,  
дозволяє розділяти речовини з різними молекулярними маса-  
ми. Вміст колонки складається із частинок гелю з певним діа-  
метром отворів. Якщо розмір молекул речовин, які розділя-  
ються, більший за діаметр отворів, то вони не можуть дифун-  
дувати в гель і швидко проходять через колонку, а молекули  
меншого розміру проникають у гель і тому рухаються повільні-  
ше (рис. 8.1).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| • • • • • • •  • • • • • • • |  |  |
| о о о о о |  |  |
| о о о |  | 6\*00 |
| 0 о |  | о о |
| о о о |  | о о о |
| Т? |  | Тг" |

О О О

о о

(3-ОСХ  
оч>Ь

•?о°’

Рис. 8.1. Принцип розділення на молекулярних ситах

Як сорбенти зазвичай використовують сефадекси С25, С50,  
С75, С|00, що складаються з полімерних ланцюгів полісахариду  
декстрану і з’єднані через певні проміжки поперечними зв’яз-  
ками, створюючи таким чином своєрідні молекулярні сита.  
У хіміко-фармацевтичній промисловості частіше застосовують  
сефадекси С25 і О50 у вигляді гранул з діаметром отворів ЗО—  
100 мкм і 20—80 мкм відповідно. Проникність мембрани для  
кожної з речовин суміші визначається величиною молекули,  
тому гель-хроматографію інколи називають молекулярним про-  
сіюванням. Певний об’єм розчинника вимиває з колонки речо-  
вини з більшою молекулярною масою (сефадекс С25) і з мен-  
шою молекулярною масою (сефадекс О50).

Гідрофобна хроматографія. Метод гідрофобної хроматогра-  
фії застосовують для розділення БАР на основі гідрофобних

— 300 —

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

властивостей, характерних для біологічних об'єктів. В основі  
механізму селективності в гідрофобній хроматографії лежать  
виявлення так званого гідрофобного ефекту, а також модуля-  
ція електровалентних взаємодій унаслідок зниження локальної  
діелектричної сталої середовища при введенні неполярних ра-  
дикалів або зниженні активності розчинника.

Гідрофобна хроматографія складається з кількох різних про-  
цесів. У найбільш поширеному варіанті сорбція амфільних спо-  
лук гідрофобними сорбентами здійснюється з розведених вод-  
них розчинів при низьких значеннях рН (2,0—4,0), а елюа-  
ція — шляхом зниження так званої елюатропної сили рухомої  
фази, шо досягається зміною рН, зменшенням полярності елю-  
ента (при додаванні спиртів, детергентів та інших органічних  
модифікаторів). Цей вид хроматографії отримав назву зворот-  
нофазної хроматографії (ЗФХ).

При введенні до розчину амфільних сполук, здатних всту-  
пати у взаємодію з менш гідрофобними компонентами, що  
розділяються, останні все ж таки можна розділити. У такий  
спосіб на неполярних сорбентах вдається розділити навіть іоні-  
зовані сполуки, якщо додати в розчин протилежно заряджені  
амфільні сполуки, здатні утворювати іонні пари з досліджува-  
ними компонентами. Цей вид хроматографії був названий іон-  
парною зворотнофазною хроматографією.

Гідрофобна взаємодія відбувається також у висолювальній  
хроматографії (часто її називають хроматографією гідрофоб-  
них взаємодій), суть якої полягає в сорбції амфільних сполук із  
водних розчинів за великої концентрації солей з подальшою  
елюацією сольовими розчинами з нижчою іонною силою або  
ж водою. Інколи елюацію здійснюють таким чином, шо одно-  
часно зі зменшенням концентрації солі підвищується кон-  
центрація гідрофобного витискувача. Яку зворотнофазній, так  
і у висолювальній хроматографії можуть «працювати» одні й ті  
ж типи сорбентів з пришитими неполярними радикалами.

1. Афінна хроматографія

Цікавим хроматографічним методом є афінна хроматогра-  
фія, яка базується на нативній специфічності деяких біополі-  
мерів, особливо якщо вони містяться у витяжках у невеликих  
концентраціях — менше І мкг/мл. У цьому методі досягається  
добре розділення за рахунок специфічної взаємодії між іммо-  
білізованим агентом і розчиненою речовиною.

— ЗОЇ

*ГЛАВА 8*

Між афінною хроматографією та іншими, більш традицій-  
ними методами адсорбційної чи іонообмінної хроматографії  
існують значні відмінності. У традиційних хроматографічних  
методах спочатку адсорбуються всі компоненти суміші, а їх  
розділення здійснюється на стадії десорбції — за допомогою,  
наприклад заміни концентрації елюенту, або концентрації со-  
лей в елюенті, або поступового підвищення рН елюенту. Спе-  
цифічність афінної хроматографії виявляється, як правило, на  
стадії сорбції (рис. 8.2). Тому в афінній хроматографії через  
колонку доцільно пропускати розчин суміші, яку розділяють  
протягом тривалого часу, доки не буде досягнуте насичення  
нерухомої фази, оскільки лише в ній адсорбуються виділені  
сполуки. Отже, процес розділення БАР афінною хроматогра-  
фією наближається до звичайної сорбції в нерухомому шарі аж  
до насичення шару адсорбенту і різко відрізняється від звичай-  
ного розділення багатокомпонентної суміші, яку вводять у ко-  
лонку одноразово у вигляді концентрованого розчину.

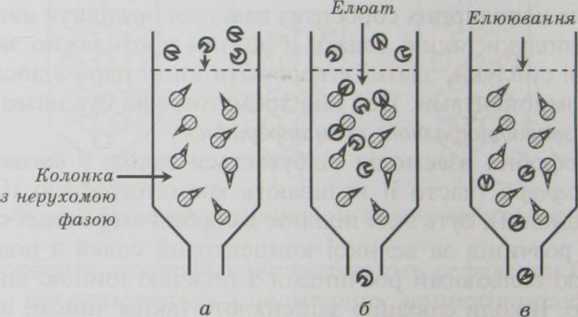


Рис. 8.2. Схема афінної хроматографії:

о — введення суміші речовин; б — розділення: в —елюювання  
пов’язаного з нерухомою фазою компонента суміші

Сорбентами для афінної хроматографії здебільшого стають  
полімери, які підходять для гельпроникної хроматографії, піс-  
ля їх цілеспрямованої модифікації (поліакриламіди, целюлоза,  
агароза, пористе скло). Обираючи вихідний сорбент, необхід-  
но приділяти увагу скороченню розмірів доступних зон у по-  
рах після введення в них протяжних афінатів. Тому матриці  
для біоспецифічної хроматографії з об’ємними афінатами по-  
винні мати діаметри пор, що перевищують у 3—5 разів суму

— 302 —

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

хроматографічних діаметрів макромолекул комплексів «анти-  
ген — антитіло», «білок — інгібітор» і т. д. Матрицею може  
слугувати будь-який полімер, що достатньо задовольняє певні  
вимоги:

* великопористість структури гелю;
* гідрофільність, шо забезпечує добру взаємодію її з во-  
  дою і відсутність неспецифічного скріплення білків по гідро-  
  фобних центрах;
* відсутність у структурі заряджених груп;
* здатність полімеру легко активуватися певними хімічни-  
  ми агентами.

Зазначеним вимогам відповідають синтетичні полімери —  
поліакриламіди, сферони, а також великопористе скло і силі-  
кагелі.

Направлений синтез біоспецифічних сорбентів і правиль-  
ний вибір режиму афінної хроматографії дозволяє добитися  
таких високих ступенів очищення БАР, які недосяжні для ін-  
ших хроматографічних прийомів.

1. Електрофорез

Електрофорезом називають розділення БАР завдяки різній  
швидкості їх переміщення в електричному полі. Оскільки кож-  
ний білок має свій власний, лише йому результуючий заряд, то  
застосування електричного поля веде до того, що різні білки  
рухаються з різними швидкостями. Таким шляхом суміш кіль-  
кох білків можна розділити на індивідуальні компоненти. А за  
допомогою зміни РН можна регулювати електрофоретичну  
рухомість білка. Якщо рі окремого білка менше за рН середо-  
вища, то його заряд і швидкість будуть негативними. І навпа-  
ки, білки з р! > рН рухатимуться в позитивному напрямі. Цей  
принцип покладений в основу одного з методів визначення рі  
білків та інших речовин; у градієнті рН р/ білка дорівнює рН,  
при якому його електрофоретична рухомість ие еквівалентна  
нулю.

У методі електрофорезу рідка фаза в потоці рухається пер-  
пендикулярно до напряму електричного поля, що дозволяє здій-  
снювати безперервне розділення. При електрофорезі в гелі на  
рух молекул БАР впливають процеси адсорбції та десорбції,  
а також опір дифузії.

**— 308 —**

*ГЛАВА 8*

1. Кристалізація

Процес утворення і зростання кристалів із розчинів та га-  
зової фази називають кристалізацією. Зазвичай речовини ма-  
ють чітко визначену кристалічну решітку, за винятком поліморф-  
них речовин. Ряд речовин утворюють кристалогідрати, причо-  
му кількість включених молекул води залежить від температури.  
Для утворення кристалів із розчинів необхідне пересичення  
розчину, яке визначають різницею вихідної концентрації і рів-  
новажної концентрації насичення. Кристалізація відбувається,  
якщо перехід речовини з рідкого у твердий стан супроводжу-  
ється зменшенням вільної енергії системи.

Для одержання великокристалічного порошку кристалізацію  
ведуть при малому пересиченні, у розчин вводять кристали-при-  
манки, дрібні кристали видаляють у процесі кристалізації, кри-  
сталічний продукт повторно обробляють у насиченому розчині  
(при цьому дрібні кристали розчиняються), вводять у розчин  
сторонні домішки, обмежено підвищують температуру.

Розрізняють такі методи кристалізації:

* випарювання розчинника (ізотермічний);
* охолодження гарячих розчинів (ізогідричний);
* одночасне охолодження і випарювання (комбінований);
* додавання в розчин інших речовин, що перешкоджають  
  розчинності (висолювання);
* виморожування.

У фармацевтичній промисловості кристалізацією виділяють  
тверді речовини з їх розчинів, розділяють суміші речовин на  
фракції та очищають їх від домішок. Для дуже глибокого очи-  
щення термолабільних речовин використовують зонну плавку,  
для розділення евтектичних розплавів або речовин з низькими  
коефіцієнтами розподілу — екстракційну кристалізацію. У роз-  
діленні евтектичних і азеотропних розплавів доцільно поєдну-  
вати процеси кристалізації та ректифікації.

1. Екстракція в системах «рідина — рідина»

В основі рідинної екстракції лежить перехід речовини з од-  
нієї рідини (розчину) в іншу, нерозчинну або обмежено роз-  
чинну в першій. Внаслідок взаємодії екстрагента з вихідною  
рідиною отримують екстракт — розчин екстрагованих речо-  
вин і рафінат — залишковий вихідний розчин, який збіднений

— 304 —

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

на речовини, що витягуються, і містить незначну кількість екс-  
трагента. Метод екстракції в системах «рідина — рідина» до-  
зволяє не лише витягувати цільовий компонент з розчину, але  
й відокремлювати його від багатьох супутніх домішок і кон-  
центрувати.

Перехід речовин відбувається за наявності різниці концен-  
трацій між рідкими фазами за законом рівноважного розподі-  
лу між рідкими фазами до динамічної рівноваги між ними. Згід-  
но з цим законом, відношення рівноважних концентрацій роз-  
поділених між двома рідкими фазами речовин є величина  
стала (для даної температури) і називається коефіцієнтом роз-  
поділу.

Екстракція в системах «рідина — рідина» складається з кіль-  
кох стадій: змішування вихідного розчину з екстрагентом для ство-  
рення між ними тісного контакту; розділення двох рідких фаз,  
що не змішуються; регенерація екстрагента, тобто видалення  
його з екстракту (розчину) і рафінату.

Кількість речовини, що екстрагується, збільшується із зро-  
станням тривалості екстрагування. Проте для багатьох БАР,  
лабільних у процесі екстрагування, час необхідно скорочувати.  
Крім того, переробка великих об’ємів рідини (десятки тонн)  
також вимагає зменшення тривалості процесу.

Щоб прискорити екстрагування, необхідно максимально  
збільшити поверхню взаємодії між фазами. Цього можна досяг-  
ти інтенсивним диспергуванням екстрагента на дрібні краплі  
з рівномірним розподілом їх в іншій рідині. При цьому зростає  
не лише площа поверхні контакту фаз, але й значно зменшу-  
ється опір переходові витягуваної речовини. Проте багато ви-  
тяжок містять білки, виші аміни та інші речовини, які є емуль-  
гаторами. При диспергуванні екстрагента в нативній рідині  
утворюється стійка емульсія, неповне розділення якої призво-  
дить до втрат, як цільового компонента, так і розчинника. Най-  
більш ефективне руйнування емульсії відбувається під дією від-  
центрових сил. Тривалість руйнування емульсій має бути міні-  
мальною (не більше 10 с). Тому екстракцію БАЇ3 проводять або  
у відцентрових екстракторах-сепараторах, в яких одночасно  
відбуваються процеси екстракціїта руйнування утворених емуль-  
сій, або за дві стадії, коли в одному апараті відбувається про-  
цес екстрагування, а у відцентрових сепараторах чи супсрцен-  
трифугах — розділення емульсії.

**— 305 —**

*ГЛАВА 8*

Збільшенню швидкості пронесу сприяє також створення  
протитечійного руху рідин. У ньому разі екстрагент, який ше  
не містить цільового компонента, контактує зі збідненим роз-  
чином, а в разі прямотечії насичений цільовим компонентом  
екстрагент контактує з вихідним розчином.

Рідинна екстракція буває ступінчатою і безперервною. Сту-  
пінчату екстракцію поділяють на одноступінчату, яка прохо-  
дить в одному апараті, і багатоступінчату, шо відбувається  
в кількох апаратах. Багатоступінчата екстракція, у свою чергу,  
може бути прямотечійна і протитечійна.

У промисловості задіяні різноманітні апарати рідинної екс-  
тракції, які функціонують за принципом механічного перемі-  
шування або гравітації. Апарати, в яких застосовано принцип  
механічного перемішування — це колони з мішалкою і відцен-  
трові екстрактори, в яких використовується відцентрова сила  
для змішування і розділення фаз. У гравітаційних апаратах ви-  
користовується різниця густин розчинників. Принцип гравіта-  
ції лежить в основі роботи різних насадкових колон, з сітчас-  
тими тарілками колонного типу, розпилювальних та інших  
конструкцій.

За допомогою цього методу, побудованого на різних коефі-  
цієнтах розподілу речовин в екстрагентах, які не змішуються  
між собою, отримують індивідуальні речовини в чистому ви-  
гляді, шо дозволяє підвищити хімічну стабільність багатьох при-  
родних сполук і використовувати їх для одержання ін’єкційних  
препаратів.

Отже, усі описані вище методи дають можливість одержан-  
ня БАР певного рівня очищення і заданої якості. Крім того,  
методи глибокого очищення дозволяють отримувати ЛП з ро-  
слинної сировини практично в усіх лікарських формах для вну-  
трішнього і зовнішнього застосування.

* 1. ПРЕПАРАТИ ІНДИВІДУАЛЬНИХ РЕЧОВИН

Процес одержання індивідуальних речовин характеризується  
вираженим індивідуальним підходом, шо обумовлено фізико-  
хімічними і біологічними властивостями діючих та супутніх  
речовин, які потребують різних методів виділення і очищення.

За характером БАР, що виділяють із сумарних МОП, пре-  
парати індивідуальних речовин поділяють таким чином.

— 306 —

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

Препарати алкалоїдів. З лікарської рослинної сировини ек-  
страгують найчастіше суму алкалоїдів у вигляді солей чи основ  
водою або розведеною кислотою методом протитечії. Для роз-  
ділення алкалоїдів і виділення індивідуальних речовин в про-  
мислових умовах використовують різні методи, які грунтують-  
ся на специфічних фізико-хімічних властивостях алкалоїдів  
(розчинності, полярності, основності, температурі кипіння,  
утворення похідних тощо).

Фармацевтична промисловість випускає низку інших пре-  
паратів; що містять у своєму складі різні алкалоїди, аймалін,  
берберин бісульфат, вінбластин, вінкристин, галантамін гідро-  
бромід, гіндарин гідрохюрид, глаувент, глауцин гідрохлорид, дезок-  
сипеганін, колхамін, колхіцин, лікорин гідрохлорид, лобелін гідро-  
хлорид, лобесил, лютенурин, пахікарпін гідройодид, платифілін  
гідротартрат, раунатин, сангвіритрин, скополамін гідробромід,  
табекс, теофілін, цитизин, цититон, ерготал, ерготамін гідро-  
тартрат, ефедрин гідрохлорид та інші.

Препарати флавоноїдів. Флавоноїдні сполуки виділяють із  
сухої рослинної сировини екстракцією спиртом етиловим, спир-  
то-водними розчинами, етилацетатом. Вибір екстрагента ви-  
значається кількістю гідроксильних груп і залишків вуглеводів  
у молекулі флавоноїду. Екстрагування проводять методами ре-  
перколяції, дробною мацерацією за протитечійним принци-  
пом, методом протитечії в батареї перколяторів, вихровою екс-  
тракцією. Первинні витяжки при одержанні новогаленових  
флавоноїдних препаратів і препаратів індивідуальних речовин  
концентрують і обробляють етером петролейним, хлорофор-  
мом, гексаном, метиленхлоридом для видалення хлорофілу,  
воску, жирних кислот, терпенів, каротиноїдів та інших речо-  
вин. Потім очищену витяжку послідовно обробляють етером  
діетиловим, етилацетатом, пропанолом, бутанолом, отримую-  
чи при цьому відповідні фракції. Розділення і очищення фла-  
воноїдів проводять із застосуванням адсорбційно-хроматогра-  
фічних методів. Як сорбент найчастіше використовують алю-  
міній оксид, силікагель, целюлозу, карбоксиметилцелюлозу  
і поліаміди.

До препаратів флавоноїдів належать аспалін, ліквіритон, си-  
лібор, кверцетин, камілофан, біовіталь, геровітал, фітулвент, ру-  
тин, марелін, танацехол, есфлазид, калефлон, конвафлавін, фла-  
він, флакарбін, флаванабол, фладекс, флакумін, фітоліт і т. ін.

*ГЛАВА 8*

Препарати кумаринів і хромонів. Для виділення кумаринів та  
хромонів з рослинної сировини використовують переважно  
органічні розчинники: спирт етиловий, метиленхлорид, бен-  
зен, етери діетиловий і петролейний, а також зріджені гази:  
рідкий карбон діоксид і хладон-12 (фреон). Витяжки кращої  
якості отримують при використанні спирту етилового. Для очи-  
щення від супутніх речовин застосовують методи хроматогра-  
фії на колонках сорбентів: алюміній оксид і силікагель. Кума-  
рини та хромони з колонок добре елююються сумішшю орга-  
нічних розчинників.

З концентрованих екстрактів кумарини та хромони виділя-  
ються в індивідуальному стані із застосуванням кристалізації,  
а речовину, що залишилася в маточному розчині, виділяють із  
застосуванням адсорбційно-хроматографічних методів. Цей  
спосіб у поєднанні з якісним хроматографічним аналізом до-  
зволяє розділяти складні суміші близьких за властивостями  
речовин і виділяти їх в індивідуальному стані.

До препаратів кумаринів та хромонів належать авісан, амі-  
фурин, анетин, бероксан, келін, келатрін, келаверін, даукарин,  
пастинацин, псоберан, псорален, фловерин та ін.

Препарати серцевих глікозидів. Хімічна нестабільність, ве-  
лика чутливість до дії кислот, лугів, ферментів ускладнює виді-  
лення глікозидів. Тому для виділення і очищення серцевих глі-  
козидів вдаються до «м’яких» методів. Після знежирення сиро-  
вини бензином або етером петролейним, екстракцію серцевих  
глікозидів з рослин, враховуючи їх розчинність, зазвичай здій-  
снюють органічними розчинниками (як правило, 30—70 %-вим  
спиртом етиловим). Потім витяжку згущують і переводять гліко-  
зиди у водний або водно-спиртовий розчин. Після очищення  
витяжки від смол і хлорофілу глікозиди екстрагують органіч-  
ними розчинниками, які не змішуються з водою, і упарюють  
витяжку. Очищають витяжки свинець ацетатом або алюміній  
гідроксидом і витягують глікозиди з водного розчину органіч-  
ними розчинниками різної полярності (етер діетиловий, хло-  
роформ, суміш хлороформу і етанолу). Потім проводять їх хро-  
матографічне розділення і кристалізацію.

Усі препарати на основі серцевих глікозидів, до яких нале-  
жать адонізид, адоніс-бром, лантозид, целанід, дигоксин, гіток-  
син, дигітоксин, корглікон, кордигіт, кардіовален, строфантин К,  
строфантин С, ацетилстрофантин та інші, застосовуються для  
лікування серцево-судинних захворювань.

— 308 —

Максимально очищені препарати і препарати індивідуальних речовин

Препарати стероїдних сапонінів. Отримують стероїдні сапо-  
ніни з діоскореї, аралії, наперстянки, сої та інших рослин шля-  
хом екстракції їх водою або водними розчинами етанолу. Інди-  
відуальні сполуки виділяють за допомогою адсорбційно-хро-  
матографічних методів або методом протитечійного розподілу.  
Застосовують для синтезу стероїдних гормонів, а також для  
одержання антиатеротичних і венотонізуючих препаратів. Ба-  
гато настойок містять сапоніни, для яких властива сечогінна  
і відхаркувальна дія.

До препаратів на основі сапонінів належать діоспонін, полі-  
спонін і трибуспонін.

Препарати слизуватих водорозчинних полісахаридів. Виділя-  
ють полісахариди з сировини методами дробної мацерації  
в поєднанні з кип’ятінням і протитечійною екстракцією в ба-  
тареї перколяторів холодною або гарячою водою. Для очищен-  
ня витяжок використовують діаліз, дробне осадження спиртом  
або четвертинним амонієм, ультрафільтрацію, ферментоліз  
і т. под. Далі проводять сушіння полісахаридів.

До препаратів слизуватих водорозчинних полісахаридів нале-  
жать плантаглюцид, мукалтин, ламінарид тощо.

Підбиваючи підсумки, слід зазначити, що технологія вироб-  
ництва новогаленових препаратів значно складніша і в апара-  
турному, і в технологічному виконанні, ніж галенових. Техно-  
логічний процес охоплює усі стадії виробництва лікарського  
препарату, починаючи від одержання субстанції, її очищення  
і закінчуючи наданням лікарської форми. Застосування нових  
розробок у цьому напрямі фармацевтичної науки дозволяє ство-  
рювати нові лікарські препарати та удосконалювати їх якість.

***ГЛАВА 9***

Органопрепарати.  
Промислова біотехнологія

1. ОРГАНОПРЕПАРАТИ.

ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЇ

У сучасних умовах значну частину органопрепаратів одер-  
жують шляхом хімічного синтезу і методами генної інженерії.  
Азе органи і тканини тваринного походження й донині важли-  
ве джерело сировини для виробництва гормонів, ферментів,  
простагландинів та інших препаратів тваринного походження.

Сировину для виробництва органопрепаратів (тканини  
і залози) отримують від здорових, нормально розвинених тва-  
рин. Тваринна сировина надзвичайно лабільна і швидко псу-  
ється у зв’язку з високою нестійкістю до дії мікроорганізмів чи  
ферментів, шо стимулюють гідролітичні процеси. Тому після  
забою тварин одержану сировину швидко переробляють або  
негайно консервують заморожуванням при температурі ЗО—  
40 градусів нижче нуля у швидкоморозильних шафах. У такому  
вигляді сировину можна транспортувати в спеціальних рефри-  
жераторах і зберігати при температурі 15—18 градусів нижче  
нуля і відносній вологості 90—95 %.

Іноді для консервування сировини застосовують органічні  
розчинники (найчастіше ацетон та етанол), що змішуються  
з водою і в той же час не руйнують БАР. Спосіб простий  
і ефективний, але вимагає від трьох- до п’ятикратної кількості  
розчинника для зневоднення; при цьому відбувається і частко-  
ве знежирення. Етанол — добрий консервант для яєчників і сі-  
м’яників, ацетон —для тканини гіпофіза. Перспективним ме-  
тодом консервації біоматеріалу, який забезпечує збереження  
БАР, є сублімаційне сушіння — видалення вологи із замороже-  
ної сировини в умовах глибокого вакууму.

Сировину, що надходить на переробку зазвичай у заморо-  
женому вигляді, розморожують, очищають від механічних до-  
мішок (забруднень, залишків крові) ополіскуванням у воді,  
звільняють від залишків сторонніх тканин (жир, м’ясо) пере-  
важно вручну за допомогою ножа або ножиць і подрібнюють

— 310 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

на механізованих м’ясорубках, перетворюючи на фарш. По-  
дальша спеціальна обробка сировини проводиться залежно від  
ступеня очищення і типу одержуваного препарату.

Загальну технологічну схему виробництва різних видів ор-  
ганопрепаратів можна простежити на рис. 9.1.

За технологічною ознакою органопрепарати поді-  
ляють:

* на препарати, шо являють собою висушені, знежирені  
  і подрібнені залози;
* екстракційні органопрепарати;
* органопрепарати для парентерального застосування.

Технологія препаратів, що являють собою висушені, знежире-  
ні і подрібнені залози. При одержанні препаратів цієї групи (ти-  
реоїдин, аудіуретин та ін.) сировину негайно висушують у ва-  
куум-сушарці при температурі не вище 50 °С тонким шаром,  
намазуючи фарш на скляні або емальовані листи. Після ре-  
тельного висушування матеріал знежирюють, екстрагуючи в апа-  
ратах типу «Сокслет» органічними розчинниками з низькою  
температурою кипіння, які добре екстрагують жири і не руй-  
нують БАР. Залишки розчинника видаляють із сировини про-  
сушуванням у вакуум-сушарці. Сухий знежирений матеріал  
перетворюють на порошок у порцелянових кульових млинах.  
Випускають препарати у вигляді дозованого порошку або таб-  
леток.

Для отримання екстракційних органопрепаратів і витяжок-  
сирпю для виробництва максимально очищених органопрепа-  
ратів використовується екстрагування. Екстракцію проводять  
індивідуально підібраним екстрагентом, методом одно-, дво-  
або багаторазової мацерації в апаратах, які мають мішалки.

Як розчинники використовують: водні розчини кислот,  
ацетон, етанол із строго визначеними значеннями pH, шо за-  
безпечує максимально можливий вихід БАР. Тривалість екс-  
тракції— від кількох годин до кількох діб. Екстракт відокрем-  
люють фільтруванням через фільтр-тканини (бельтинг), центри-  
фугуванням або пресуванням. Очищення від жирів і баластних  
білків проводять тривалим відстоюванням (до 7 діб) при охо-  
лодженні (температура від 0 до -8 °С) з подальшим фільтру-  
ванням. При отриманні сухих препаратів видалення розчин-  
ника здійснюють шляхом згущування витяжок у вакуум-ви-  
парних апаратах і висушування у вакуум-сушильній шафі. При

**— 311 —**

*ГЛАВА 9*



Рис. 9.1. Загальна технологічна схема отримання органопрепаратів

— 312 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

отриманні екстрактивних препаратів та розробленні схем ви-  
робництва цієї групи препаратів особливу увагу приділяють  
підбору оптимальних параметрів процесу (значення рН сере-  
довища, температурний режим, тривалість циклу, правильний  
підбір обладнання).

Для одержання органопрепаратів у вигляді екстрактів ви-  
тяжку піддають подальшому відстоюванню, фільтруванню  
і центрифугуванню. При отриманні максимально очищених  
органопрепаратів витяжка-сирець підлягає подальшому склад-  
ному очищенню і розділенню на індивідуальні компоненти.  
Методи очищення і виділення індивідуальних речовин наведе-  
ні в главі 8.

Технологія органопрепаратів для парентерального введення.

Органопрепарати для ін’єкцій — це стерильні, очищені від ба-  
ластних речовин екстракти з тваринної сировини (пітуїтрин,  
вітогепат) та препарати, виготовлені на основі індивідуальних  
БАР (гормонів, ферментів тощо). Процес виготовлення орга-  
нопрепаратів для ін’єкцій на перших стадіях проходить так само,  
як і виготовлення екстракційних препаратів.

Особливістю технології парентеральних органопрепаратів є  
глибоке, максимальне очищення екстрактів від баластних ре-  
човин. Для звільнення від жиру водні екстракти обробляють  
органічними розчинниками (бензином, етером тощо). Іноді  
жири з водного екстракту видаляють як застиглі на поверхні  
кірки після тривалого відстоювання на холоді. Грубе очищен-  
ня, що дозволяє звільнити від основної маси баластних білків,  
досягається відстоюванням витяжок при охолодженні, висо-  
люванні, термофракціонуванні, кислотно-лужною обробкою,  
фракціонуванням при зміні розчинника. Звільнення витяжок  
від домішок низькомолекулярних речовин, що використову-  
ються при грубому очищенні (солі, кислоти, луги, органічні  
рідини), здійснюється діалізом або електродіалізом і ультра-  
фільтрацією. При виділенні індивідуальних БАР переважно за-  
стосовують різні методи хроматографії: іонообмінну, адсорб-  
ційну, гель-хроматографію (проникаючу), афінну (ліганлну) та  
інші способи.

Максимально очищені активні речовини розчиняють у від-  
повідному розчиннику і піддають біологічному та хімічному  
аналізу. У зв'язку з тим, що більшість органопрепаратів термо-  
лабільні і не здатні ви гримувати теплову стерилізацію, їх вию-

*ГЛАВА 9*

товляють в асептичних умовах, стерилізуючи фільтруванням  
крізь мембранні фільтри. Оскільки водні розчини ряду гормо-  
нів швидко інактивуються при зберіганні, їх фасують у герме-  
тичні флакони та ампули і піддають ліофільному сушінню. Потім  
ампули запаюють, а флакони герметично закривають гумови-  
ми пробками і металевими ковпачками з подальшою обкат-  
кою, які дозволяють проколом голки шприца ввести у флакон  
розчинник та відібрати потрібну кількість розчину, не порушу-  
ючи стерильності. Випускають такі органопрепарати у вигляді  
стерильних розчинів, концентратів або ліофілізованих порош-  
ків для парентерального застосування.

1. ПРОМИСЛОВА БІОТЕХНОЛОГІЯ

Біотехнологія — це наука про використання біологічних  
процесів у техніці та промисловому виробництві. Біотехноло-  
гія формувалася і еволюціонувала в процесі формування і роз-  
витку людського суспільства.

Об’єкти біотехнології різноманітні. Це представники основ-  
них груп живих організмів — мікроорганізми (бактерії, віруси,  
дріжджі, одноклітинні організми), рослини, тварини, а також  
ізольовані з них клітинні і субклітинні компоненти. Біотехно-  
логія базується на перебігу в цих живих системах фізико-хіміч-  
них, біохімічних, фізіологічних процесів, у результаті яких від-  
буваються виділення енергії, синтез і деградація продуктів, фор-  
мування організованих структур.

На початковому етапі свого розвитку біотехнологія в основ-  
ному користувалася живими системами в тому вигляді, в яко-  
му вони існували в природі. Наступний крок — використання  
традиційних методів селекції (штучного відбору) мікроорганіз-  
мів, рослин і тварин, отримання більш продуктивних штамів,  
ліній. За останні роки цілеспрямоване поліпшення властивос-  
тей живих систем, як об’єктів біотехнології, різко прискорило-  
ся і розширилося після того, як з середини 80-х років минуло-  
го століття були розроблені методи генної інженерії. Мікроор-  
ганізми, а також клітини, шо ростуть поза організмом, після  
перенесення до них нових генів називають генетично транс-  
формованими клітинами. Трансформованими можна називати  
і багатоклітинні організми, але частіше їх позначають як транс-  
генні тварини і рослини. Генетичний матеріал переносять

— 314 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

у клітини і організми за допомогою різних методів. У мікро-  
організми гени вводять у складі кільцевих молекул — плазмід,  
додаючи їх у середовище при культивуванні. У клітини тварин  
гени вводять, додаючи їх у середовище культивування або  
впорскуючи (мікроін’єкція) за допомогою шприца або мікро-  
піпетки.

Особливі прийоми використовують для перенесення генів  
у тваринні організми. Один з них полягає в тому, що очищені  
гени впорскують у щойно запліднені яйцеклітини (зиготи) за  
допомогою шприца і мікропіпетки, кінчик якої вводять безпо-  
середньо в ядро. Існує підхід перенесення генів у рослини, який  
полягає в тому, що гени вводять в ізольовані клітини, позбав-  
лені полісахаридних стінок (такі клітини називають протопла-  
стами), потім з цих клітин вирощують цілі рослини.

Нині існує кілька напрямів біотехнологічних виробництв:

1. виробництво препаратів на основі мікробіологічного син-  
   тезу (вітаміни, антибіотики, ферменти);
2. культивування клітин і тканин тварин та людини (інтер-  
   ферон, інсулін, моноклональні антитіла, гормони росту, вірус-  
   ні вакцини);
3. культивування клітин і тканин рослин (алкалоїди, окси-  
   коричні кислоти, полісахариди);
4. інженерна ензимологія (ферментна технологія).
5. Мікробіологічний синтез

Мікробіологічний синтез — це отримання корисних для лю-  
дини речовин на основі культивування мікроорганізмів. У про-  
цесі свого росту деякі мікроорганізми здатні накопичувати  
в культуральному середовищі або всередині клітини різні кла-  
си сполук.

На основі мікробіологічного синтезу зараз отримують такі  
класи сполук: алкалоїди, амінокислоти, антибіотики, антиок-  
сиданти, білки, вітаміни, гербіциди, інгібітори ферментів, ін-  
сектициди, коферменти, ліпіди, нуклеїнові кислоти, органічні  
кислоти, пігменти, поверхнево-активні речовини, полісахари-  
ди, протипухлинні агенти, розчинники, ростові гормони рос-  
лин, цукру, стерини і стероїди, фактори транспорту заліза,  
ферменти, емульгатори.

Для вирощування мікроорганізмів-продуцентів застосову-  
ють два способи культивування — поверхневий і глибинний.

**— 315 —**

*ГЛАВА 9*

Технологія впрошування мікроорганізмів поверхневим спо-  
собом полягає у тому, шо мікроорганізми культивують на по-  
верхні твердих або рідких живильних середовищ. Як тверді жи-  
вильні середовиша використовують агаризовані середовиша або  
сипкі субстрати (пшоно, ячмінь, пшеничні висівки тошо). Ага-  
ризовані живильні середовиша стерильно розливають у про-  
бірки, чашки Петрі, скляні флакони або в матраци. Після засі-  
ву культури-продуцента на стерильне живильне середовише про-  
бірки або чашки Петрі поміщають у термостат, де за певної  
температури ростуть і розвиваються мікроорганізми. По завер-  
шенні процесу вирощування мікроорганізмів виділяють кінце-  
вий продукт. Процес вирощування мікроорганізмів поверхне-  
вим способом закінчується за певний період часу і тому є пері-  
одичним.

Вирощування мікроорганізмів глибинним способом відбува-  
ється в усьому об’ємі рідкого живильного середовиша в спеці-  
альному апараті — ферментаторі. Вирощування мікроорганіз-  
мів глибинним способом може бути періодичним, напівперіо-  
дичним і безперервним (проточним).

Періодичний процес відбувається при одноразовому заван-  
таженні всіх компонентів живильного середовиша та посівно-  
го матеріалу в апарат на початку процесу. Через певний час  
апарат повністю розвантажують. Для таких процесів характер-  
на зміна фізіологічного стану клітин і складу культурального  
середовища, пов’язана з життєдіяльністю мікроорганізмів.

Напівперіодичний процес відрізняється від строго періодич-  
ного тим, що в ньому речовини, необхідні для росту і розвитку  
мікроорганізмів, додають в апарат у процесі культивування.

Безперервний процес характеризується тим, що завантажен-  
ня живильного середовища в апарат і відбір культуральної рі-  
дини з нього відбуваються безперервно.

Технологічний процес мікробіологічного виробництва яв-  
ляє собою сукупність взаємопов’язаних технологічними пото-  
ками операцій, що забезпечують переробку вихідних матеріа-  
лів у готовий продукт. Основні стадії мікробіологічного синте-  
зу зображені на рис. 9.2.

Для отримання посівного матеріалу використовують вихід-  
ну культуру продуцента, що має паспорт, в якому вказано її  
назву (рід, вид), колекційний номер, серію і дату випуску,  
середній рівень активності, термін придатності. У паспорті

— 316 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

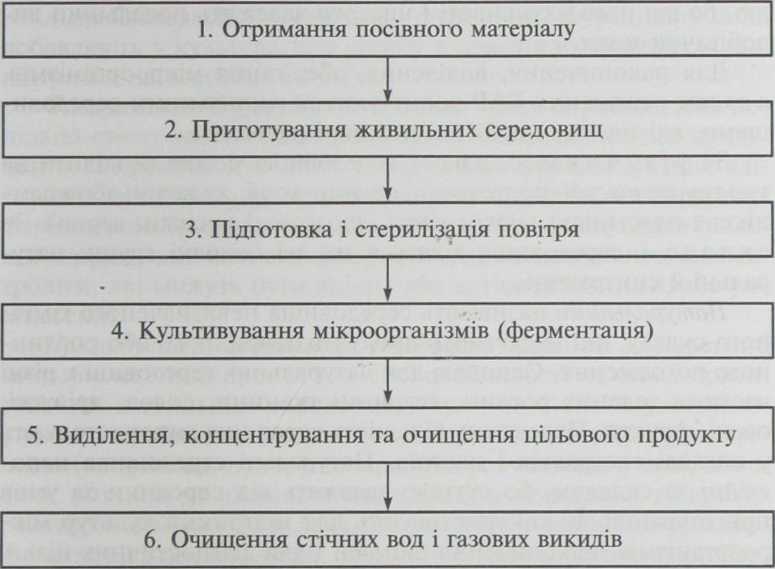


Рис. 9.2. Основні стадії мікробіологічного синтезу

також вказана характеристика середовища для вирощування  
і зберігання культури.

Приготування посівного матеріалу залежно від виду проду-  
цента, його фізіологічно-біохімічних особливостей складаєть-  
ся з кількох етапів. Вихідну культуру розмножують у пробірці  
в стерильних умовах при оптимальному складі живильного се-  
редовища та режимі вирощування (рН, температура, час виро-  
щування). Вирощену культуру стерильно переносять у колби  
з рідким живильним середовищем. Перемішування збільшує  
швидкість росту культури, завдяки інтенсифікації масообміну.  
На другій стадії вирощування посівного матеріалу готову куль-  
туру з колб стерильно переносять у посівний апарат (інокуля-  
тор). Кількість посівного матеріалу в інокуляторі має станови-  
ти 10—12% від об’єму живильного середовища. Третя стадія  
культивування здійснюється в посівному апараті більшої міст-  
кості. Для цього весь вміст малого інокулятора перекачується  
в апарат більшої місткості. Отриманий посівний матеріал під-  
дають ретельному мікробіологічному та біохімічному контро-

— 317 —

*ГЛАВА 9*

лю, бо від його активності і чистоти залежить подальший ви-  
робничий цикл.

Для накопичення, виділення, зберігання мікроорганізмів,  
а також отримання БАР користуються живильними середови-  
щами, які містять необхідні поживні речовини.

За фізичним станом середовиша можна розділити на  
три групи: тверді (приготовані на агар-агарі, желатині або крем-  
нієвих пластинах), рідкі і сипкі (зволожені висівки, зерно). За  
складом середовища діляться на дві основні групи: нату-  
ральні й синтетичні.

Натуральними називають середовища невизначеного хіміч-  
ного складу, які включають продукти тваринного або рослин-  
ного походження. Основою для натуральних середовищ є різні  
частини зелених рослин, тваринні тканини, солод, дріжджі,  
овочі, фрукти. Переважну більшість серед них використовують  
у вигляді екстрактів і настоїв. Натуральні середовища непо-  
стійні за складом, бо суттєво залежать від сировини та умов  
приготування. їх використовують для підтримки культур мік-  
роорганізмів, накопичення біомаси і для діагностичних цілей.  
До складу середовищ входять речовини, багаті вуглеводами  
(кукурудзяне і пшеничне борошно, гідрол, патока) і азотом  
(білкові продукти — соєве борошно, макуха, кукурудзяний екс-  
тракт).

Синтетичні середовища — це такі середовища, до складу яких  
входять певні хімічно чисті сполуки, узяті в точно зазначених  
концентраціях. Готувати їх слід лише на дистильованій воді.  
Синтетичні середовища можуть бути досить простими і скла-  
датися з невеликої кількості речовин, а можуть бути складені  
з великої кількості різних компонентів, тобто бути комплексни-  
ми середовищами. Лише синтетичні середовища використову-  
ють для вивчення фізіології та обміну речовин мікроорганізмів.

Крім основних компонентів живильних середовищ, у про-  
цесах ферментації нерідко використовують додаткові види си-  
ровини — попередники, поверхнево-активні речовини, анти-  
бактеріальні препарати та інші види.

Попередники — синтетичні продукти, що входять до складу  
молекули цільового продукту і додаються у ферментаційне се-  
редовище для інтенсифікації процесу біосинтезу.

Поверхнево-активні речовини в біологічних виробництвах  
застосовують переважно для піногасіння.

— 318 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

Антибактеріальні препарати (фурадонін, фурацилін) іноді  
добавляють у культуральну рідину в невеликих кількостях для  
підтримання асептичних умов.

Флокулянти. У деяких біотехнологічних виробництвах до-  
цільно стимулювати флокуляції (конгломерації) клітин проду-  
цента, наприклад для більш ефективного фракціонування клі-  
тин або з метою утримування клітин в умовах безперервної  
ферментації. Для цього застосовують хімічні флокулянти (каль-  
цій хлорид, солі кислоти фосфорної) або синтетичні поліелек-  
троліти,-які можуть бути аніон- або катіонактивними, або не-  
іоногенні.

Приготування живильних середовищ. Кожний конкретний  
мікробіологічний процес має свої особливості на стадії приго-  
тування живильних середовищ, що пов’язано з уживаним  
у цьому виробництві джерелом вуглецю. Розчинні джерела вуг-  
лецю (наприклад, цукор) попередньо розчиняють у воді, дово-  
дячи розчини до певної концентрації в невеликих відкритих  
реакторах з мішалками, а потім подають у закритий реактор-  
змішувач із плоским дном, обладнаним для введення пари бар-  
ботажним пристроєм. Нерозчинні джерела вуглецю ретельно  
суспендують у воді в реакторі з мішалкою і переводять суспен-  
зію в реактор-змішувач. Крохмалевмісну сировину попередньо  
клейстеризують. Мінеральні солі розчиняють у реакторі з мі-  
шалкою, а перед подачею в реактор-змішувач фільтрують для  
видалення шламу (гіпс та інші нерозчинні осади). Розчин мік-  
роелементів зазвичай готують окремо.

У реакторі-змішувачі всі зібрані в необхідних кількостях  
компоненти ретельно перемішуються, рН середовища доводять  
до необхідного значення подачею аміачної води або кислоти.  
Далі середовище стерилізують термічно циклічним або безпе-  
рервним методом.

Культивування, або ферментація. Найбільш відповідальний  
процес у мікробіологічному синтезі ферментація. Тому апара-  
ти, в яких проходить цей процес, ферментатори — головне тех-  
нологічне устаткування будь-якого мікробіологічного вироб-  
ництва.

Перед заповненням апарата його миють, перевіряють на  
герметичність. Гарячою парою стерилізують як сам фермента-  
тор, так і систему трубопроводів. Для забезпечення стерильно-  
сті ферментатора часто застосовують попередню обробку його

**— 319 —**

*ГЛАВА 9*

хімічними речовинами (ней процес проводять безпосередньо  
перед обробкою гарячою парою). Після цього його заповню-  
ють стерильним охолодженим живильним середовишем, а по-  
тім за допомогою стерильного повітря у ферментатор вводять  
посівний матеріал. Перед його подачею температура і рН жи-  
вильного середовища мають бути доведені до оптимальних зна-  
чень для цієї культури, відповідно регулюють інтенсивність  
аерації і перемішування середовища. Для запобігання потрап-  
лянню нестерильного атмосферного повітря в апарат тиск по-  
вітря над поверхнею рідини підвищують на 20—ЗО кПа. Під  
час ферментації автоматично регулюються температура і рН  
середовища, у випадку необхідності додають розчин кислоти  
або лугу.

При отриманні активних речовин методом періодичної фер-  
ментації вирізняють два етапи. На першому етапі відбувається  
інтенсивне розмноження культури. Вона проходить через усі  
характерні фази розвитку. На цьому етапі компоненти живиль-  
ного середовища використовуються переважно на одержання  
енергії і конструктивний обмін речовин — відбувається посту-  
пова асиміляція джерел вуглецю і азотовмісних речовин, у се-  
редовищі накопичуються продукти окиснення вуглеводів, на-  
приклад кислоти. На другому етапі відбувається інтенсивний  
синтез потрібного метаболіту (іноді він проходить паралельно  
з процесом росту культури), спостерігається старіння клітин  
і їх автоліз.

Ферментацію припиняють, коли в середовищі накопичу-  
ється максимальна кількість корисного продукту. Закінчення  
ферментації можна визначити і мікробіологічно за морфоло-  
гічними змінами клітин продуцента. Припинивши фермента-  
цію, культуральну рідину перекачують у резервуари, охолоджу-  
ють до 10— 15 °С і поступово подають на подальшу обробку.

Обладнання для реалізації процесу ферментації. Ферментато-  
ри являють собою герметичні циліндричні апарати з нержаві-  
ючої сталі, місткістю від 50 л до 200 м3. Висота ферментаторів  
у 2—2,5 рази перевищує діаметр. У ферментаторах установлені  
мішалки турбінного, пропелерного або іншого типу. Діаметр  
турбіни складає 1/3 діаметра апарата. Для підтримання темпе-  
ратури в апараті є подвійний кожух або теплообмінник типу  
змійовика. Ферментатор обладнаний арматурою і трубопрово-  
дами для подачі живильного середовища, води, пари, розчину,

— 320 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

який регулює рН, піногасників, повітря та інших матеріалів.  
Сучасні ферментатори укомплектовані вимірювальними при-  
ладами і регулювальними пристроями. Ферментатори також  
обладнані пристроями для піногасіння й оглядовими люками.

Головна вимога до апаратів — це збереження стерильності,  
тому вони мають бути герметичними, а всі лінії трубопроводів  
доступними для обробки гарячою парою. У зв’язку з інтенсив-  
ною аерацією і перемішуванням під час ферментації живильне  
середовище утворює піну. Це може порушити стерильність  
процесу-та викликати втрати культуральної рідини. Для обме-  
ження ціноутворення використовують як хімічні засоби (олію,  
олеїнову кислоту, силікони та інші речовини), так і механічні  
(обертові лопаті у верхній частині апарату, циклони, струмені  
рідини тощо). Існують також методи та пристрої хімічно-меха-  
нічного піногасіння.

1. Культивування клітин і тканин  
   тварин та людини

Масове вирощування клітин тварин у культурі є централь-  
ною ланкою будь-якого технологічного процесу, побудованого  
на використанні клітин тварин, і, у першу чергу, виробництва  
противірусних препаратів.

Однією з основних властивостей клітинних культур є обме-  
жена навіть за умови постійного перенесення їх на свіже жи-  
вильне середовище тривалість життя (після 50—100 поділів клі-  
тини культури гинуть). Чим молодший вік джерела, з якого  
отримані клітини для культивування в культурі, тим більше  
вони здатні ділитися, перш ніж загинути. Анеуплоїдні клітини  
(клітини, в яких кількість хромосом в ядрах не є кратною гап-  
лоїдному набору), а також багато ліній пухлинних клітин —  
виняток з цього правила.

Клітинні субстрати. Упродовж багатьох років розроблялися  
методи вирощування клітин тварин у невеликих кількостях  
у лабораторних умовах. Однак налагодити масове культивування  
таких клітин виявилося не просто. Спосіб вирощування, ха-  
рактер, використовувані середовища, методи управління і конт-  
ролю в значній мірі залежать від типу вирощуваних клітин. Усі  
культивовані клітини спочатку отримують від тварин механіч-  
ною або ферментативною дезагрегацією.

— 321

*ГЛАВА 9*

Класифікація культивованих клітин має певні труднощі.  
Розрізняють первинні культури клітин і клітинні лінії. У ви-  
робництві вакцин віддають перевагу первинним або вторин-  
ним культурам; диплоїдним клітинним лініям і безперервним  
(постійним) клітинним лініям.

Первинна культура — це культура, шо походить від клітин  
тканин або органів, узятих безпосередньо з організму. Культу-  
ра вважається первинною до тих пір, поки вона не субкульти-  
вується, після чого стає клітинною лінією. Постійна клітинна  
лінія — це клітини, здатні субкультивуватися поза організмом  
протягом необмеженої кількості посівів. Первинні культури  
зазвичай отримують трипсинізацією тканин курячих ембріонів  
або тканин (найчастіше нирок), узятих від інших видів здоро-  
вих тварин.

Фактори, шр впливають на культивування клітин. Клітини  
теплокровних тварин найвибагливіші до умов зовнішнього се-  
редовища. Крім поживних речовин, для збереження життєздат-  
ності, росту і розмноження клітин у культурі, а також для  
виконання специфічних функцій потрібні певні фізичні і хі-  
мічні умови: температура, осмотичний тиск середовища, кон-  
центрація водневих іонів, газове середовище.

Клітини тварин у культурі зберігають ту ж потребу в пожив-  
них речовинах і ростових чинниках, що й в організмі. Вимоги  
клітин до факторів середовища в значній мірі залежать від типу  
і властивостей культури. Розрізняють два основних компонен-  
ти поживних середовищ: низькомолекулярні сполуки (метабо-  
літи, вітаміни, іони) та ростові чинники. У сироваткових сере-  
довищах джерелом ростових чинників і багатьох мінорних ком-  
понентів є сироватка крові тварин.

Неорганічні солі. Потреби клітин у неорганічних солях у куль-  
турі та в організмі практично збігаються. Головними іонами  
середовища є Na+, К", Са2+, Mg2+, СІ-, НРО2-. Іноді до складу  
живильних середовищ включають мікроелементи, такі як Fe,  
Cu, Zn, Co, Mo. Серед інших корисних елементів, які мають  
активність in vitro, відмічені Se, S, V, Cr, A1 і As.

Амінокислоти. Усі середовища містять амінокислоти, але їх  
кількість і співвідношення варіюють у широких межах. Для росту  
та розмноження широкого спектру клітин ссавців потрібно  
щонайменше 13 амінокислот. Окрім восьми амінокислот, не-  
обхідних організму (ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, феніл-

— 322 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

аланін, триптофан і валін), клітини ссавців для розмноження  
в культурі потребують ше п’ять амінокислот: аргініну, цисти-  
ну, глютаміну, гістидину та тирозину.

Вітаміни. Для росту в культурі клітини потребують вісім  
вітамінів групи В: нікотинаміду, тіаміну, пантотенату, піридок-  
сину, рибофлавіну, фолієвої кислоти, холіну та інозитолу. Біль-  
шість з них — це кофактори ензимів. Клітини ростуть з макси-  
мальною швидкістю, якшо концентрація цих вітамінів у сере-  
довищі не нижча 10-7— 10-8 г/мл. Вітамін С включають до деяких  
середовищ переважно для забезпечення окисно-відновного  
потенціалу. Вітамін А та його аналоги мають важливе значен-  
ня для диференціації клітин і стабільності мембран. Вітамін Е  
використовують переважно як антиоксидант.

Вуглеводи. Як енергетичний матеріал для культивування  
клітин найчастіше використовують глюкозу. Її більш-менш  
ефективно можна замінювати іншими вуглеводами (фрукто-  
зою, лактозою, галактозою, манозою і мальтозою).

Гормони і фактори росту. До ростових чинників належать  
речовини здебільшого пептидної природи, для яких характер-  
на здатність стимулювати проліферацію клітин безпосередньо  
або в сукупності з іншими факторами. Факторами росту нази-  
вають білки, які індукують проліферацію, перебуваючи поза  
клітиною і взаємодіють з її поверхнею. Прототипом цієї групи  
молекул є фактор росту з тромбоцитів. До неї також уходять  
епідермальний фактор росту, а- та /ьтрансформуючі фактори  
росту, фактор росту фібробластів, інсулін, соматомедини (ін-  
суліноподібні фактори росту), трансферин тощо.

За кількістю компонентів усі живильні середовища можна  
розділити на прості і складні. Зменшення кількості компонен-  
тів до мінімуму, необхідного для забезпечення росту клітин,  
привело до створення так званих мінімальних середовищ, до  
яких належать середовища, запропоновані Іглом. До їх складу  
входять 13 амінокислот, вісім вітамінів, глюкоза і шість неор-  
ганічних солей. Набір 13 амінокислот, шо входять до складу  
середовища Ігла, вважається мінімальним для більшості куль-  
тур клітин ссавців. Крім середовища Ігла, на практиці широко  
застосовують середовища 199, ОМЕМ, ЯРМІ-1604 Я-2. які від-  
різняються між собою якісним складом. Для масового культи-  
вування клітин часто використовують середовище 199. До складу  
цього досить складного середовища входять майже всі аміно-

— 323 —

*ГЛАВА 9*

кислоти, вітаміни, деякі попередники нуклеїнових кислот, до-  
даткові чинники росту, джерела ліпідів та неорганічні солі.

Одна з найбільш відповідальних стадій у приготуванні се-  
редовищ — стерилізація. Термостабільні середовища стерилізу-  
ють в автоклаві. Цей метод дешевий і за дотримання умов дуже  
ефективний. У результаті автоклавування середовище може дещо  
змінитися, але ці зміни не завжди спричиняють небажаний  
ефект. При стерилізації середовищ парою під тиском, можли-  
во, відбувається часткове руйнування органічних компонентів.  
Однак, це може компенсуватися за рахунок утворення компле-  
ксів, корисних для росту клітин.

Дезагрегація тканин і приготування одношарових первинних  
культур клітин. Первинні культури клітин широко застосову-  
ють при виділенні і культивуванні вірусів, розробці методів ді-  
агностики та специфічної профілактики вірусних хвороб і отри-  
манні БАР, а також у вивченні біології клітин.

Приготування первинних культур клітин включає: отриман-  
ня тканини, виділення клітин, вирощування одношарової куль-  
тури. Для отримання первинних культур клітин використову-  
ють різні тканини ембріонів і тварин постнатального періоду.  
Найчастіше це тканини та органи ембріонів або молодих тва-  
рин. Витягнені з організму органи і тканини поміщають у сте-  
рильні посудини з охолодженими (4—10 °С) сольовими розчи-  
нами, які містять антибіотики. Перед дезагрегацією тканини  
механічно подрібнюють. Оскільки в тканинах міжклітинні вза-  
ємодії продуктів в основному зумовлені білками і двовалент-  
ними катіонами, для дезагрегації тканин і виділення клітин  
використовують відповідно протеолітичні ферменти та хелатні  
агенти, а також їх сполуки. Для виділення клітин зазвичай ви-  
користовують трипсин і рідше — інші ферменти. Для дезагре-  
гації тканин іноді використовують різні сполучення фермен-  
тів: суміш трипсину і колагенази, трипсину і пронази.

Методи дезагрегації тканин. Механічну дезагрегацію тканин  
застосовують рідко. їх можна дезагрегувати за допомогою рі-  
жучих інструментів гомогенізатора, вібраційної установки або  
продавлюванням крізь механічну сітку. Подрібнення тканини  
за допомогою гострих інструментів зазвичай передує обробці  
ферментами і хелатними речовинами. Ферменти проникають  
у неушкоджену тканину в міру перетравлювання міжклітинної  
речовини. Для збільшення поверхні контакту диспергувально-

— 324 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

го розчину з субстратом користуються методом механічного  
подрібнення тканини. Перемішування здрібненої тканини  
в процесі дезагрегації також значно прискорює виділення  
клітин.

Метод теплової трипсинізації. До здрібненої і промитої тка-  
нини додають 0,25 %-вий розчин трипсину (рН = 07,2...7,6)  
у співвідношенні від 1 : 3 до 1 : 10 і перемішують на магнітній  
мішалці. Температура розчину трипсину, що використовуєть-  
ся, може варіювати від кімнатної до 37 °С. Кожні 10—ЗО хв  
розчин -трипсину з клітинами зливають, а до решти тканини  
додають свіжу порцію трипсину. Цикли трипсинізації повто-  
рюють кілька разів до повного виснаження тканини (дробовий  
метод).

Метод холодової трипсинізації полягає в тому, що після пер-  
шої екстракції клітин до тканини додають свіжу порцію роз-  
чину трипсину, охолоджують до 4 °С, перемішують на магніт-  
ній мішалці протягом ночі при температурі 4—8 °С. У резуль-  
таті такої обробки відбувається практично повна дезагрегація  
тканини.

Вирощування одношарових первинних культур. Культури клі-  
тин вирощують зазвичай у спеціальному культуральному скля-  
ному або пластиковому посуді, призначеному для росту клітин  
у моношарі. Після експлантації клітин на склі спостерігається  
період спокою, протягом якого клітини прикріплюються до  
субстрату, розпластуються на його поверхні, адаптуються до  
умов існування і готуються до поділу. Потім починається фаза  
розмноження клітин (фаза логарифмічного росту). Розмножу-  
ючись, клітини розміщуються в один шар на поверхні субстра-  
ту і при повному покритті його контактують між собою і при-  
пиняють поділ (стаціонарна фаза). Клітини моношару можуть  
зберегти життєздатність до 20 днів і більше (залежно від виду  
клітин і складу живильного середовища). Потім настає старін-  
ня і клітини гинуть. Швидкість розмноження клітин у куль-  
турі залежить від виду вихідної тканини, віку тварини, якості  
і рН середовища, кількості клітин, температури культивуван-  
ня, а також від ступеня пошкодження в момент виділення  
з тканини.

Основні системи промислового культивування клітин тварин.

Системи масового культивування клітин тварин раніше техно-  
логічно застосовувалися лише у виробництві вакцин та інтер-

**— 325 —**

*ГЛАВА 9*

ферону. Істотні зміни технології масового культивування клі-  
тин відтепер обумовлені широким впровадженням безперерв-  
них ліній клітин (у тому числі з клонованою ДНК) у біотехно-  
логічних процесах. Тип клітин-продупентів і вимоги, які вису-  
ваються до кінцевого продукту, стали головними чинниками  
під час вибору промислової технології.

З інженерної точки зору, культури, в яких клітини оточені  
рідким середовищем, вважають глибинними. Принципи тех-  
ніки глибинного культивування зазвичай застосовні до ти-  
пів клітин тварин, які ростуть на поверхні твердого субстрату  
і в суспензії.

Розрізняють статичні і динамічні системи глибинного куль-  
тивування. Перші характеризуються відсутністю переміщення  
культуральних апаратів та їхнього вмісту в процесі культиву-  
вання (пробірки, флакони, матраци, багатоярусні піддони, ста-  
тичні суспензії). Під другими мають на увазі рух культуральних  
посудин (обертові пробірки, бутлі, «колони» зі скляними труб-  
ками, багатопластинчаті культиватори) або живильного сере-  
довища у процесі вирощування (багатопластинчаті культива-  
тори, культиватори з різними наповнювачами: буси, мембра-  
ни, диски, мікроносії та перемішувані суспензії). Системи  
статичного глибинного культивування застосовують при неве-  
ликих місткостях культуральних посудин.

Розрізняють замкнуті (циклічні) і відкриті системи культи-  
вування. У замкнутих системах концентрація поживних речо-  
вин у міру культивування знижується і накопичуються продук-  
ти метаболізму. Відкриті характеризуються безперервним або  
періодичним оновленням середовища.

Культивування клітин на щільних (твердих) поверхнях. Для  
росту більшості клітинних культур необхідна тверда поверхня,  
де клітини прикріпляються і розмножуються. Такі клітини прий-  
нято називати поверхнево- або субстрат-залежними. До них  
належать первинні культури клітин, лінії диплоїдних клітин  
і більшість постійних клітинних ліній.

Для підтримання росту клітин як щільний субстрат викори-  
стовують різні речовини, у тому числі скло, сталь, титан, різні  
пластики (полістирол, меланекс, полікарбонати), вуглеводні  
полімери (целофан, сефадекс) та інші. Багато з них перед засто-  
суванням покривають сироваткою, білком або полімерами.

Ріст поверхнево-залежних клітин у будь-яких культураль-  
них системах відбувається лише після їх прикріплення до твердо-

— 326 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

го субстрату. Процес прикріплення багатоступінчатий і вклю-  
чає: адсорбцію факторів прикріплення на культуральній поверх-  
ні, контакт з нею клітин, прикріплення і розпластування клі-  
тин на культуральній поверхні. Найбільш оптимальний метод  
культивування клітин на твердих поверхнях,— культивування  
з використанням мікроносіїв. Гранули мікроносіїв виготовля-  
ють з природного полімеру глюкози — декстрану або з будь-  
якого синтетичного полімеру. Діаметр гранул від 50 мкм до  
кількох сотень мікрометрів.

Мікроносії суспендують у живильному середовищі. Потім  
додають клітини, які прикріплюються до мікроносіїв. розмно-  
жуються і покривають усю поверхню гранул. Оскільки клітини  
ростуть па поверхні гранул, завислих у товщі рідкого живиль-  
ного середовища, система на мікроносіях, по суті, являє собою  
суспензійну культуру. Цей метод найповніше відповідає вимо-  
гам великомасштабного культивування поверхнево-залежних  
клітин, забезпечує рівномірні умови культивування, контроль  
основних параметрів середовища, візуальне спостереження за  
ростом клітин і високу продуктивність.

Для того шоб зняти вирослі клітини з мікрогранул з метою  
подальшого використання, застосовують протеолітичні фермен-  
ти (трипсин, проназу, колагеназу), механічні способи або по-  
єднують обидва методи. Клітини, які виросли на мікроносі-  
ях, добре зберігаються на мікрогранулах у замороженому стані  
при температурі рідкого азоту. Після відтавання вони залиша-  
ються прикріпленими, що полегшує адаптацію до нормальних  
умов при розмноженні.

Культивування клітин у суспензії. У суспензійній культурі  
спроможні розмножуватися лише постійні клітинні лінії і то,  
як правило, після адаптації до умов культивування. Більшість  
з них належить до «ненормального» типу клітин.

Суспензійні культури готують з одношарових фаз. Клітини  
обережно відокремлюють від скла за допомогою дисперговано-  
го розчину, рідше — механічним способом. Для уникнення аг-  
регації клітин і прикріплення їх до скла на верхній межі рідини,  
що призводить врешті-решт до загибелі культури, у середовище  
додають кристалічний трипсин у концентрації 10—50 мкг/л.

Після адаптації клітинної лінії до росту в суспензії і дотри-  
манні стандартних умов вирощування клітини розмножуються  
практично зі сталою швидкістю.

**— 327 —**

*ГЛАВА 9*

Культури клітин — продуценти інтерферону. Здатність до біо-  
синтезу інтерферону мають клітини всіх хребетних тварин. Роз-  
різняють три класи інтерферонів: лейкоцитарний, або «-інтер-  
ферон, який отримується в культурі лейкоцитів, виділених для  
цієї мети з крові донорів; фібробластний, або (3-інтерферон, шо  
одержується з використанням культури курячих фібробластів;  
імунний, або у-інтерферон, біосинтез якого здійснюється в сен-  
сибілізованих Т-лімфоцитах при повторному контакті з міто-  
генами, бактеріальними та вірусними антигенами, антисиро-  
ватками проти поверхневих детермінант лімфоцитів. Усі ці класи  
відрізняються один від одного в антигенному відношенні,  
а кожен з них поділяється на безліч видів (відомо 18 видів  
інтерферону). Інтерферони мають противірусну, імуномодулю-  
вальну і антипроліферативну дії. Установлено, шо в у-інтерфе-  
роні значно більш виражені імуномодулювальна і антипролі-  
феративна дії, ніж в а- і р-інтерфероні.

Зараз інтерферони успішно одержують, застосовуючи ген-  
но-інженерні штами Е. соіі і дріжджів. Методи генної інжене-  
рії дають можливість виробляти інтерферон у бактеріальних  
клітинах.

Лейкоцитарний інтерферон. Отримання лейкоцитарного ін-  
терферону складається з таких стадій:

1. виділення лейкоцитів з донорської крові;
2. праймінгу;
3. індукції лейкоцитів вірусом;
4. біосинтезу (вироблення інтерферону лейкоцитами);
5. відділення оброблених лейкоцитів.

Основним субстратом є лейкоцити периферичної крові.  
Оптимальні умови для продукції інтерферону, велика концент-  
рація лейкоцитів у суспензії; множинність інфекції; темпера-  
тура інкубації 37 °С; тривалість циклу продукції інтерферону —  
22 год; вміст сироватки людини в середовищі 5 %, рН середо-  
вища 7,4—7,5.

Для приготування лейкоцитарної суспензії донорську кров  
зберігають при 4 °С упродовж 18—24 год. За цей період ерит-  
роцити осідають на дні посудини, над ними у вигляді плівки  
розташовуються лейкоцити, а верхній шар складається з плаз-  
ми. Лейкоцитарну плівку видаляють і поміщають в окрему по-  
судину, куди потрапляє також деяка кількість еритроцитів  
і плазми.

— 328 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

Лейкоцитарну масу обробляють 9—10 об’ємами розчину  
амонію 0,83 %-вого протягом 10 хв. при 4 °С і центрифугують  
при частоті 1200 об/хв. Мета цих процедур — видалення ерит-  
роцитів, які, з одного боку, адсорбують вірус-індуктор і зни-  
жують його кількість, яка зв’язалася з лейкоцитами, з іншо-  
го — руйнуючись під дією вірусу, збільшують вміст білків у пре-  
паратах інтерферону.

Праймінг (тобто попередню обробку лейкоцитів — стиму-  
ляцію інтерфероноутворення) здійснюють протягом 1—2 год  
з використанням 100 одиниць інтерферону в 1 мл. Найкращі  
умови для виробництва інтерферону лейкоцитами створюють-  
ся при рН = 7,3...7,5 і температурі інкубації 36,5—37 °С. Лей-  
коцити індукують алантоїсними вірусами хвороби Ньюкасла  
або Сендай. Після інкубації протягом 20 год при 37 °С, під час  
якої принципового значення набуває підтримання життєздат-  
ності культур і високого метаболізму клітин при сталому рН,  
клітини відокремлюють центрифугуванням (2000 об/хв) про-  
тягом 40 хв.

1. Культивування клітин і тканин рослин

Нині рослинні клітини культивують переважно у вигляді  
калусу. Калусні клітини отримують з фрагментів тканин різ-  
них органів вищих рослин, поміщаючи шматочки такої ткани-  
ни в живильне середовище (у пробірках, колбах, чашках Пет-  
рі). У природних умовах калусна тканина виникає в травмова-  
них місцях для анатомічної регенерації потерпілих органів. Від  
інфекції калусну тканину в природних умовах захищають імун-  
ні механізми організму. У штучних умовах необхідно суворо  
дотримуватися стерильності всіма доступними засобами. За-  
звичай експлантат обробляють дезінфікаційними розчинами,  
а потім промивають стерильною водою. Середовище, посуд та  
апаратуру стерилізують традиційними засобами (парою під  
тиском, ультрафільтрацією, опроміненням). Щоб забезпечити  
розвиток калусних клітин у середовищах, які містять необхідні  
для росту речовини, клітини тканин запасаючої паренхіми,  
кореня і стебла, мезофілу листка та інших тканин мають втра-  
тити здатність диференціювати. Недиференційованому розвит-  
ку клітин сприяє передінкубація експлантатів на середовищі  
без гормонів протягом 3—6 діб. Через 4—6 тижнів культивуван-  
ня трансплантата виникає первинний калує, який необхідно

— 329 —

*ГЛАВА 9*

перенести на свіже живильне середовише. При культивуванні  
на агаризованому середовищі шматочок калусу, перенесений  
на свіже середовище, повинен мати масу близько 60—100 мг.  
Такі шматочки тканини переносять на 30—40 мл свіжого сере-  
довища. Калусна тканина, яка виросла на поверхні твердого  
живильного середовища, має аморфну структуру, що являє со-  
бою масу тонкостінних паренхімних клітин. При тривалій пере-  
садці калусна тканина, що має початкову білу, жовту, зелену  
або червону пігментацію, може втратити забарвлення, а струк-  
тура тканини стане більш пухкою. Хімічний склад калусної тка-  
нини зазвичай відрізняється від складу відповідного органа рос-  
лин. Калусна кзітина після низки поділів переходить на звичай-  
ний для цієї рослини цикл розвитку, тобто починається її  
диференціювання. Цей процес регулюють гормони.

Клітини рослин можна культивувати і глибинним методом  
у рідкому середовищі. Для цього необхідно отримати лінії клі-  
тин, що утворюють невеликі агрегати (по 5—10 клітин). Для  
глибинного культивування більш придатні пухкі калусні тка-  
нини. Перед пересівом первинну культуру фільтрують крізь два  
шари марлі або через сита (нейлонові, металеві), щоб відокре-  
мити великі агрегати калусної тканини і залишки транспланта-  
та. На виникнення клітинних агрегатів також впливає інтенсив-  
ність перемішування середовища, тобто ступінь турбулізації.

Необхідно відзначити, що рослинні клітини ростуть і роз-  
множуються значно повільніше, ніж клітини мікроорганізмів.  
Час їх подвоєння 1—3 доби. Процес культивування рослинних  
ктітин займає 2—3 тижні, що перевищує вимоги до забезпе-  
чення асептичних умов. Нині методом культивування рослин-  
них клітин отримують речовини вторинного метаболізму. Прак-  
тичний інтерес викликають алкалоїди, глікозиди, полісахари-  
ди, терпеноїди, поліфеноли, ефірні олії, пігменти, інгібітори  
пептидної природи та інші речовини.

1. Інженерна ензимологія  
   (ферментна технологія)

Ферменти давно стали об’єктами біотехнології — їх індуст-  
рія народилася на початку XX століття, і обсяги ферментного  
виробництва продовжують збільшуватися. Ферменти притаманні  
будь-якій живій клітині і в невеликому асортименті — органі-  
зованим частинкам (вірусам). Наука, що вивчає ферменти.

— 330 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

називається ензимологією, а інженерна ензимологія — це гіл-  
ка біологічної технології, що вивчає біотехнологічні процеси,  
в яких використовується каталітична дія ферментів.

Основне завдання інженерної ензимології — розробка біо-  
технологічних процесів з використанням біокаталізаторів. Сюди  
входить конструювання ферментів з певними властивостями  
(специфічністю, термостабільністю, кислотостабільністю тощо),  
моделювання ферментних реакторів. Основний напрям інже-  
нерної ензимології — застосування іммобілізованих ферментів.  
З використанням методів інженерної ензимології проводяться  
синтез і модифікація органічних сполук (амінокислот, нуклео-  
зидів, антибіотиків, стероїдів та інших речовин), хімічний  
та біохімічний аналіз (біосенсори, ферментний та імунофер-  
ментний аналіз), отримання ферментовмісних лікарських пре-  
паратів.

1. МЕТОДИ ВИДІЛЕННЯ, ОЧИЩЕННЯ  
   ТА КОНЦЕНТРУВАННЯ ПРОДУКТІВ БІОТЕХНОЛОГІЇ

У культуральній рідині після закінчення процесу фермен-  
тації містяться мікроорганізми, продукти їхньої життєдіяльно-  
сті, залишки живильного середовища, піногасник та інші роз-  
чинені і нерозчинені речовини.

Цільовим продуктом біосинтезу можуть бути або безпосе-  
редньо самі мікроорганізми, або їхні метаболіти, розчинені  
в культуральній рідині або містяться всередині клітин мікроор-  
ганізмів. У тому випадку, якщо БАР накопичуються всередині  
клітин, попередньо їх руйнують. Майже в усіх випадках для  
отримання цільового продукту необхідно відокремити масу мік-  
роорганізмів від культуральної рідини. Вміст мікроорганізмів  
у культуральній рідині здебільшого дуже низький. Кількість біо-  
маси в культуральній рідині зазвичай не перевищує при аероб-  
ному процесі 20—30 г/л, а при анаеробному — 1—5 г/л. Відді-  
лення такої кількості завислої фази — важке технологічне за-  
вдання, яке доводиться вирішувати шляхом поступового  
концентрування біомаси різними способами (фільтрацією, фло-  
туванням, сепаруванням, упарюванням).

Продукти мікробіологічного синтезу випускають у трьох  
формах:

*ГЛАВА 9*

г концентрати — зневоднена культуральна рідина, шо містить

біомасу (кормові концентрати амінокислот, вітамінів, ан-  
тибіотиків, неочишені ферментні препарати);

^ зневоднена мікробна біомаса (хлібопекарські дріжджі, бакте-  
рії, добрива тошо);

^ технічні або очищені препарати ферментів, антибіотиків,

амінокислот.

Способи відділення клітинної біомаси мікроорганізмів від куль-  
туральної рідини можна розділити на механічні (відстоювання,  
фільтрування, центрифугування) і теплотехнічні (сушіння).  
Залежно від форми, яку необхідно отримати, а також власти-  
востей цільового продукту і переробки культуральної рідини  
або твердофазпої культури, використовують ті чи інші мето-  
ди концентрування і виділення продуктів мікробіологічного  
синтезу.

Незалежно від типу біосинтезу (позаклітинне чи внутріш-  
ньоклітинне розміщення цільового продукту) першою стадією  
підготовки культуральної рідини для подальшої переробки є  
відділення завислої фази — біомаси. На виробництві це пов’я-  
зано з переробкою великих об’ємів важкофільтрованих суспен-  
зій, значними втатами цільового продукту, шо в певній мірі  
впливають на показники наступних стадій очищення.

Фракціонування часто здійснюють шляхом сепарування або  
фільтрування. Для осадження біомаси перед фільтрацією іноді  
додають флокулянти різної природи.

Флотація. Цей спосіб концентрування мікробних суспен-  
зій складається з того, що отриману на стадії ферментації куль-  
туральну рідину спінюють, при цьому велика частина мікро-  
організмів концентрується в пінній фракції. Відокремлюючи  
піну від основної маси рідини, отримують напівпродукти  
з вмістом біомаси в 2—4 рази вищим, ніж у вихідній культу-  
ральній рідині.

Методи руйнування клітин. Руйнування клітин (дезінтегра-  
цію) проводять фізичним, хімічним і хіміко-ферментативним

методами.

Найбільше промислове значення має фізичне руйнування:

1. ультразвуком;
2. за допомогою обертових лопатей або вібраторів — метод,  
   що часто використовується в пілотних і промислових уста-  
   новках;

— 332 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

1. струшуванням зі скляними бусами;
2. продавлюванням через вузький отвір під високим тиском;
3. роздавлюванням замороженої клітинної маси;
4. розтиранням;
5. осмотичним шоком;
6. заморожуванням — відтаванням;
7. стисненням клітинної суспензії з подальшим різким зни-  
   женням тиску (декомпресією).

Фізичні способи руйнування більш економічні, ніж хімічні  
та хіміко-ферментативні. Вони здійснюються без застосування  
дорогих і дефіцитних реактивів і ферментних препаратів. У той  
же час цим методам дезінтеграції клітин властива певна неви-  
бірковість: обробка може негативно впливати на якість одер-  
жуваного продукту. При такому регулюванні умов дезінтегра-  
ції деякі з фізичних методів дозволяють цілеспрямовано виді-  
лити будь-яку одну фракцію внутрішньоклітинного вмісту.

За дезінтеграцією клітин настає етап відділення клітинних  
стінок. Застосовують той же метод, шо і при сепарації клітин;  
центрифугування або фільтрацію. Однак, зважаючи на розмі-  
ри субклітинних частинок, застосовують більш високошвидкі-  
сні центрифуги та фільтри з меншим діаметром пор (часто  
мембранні), ніж при сепарації клітин. У більшості біотехноло-  
гічних процесів клітинні стінки відкидають як баласт, але мо-  
жливе й промислове отримання компонентів клітинних стінок  
як цільового продукту. У великомасштабному виробництві для  
руйнування клітин використовують гомогенізатори високого  
тиску, які проводять гомогенізацію і асептичну обробку напів-  
продукту. Руйнування клітин також проводять у скляних або  
фарфорових кульових млинах.

Виділення продуктів з культуральної рідини. Виділенню ці-  
льового продукту з культуральної рідини передує відділення  
продуцента. Далі, залежно від характеристики фільтрату і вла-  
стивостей продукту, вибирають методи виділення, концент-  
рування та очищення одержуваної речовини, які наведені  
в табл. 9.1.

Ці методи виділення і очищення дозволяють отримувати  
очищені біотехнологічні препарати високої якості.

Зараз біотехнологія стрімко вийшла на передній план на-  
уково-технічного прогресу. За оцінками фахівців, світовий

— 333 —

*ГЛАВА 9*

Таблиця 9.1

Методи очищення і виділення,  
що застосовуються в біотехнології

|  |  |
| --- | --- |
| Суть методу | Застосування |
| Дистшяція: перетворення продукту в паро- подібний стан та виведення із системи з по- дальшою конденсацією продукту | Розчинники (етанол, ацетон, бутанол) |
| Зневоднення: випарювання, випарювання з подальшим сушінням, сушіння | Концентрати (кормо- вий концентрат лізи- ну, кормові антибіо- тики та інші) |
| Ліофшзація: заморожування розчину або суспензії клітин і подальша сублімація у ва- куумі | Закваски, вакцини, гормони та інші |
| Виморожування: перехід води в кристалічний стан — лід, який потім відділяють механіч- ним шляхом (фільтрація, центрифугування) | Ферменти |
| Осадження у вигляді нерозчинних солей шляхом додавання хімічного осадника в екві- молярних кількостях | Лимонна, молочна кислоти |
| Осадження: зміна розчинності речовини (на- приклад, білка) шляхом додавання електро- літів, органічних розчинників, специфічних флокулянтів тощо | Ферменти, білки |
| Кристалізація: після попередньої обробки культуральної рідини і випарювання при охолодженні здійснюють кристалізацію | Ітаконова, глутаміно- ва та інші кислоти |
| Сорбція: іонообмінна хроматографія, афінна хроматографія та інші | Амінокислоти, фер- менти, антибіотики та інші |
| Рідинна екстракція: додавання до розчину іншого екстрагента (розчинника), який по- глинає продукт з подальшим розділенням емульсії і виділенням цільової речовини | Антибіотики, вітаміни та інші речовини |
| Мікрофільтрація та ультрафільтрація: фільтрація розчину на мембранних фільтрах з певними розмірами пор (тобто фракціону- вання речовин за розмірами їх молекул) | Виділення мікробних клітин.  Ферменти, білки |
| Зворотний осмос | Концентрація розчи- нів низькомолекуляр- них речовин |
| Діаліз і електродіаліз | Ферменти, білки |

— 334 —

Органопрепарати. Промислова біотехнологія

ринок біотехнологічної продукції складає понад 200 мільярдів  
доларів. Як першочергове завдання перед біотехнологією сто-  
їть створення та освоєння виробництва лікарських препаратів:  
інтерферонів, інтерлейкінів, інсулінів високого ступеня чисто-  
ти, гормонів, антибіотиків, вакцин, іммобілізованих фермен-  
тів, моноклональних антитіл та інших засобів, що дозволяють  
здійснювати ранню діагностику й лікування серцево-судинних,  
злоякісних, метаболічних, інфекційних, вірусних та спадкових  
захворювань. Гостро необхідні фармацевтичні препарати у ви-  
гляді терапевтичних лікарських систем і біопродуктів, які не-  
можливо отримати синтетично.

Велике економічне й соціальне значення мають біотехно-  
логічні розробки сучасних вакцин, які передбачають створен-  
ня рекомбінантних вакцин, вакцин-антигенів (для профілак-  
тики грипу, герпесу, гепатитів та інших вірусних хвороб), по-  
лівалентної вакцини на основі об’єднання ділянок ДНК різних  
патогенів. Тому стає зрозумілим зростаюче значення біотехно-  
логії для медицини і фармацевтичної промисловості.

***ГЛАВА 10***

Емульсії та суспензії

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
   І КЛАСИФІКАЦІЯ ЕМУЛЬСІЙ

Нині фармацевтичним емульсіям приділяється все більше  
уваги, оскільки вони знайшли широке використання в медич-  
ній практиці. Крім перорального застосування, емульсійні си-  
стеми інтенсивно використовуються для місцевого застосуван-  
ня у формі мазей, лініментів, кремів, пінних аерозолів, а також  
парентерального введення для повноцінного годування хворих.  
Це стало можливим завдяки якісно новому рівню наукових  
досліджень і досягнень у сфері створення емульсійних систем,  
а також розширенню асортименту допоміжних речовин і вико-  
ристанню нового сучасного обладнання.

Емульсії являють собою гетерогенні дисперсні системи, шо  
складаються з дрібних крапель однієї рідини (дисперсної фази),  
рівномірно розподілених в іншій рідині (дисперсійному сере-  
довищі). Як правило, одна з рідин — вода, а інша — водонероз-  
чинна рідина, умовно названа олією. Залежно від того, яка  
з названих рідин утворює дисперсійне середовище, є два типи  
емульсій: дисперсія олії у воді, або емульсія першого роду, або  
пряма емульсія (о/в, 1-го роду), і дисперсія води в олії, або  
емульсія другого роду, або зворотна емульсія (в/о, 2-го роду).  
Емульсії 1-го роду водозмивні, 2-го роду — незмивні водою.  
Крім того, існують ще й множинні емульсії, в яких у краплях  
дисперсної фази диспергована рідина, яка є дисперсійним  
середовищем. Множинні емульсії бувають в/о/в і о/в/о. На  
рис. 10.1 зображено типи емульсій. Розмір частинок дисперс-  
ної фази в емульсіях коливається в межах 10-3— 10“5 см.

Залежно від вмісту дисперсної фази в системі розрізняють  
розведені емульсії, що містять до 0,1 % дисперсної фази, концен-  
тровані емульсії, що містять до 74 % дисперсної фази, і високо-  
концентровані емульсії з вмістом дисперсної фази понад 74 %.

У фармацевтичних і косметичних емульсіях олійна фаза  
найчастіше складається з рослинних олій (рицинової, кукуру-  
дзяної, маслинової, мигдальної, бавовняної та інших), або мі-

— 336 —

Суспензії та емульсії

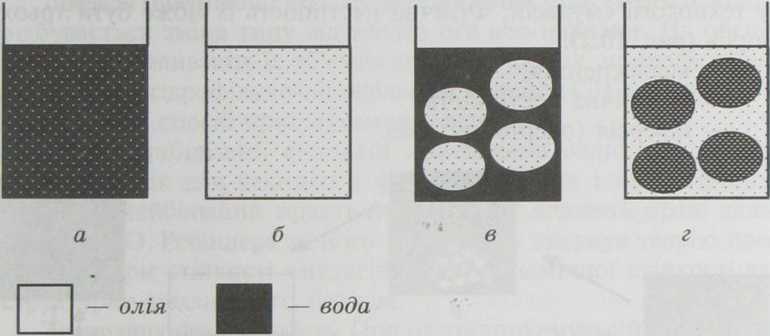


Рис. 10.1. Типи емульсій:

а — емульсія о/в; б — емульсія в/о; в — множинна емульсія в/о/в; г — множинна  
емульсія о/в/о

неральних масел (вазелінового, парфумерного, різних парафі-  
нів, вазелінів, силіконів), або тваринних жирів (саломасу, жиру  
свинячого тощо).

За існуючими вимогами емульсійні дисперсні системи по-  
винні мати певний термін придатності (зазвичай не менше  
2 роки), зберігати стабільність (не розшаровуватися, не під-  
даватися мікробіологічному обсіменінню), зберігати показни-  
ки якості та споживчі властивості протягом усього терміну збе-  
рігання.

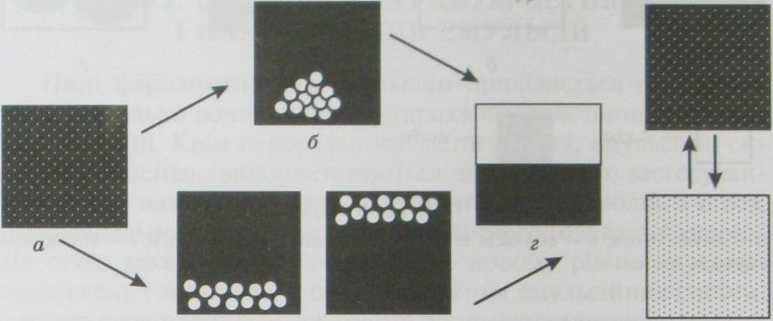
Стабільність емульсійних систем поділяється на фізичну,  
хімічну та мікробіологічну. Під хімічною стабільністю розуміють  
як стійкість самих ЛР, так і відсутність хімічних реакцій між  
компонентами емульсії. Для запобігання проявів хімічної не-  
стійкості до складу емульсій додають стабілізатори і антиокси-  
данти; розробляють технологічні прийоми, що виключають  
окиснення, гідроліз, омилення інгредієнтів; створюють спеці-  
альні умови їх зберігання. Емульсії містять воду, яка є середо-  
вищем для розвитку мікроорганізмів, тому в їхній склад вво-  
дять антимікробні консерванти і забезпечують мікробіологічну  
стабільність. Але слід зазначити, що використання консерван-  
тів не повинно заміняти всіх дій, направлених на забезпечення  
мікробної чистоти в процесі виробництва емульсій.

Для емульсій як високодисперсних гетерогенних систем  
характерна проблема фізичної стабільності, що є центральною

*ГЛАВА 10*

у технології емульсій. Фізична нестійкість їх може бути трьох  
видів (рис. 10.2):

* коалесценція;
* кінетична нестійкість;
* інверсія (обертання) фаз.



®1 в20

Рис. 10.2. Види нестійкості емульсій:

а — стабільна емульсія; б — флокуляція (хіипання); в — кінетична нестійкість (роз-  
шарування): в, — седиментація; в, — кремаж; г— коалесценція (руйнування); д —  
інверсія (обертання) фаз

Коалесценція. Емульсіям як дисперсним системам з розви-  
неною поверхнею розділення фаз, яка має надлишок вільної  
поверхневої енергії, властива термодинамічна або агрегативна  
нестійкість. Вона виявляється у вигляді коалесценції, коли  
виділяються окремі фази емульсії. При цьому виділяють дві  
стадії. У першій, шо називається флокуляцією, краплі диспер-  
сної фази утворюють агрегати, у другій — власне коалесценції,—  
агреговані краплі з’єднуються в одну велику. Фізичного вияв-  
лення агрегатної нестійкості емульсій можна уникнути стабілі-  
зацією систем за допомогою ПАР різної природи і концентра-  
ції. ПАР, локалізуючись на поверхні розділення фаз, змен-  
шують поверхневий натяг, тим самим знижують надмірну по-  
верхневу енергію і стабілізують емульсійну систему.

Кінетична (седиментаційна) нестійкість. З’являється внаслі-  
док осадження (седиментації) або спливання (кремажа) части-  
нок дисперсної фази під дією сили тяжіння згідно із законом  
Стокса.

— 338 —

Суспензії та емульсії

Інверсія (обертання) фаз. Це нестабільний стан емульсії, коли  
відбувається зміна типу від в/о до о/в або навпаки. На обер-  
тання фаз впливають їх об’ємне співвідношення, природа, кон-  
центрація і гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) емульгато-  
рів, а також спосіб приготування емульсії.

Теорії стабілізації емульсій присвячена велика кількість  
праць. Однак для технології фармацевтичних і косметичних  
емульсій найбільший практичний інтерес являють праці ака-  
деміка П. О. Ребіндера та його школи. Він висунув теорію про  
два фактори стійкості емульсій: термодинамічної стійкості та  
структурно-механічного бар’єра.

Термодинамічна стійкість. При одержанні емульсій, тобто при  
диспергуванні дисперсної фази різко зростає поверхня розді-  
лення фаз і значення вільної міжфазної енергії, що збільшує  
агрегативну нестійкість емульсії. Однак, з іншого боку, з під-  
вищенням ступеня дисперсності зростає ентропія системи. Згід-  
но з другим законом термодинаміки процеси, при яких ентро-  
пія системи зростає, можуть проходити спонтанно.

Існує деяке граничне значення міжфазного натягу, позна-  
чене символом ом, нижче якого зростання міжфазної енергії,  
яке відбувається при диспергуванні крапель, повністю компен-  
сується підвищенням ентропії системи. Такі емульсії термоди-  
намічно стійкі, емульгування в них відбувається спонтанно, без  
зовнішніх механічних сил за рахунок теплового руху молекул.  
При кімнатній температурі ом приблизно дорівнює 10 4Дж/м2.  
Відповідно до цього всі дисперсні системи були розподілені на  
дві групи: ліофільні, для яких міжфазний натяг о менше ом і які  
стабілізуються за рахунок термодинамічної стійкості, і ліофобні.  
для яких а значно більше ам і які можна стабілізувати за рахунок  
структурно-механічного бар’єра.

Структурно-механічний бар’єр. Ліофобні емульсії агрегатив-  
но нестійкі, а їхню стабільність слід розуміти як час існування.  
Нестійкість систем зростає зі зменшенням розміру частинок  
дисперсної фази і зі збільшенням ЇХНЬОЇ КІЛЬКОСТІ В ОДИНИЦІ  
об’єму. Ліофобні емульсії для достатньої агрегативної стііікості  
вимагають додаткового стабілізувального фактора. Значної ста-  
білізації, шо запобігає флокуляції, коалесценції і кінетичній  
нестійкості, можна досягти, якщо в об’ємі дисперсійного сере-  
довища і на межі розділення фаз виникне структурно-механіч-  
ний бар’єр, який характеризується високими значеннями струк-

— 339 —

*ГЛАВА 10*

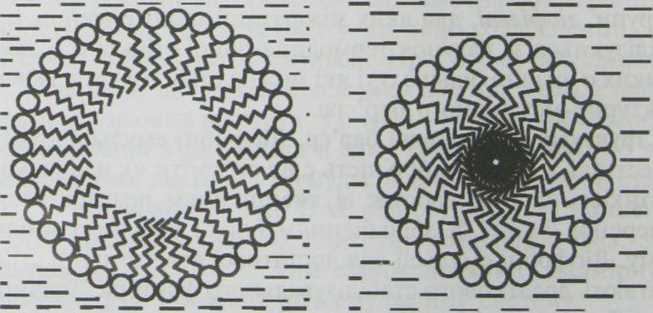
гурної в’язкості. Практично створити такий бар’єр можна за  
рахунок використання ВМС, які сильно підвищують в’язкість  
дисперсійного середовища, наприклад різних похідних целю-  
лози, натрій альгінату, а також за допомогою введення ПАР.  
Допоміжні речовини, шо підвищують фізичну стабільність на-  
зиваються емульгаторами.

ПАР накопичуються на міжфазній поверхні і зменшують  
поверхневий натяг до того, поки поверхня не буде повністю  
покрита адсорбційним шаром ПАР. Концентрація ПАР, після  
якої не відбувається подальшого зменшення поверхневого на-  
тягу, відома як критична концентрація міцелоутворення (ККМ).  
При перевищенні цього значення надлишок ПАР утворює мі-  
цели, що являють собою нову (колоїдну) фазу. Міцели вини-  
кають унаслідок зчеплення вандерваальсовими силами вугле-  
водневих ланцюгів, які утворюють неполярне ядро з гідрофіль-  
ною оболонкою з полярних груп (рис. 10.3).

Міцелярні агрегати з колоїдним розміром міцели від 4 до  
50 нм формуються з великої кількості молекул (до 200) і утво-

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | н |  | н |  | н |  | н |  | н |  | /о4 |
| / н | 1 | н | 1 | н | 1 | н | 1 | н | 1 | н\ | (// |
| І  1  о—  \ | с  1 |  | —о  /  о—  \ | | с  1 | ч | л |  | с  1 |  |  |
| V 1 | н | 1 | н | 1 | н | 1 | н | 1 | н | 1, | /\он |
| \ н |  | н |  | н |  | н |  | н |  | И/ |  |

а



б *в*

Рис. 10.3. Структура систем ПАР + вода:  
а — окремі молекули; б — сферичні міцели; в — циліндричні міцели

— 340 —

Суспензії та емульсії

рюють гелеподібну структуру в адсорбційному шарі. Висока  
структурна в’язкість таких утворень забезпечує структурно-ме-  
ханічний бар’єр, що перешкоджає зближенню частинок дис-  
персної фази і руйнуванню емульсійної системи.

При використанні одного типу емульгатора подібні стабілі-  
заційні структури утворюються при високих концентраціях ПАР  
(понад 30—50 %), що технологічно не раціонально. Високий  
стабілізаційний ефект спостерігається при використанні двох  
типів ПАР — гідрофільних о/в і гідрофобних в/о, що підвищує  
в’язкість системи на кілька порядків при досить невисокому  
вмісті суміші ПАР (до 10%).

Речовини високомолекулярної природи, маючи певні по-  
верхневі властивості (хоча значно менші порівняно з низько-  
молекулярними ПАР) адсорбуються на міжфазних поверхнях,  
створюючи просторову сітчасту систему з вираженими меха-  
нічними властивостями. Цей механізм фізичної стабілізації  
лежить в основі структурно-механічної стійкості дисперсних  
систем і відомий під назвою «колоїдний захист».

Седиментаційної нестійкості емульсій можна уникнути як  
зменшенням частинок (за допомогою технологічних операцій),  
так і збільшенням в’язкості дисперсного середовища. Розв’я-  
зати проблему фізичної стабілізації емульсій за допомогою під-  
вищення в’язкості дисперсійного середовища можна як з до-  
помогою ПАР (формування структурно-механічного бар’єра  
в об’ємі дисперсійного середовища), так і, як зазначалося вище,  
за допомогою загусників різної природи, які механічно пере-  
шкоджають мимовільної агрегації або осадженню частинок  
дисперсної фази.

1. КЛАСИФІКАЦІЯ  
   ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Речовини, здатні знижувати поверхневий натяг на межі роз-  
ділення фаз двох незмішуваних між собою рідин, називаються  
поверхнево-активними речовинами (ПАР). Загальна властивість  
усіх ПАР —їх здатність адсорбуватися на поверхні розділення  
фаз з утворенням моно- або полімолекулярних шарів орієнто-  
ваних молекул (іонів), що призводить до зміни молекулярної  
природи поверхні і зниження міжфазної поверхневої енергії.  
Зазвичай вони містять у своїй молекулі гідрофільні та гідро-

— 341 —

*ГЛАВА 10*

фобні групи, здатні певним чином орієнтуватися на межі роз-  
ділення фаз.

Гідрофільна частина молекули ПАР має електричний ди-  
польний момент і найбільш часто представлена такими група-  
ми, як карбоксильна —СОО , сульфатна —ОБО^, сульфонат-  
на —БО,, поліоксіетиленового ланцюга, а також іншими гру-  
пами, які мають у своєму складі найчастіше азот, рідше фосфор  
або сірку.

Ліпофільна (гідрофобна) частина молекули являє собою  
зазвичай вуглеводневий радикал, позбавлений помітного ди-  
польного моменту, шо обумовлює спорідненість молекули до  
неполярних або малополярних середовищ. Він може мати  
як ациклічну будову, так і карбоциклічну (переважно похідні  
бензену і нафталену).

Між гідрофільною і гідрофобною частинами молекули по-  
верхнево-активної речовини має бути певне співставлення, так  
званий гідрофільно-ліпофільним баланс (ГЛБ).

Зниження поверхневого натягу в розчинах ПАР супрово-  
джується зростанням їх концентрації в поверхневому шарі роз-  
чину і призводить до різкої зміни природи поверхневого розді-  
лення. Молекули багатьох ПАР мають асиметричну будову, тому  
положення таких молекул у поверхневому шарі енергетично  
найбільш вигідне за умови занурення полярних груп у воду,  
у вуглеводневих ланцюгах — у повітря або неполярних фазу.  
При малій концентрації адсорбованих молекул у поверхневому  
шарі тепловий рух порушує їхню орієнтацію, і молекули перева-  
жно лежать у поверхневому шарі; при збільшенні концентрації  
посилюється взаємодія вуглеводневих ланцюгів між собою, що  
сприяє вертикальній орієнтації молекул, і при насиченні адсорб-  
ційного шару виникає можливість утворювати молекулярний  
частокіл з вертикально розташованими молекулами. При соль-  
ватації одночасно полярною і неполярною фазами молекули ПАР  
утворюють адсорбційно-сольватний шар, який має певну меха-  
нічну силу. Це дозволяє використовувати ПАР для утворення  
більш стійких дисперсних систем у виготовленні різних форм:  
емульсій, суспензій, мазей, кремів, паст і т. д.

При виборі емульгаторів для стабілізації емульсійних сис-  
тем необхідно враховувати механізм їх стабілізаційної дії, ток-  
сичність, величину рН, хімічну сумісність з іншими компонен-  
тами емульсії тощо. Для стабілізації в емульсійних препаратах  
використовуються від 0,1 до 25 % емульгаторів.

— 342 —

Суспензії та емульсії

За здатністю стабілізувати емульсію в/о або  
о/в усі емульгатори можна поділити на емульгатори 1-го роду  
(о/в) і емульгатори 2-го роду (в/о). Як правило, усі емульгато-  
ри представлені поверхнево-активними речовинами.

За хімічною природою ПАР поділяються на два кла-  
си: іоногенні і неіоногенні відповідно до їхньої здатності дисоці-  
ювати або не дисоціювати у водному середовищі на іони. Іоно-  
генні ж ПАР, у свою чергу, розподіляються на катіоно- і аніоно-  
активні сполуки (залежно від того, що є носієм їхньої активності:  
довголанцюговий катіон чи аніон) і амфотерні (амфолітні), які  
виявляють як кислотні, так і лужні властивості залежно від рН  
середовища.

За способом отримання ПАР можуть бути синте-  
тичними, напівсинтетичними і природними (рослинного і тва-  
ринного походження).

До аніоноактивних ПАР належать кислоти, їх солі (мила),  
синтетичні сполуки, в яких алкільний (СІ0Н8) або арильний  
радикали з’єднані з різними полярними групами: БО/, №+ (ал-  
кілсульфонати ЯБС^а; алкіларилсульфонати КС6Н5503№)  
або ОБС^а\* (алкілсульфати ЯБО^а). Окремі представники  
цієї групи відрізняються величиною алкільних радикалів, сту-  
пенем їх розгалуженості, положенням полярної групи а моле-  
кулі. Різноманітність властивостей різних аніоноактивних ПАР  
пояснюється просторовою будовою гідрофобної частини і на-  
явністю проміжних функціональних груп. Катіон в аніоно-  
активних ПАР може бути не лише воднем або металом, а й ор-  
ганічним лугом. Часто для цих цілей застосовують ді- і три-  
етаноламін.

Аніоноактивні ПАР можна розділити на шість основних груп:

1. похідні карбонових кислот — мила;
2. первинні і вторинні алкілсульфати, алкілфенілетилсуль-  
   фати, алкілциклогенсилсульфати і т. д;
3. алкіл- і алкіларилсульфонати, сульфонати естерів моно-  
   і дикарбонових кислот, олефінсульфонати.
4. сульфоетоксилати спиртів, карбоксиетоксилати спиртів,  
   сульфоетоксплати карбонових кислот, сульфоетоксилати алкіл-  
   фенілетилових спиртів, диметалеві соли сульфобурштинової ки-  
   слоти, солі сульфатів ненасичених кислот.
5. азотовмісні ПАР характеризуються тим, що атом водню  
   при азоті в амідній групі має нейтральну реакцію. До них налс-

**— 343 —**

*ГЛАВА 10*

жать: амідосульфонати, аміди сульфокарбонових кислот, амі-  
досульфати, амідокарбоксилати, речовини з карбоксильною і

сул ьфо групою.

1. сполуки з іншими гідрофобними і гідрофільними гру-  
   пами: солі перфторованих карбонових кислот, перфторованих  
   сульфоаиетатів, моно- і діалкілфосфатів і фосфонатів.

До катіоноактивних ПАР належать солі довголаннюгових  
аліфатичних первинних, вторинних і третинних амінів, четвер-  
тинні амонієві сполуки та солі алкілпіридінію, в яких можуть  
бути використані іони СГ, Вг , СН3СОСГ та інші аніони.  
У катіоноактивних ПАР поверхнево-активні властивості обу-  
мовлені властивостями катіонів.

Азотовмісні катіоноактивні ПАР поділяють на шість основ-  
них груп:

1. солі амінів;
2. моно- і бісчетвертинні амонієві сполуки з алкільними  
   ланцюгами аліфатичної структури;
3. моно- і бісчетвертинні амонієві сполуки зі змішаними  
   алкільними ланцюгами аліфатичної та ароматичної структур;
4. четвертинні амонієві сполуки з різними функціональни-  
   ми групами в гідрофобному ланцюзі;
5. моно- і бісчетвертинні амонієві сполуки з атомом Азоту  
   в гетероциклічному кільці. Ця група сполук об’єднує сотні ка-  
   тіоноактивних ПАР, шо мають промислове значення;
6. полімерні катіоноактивні ПАР. Найбільшого поширен-  
   ня набув полівінілпіридиній галогенід.

Катіоноактивні ПАР за обсягом виробництва значно по-  
ступаються аніоноактивним і неіоногенним, але низка власти-  
вих їм специфічних цінних властивостей обумовлює їх ефек-  
тивне застосування в багатьох галузях промисловості, у тому  
числі і в технології фармацевтичних препаратів. Асортимент  
катіоноактивних ПАР, які відрізняються будовою і довжиною  
вуглеводневого ланцюга, що випускаються іноземними фірма-  
ми, дуже великий. Особливо перспективна в технології група  
четвертинних амонієвих сполук, бо ці речовини поєднують  
у собі поверхнево-активні та бактерицидні властивості. Але не-  
обхідно пам'ятати про те, що ця група ПАР найбільш токсич-  
на, подразнює шкіру та слизові оболонки.

Амфолітні ПАР (АмПАР) містять дві функціональні групи,  
одна з яких має кислий, друга —лужний характер, наприклад

— 344 —

Суспензії та емульсії

карбоксильну та амінну групи. Залежно від рН водного розчи-  
ну амфолітні сполуки мають аніоноактивні або катіоноактивні  
властивості, їх використовують в розчинах з рН = 4,0—9,0.

За хімічною будовою і деякою подібністю в поведін-  
ці АмПАР можна розподілити на п’ять основних груп.

1. Алкіламінокарбонові кислоти (ААКК).
2. Алкілбетаїни (АБ) — це найцікавіший розділ цвітер-іон-  
   них ПАР.
3. Похідні алкілімідозолінів. За структурою і методами син-  
   тезу їх можна поділити на два основні класи — небетаїнові  
   і бетаїнові, кожний з яких включає сполуки карбоксилатного,  
   сульфо- або сульфоестерного характеру.
4. Алкіламіноалкансульфонати і алкіламіноалкансульфати  
   (АААС).
5. Полімерні амфолітні ПАР (ПАмПАР), які поділяють на  
   такі групи:
6. природні, до яких належать білки, протеїни, нуклеї-  
   нові кислоти тощо;
7. модифіковані природні;
8. синтетичні, у молекулах яких поєднуються структурні  
   ознаки всіх наведених вище класів АмПАР.

Основні переваги амфолітних ПАР перед традиційними:  
задовільні споживчі властивості (низька токсичність, слабка  
подразнювальна дія на шкіру), високі антистатичні властивос-  
ті, слабка бактерицидна дія. Вони добре поєднуються в складі  
майже з усіма відомими ПАР. Хімічна будова АмПАР передба-  
чає наявність в їхній структурі багатьох різнохарактерних функ-  
ціональних груп і можливість побудови їх у різних комбінаці-  
ях, що позначається на хімічних і колоїдно-хімічних властиво-  
стях. Тому при появі нових напрямів у застосуванні ПАР  
і дослідженні можливостей отримання препаратів із заданими  
властивостями АмПАР є найбільш перспективними.

Неіоногенні ПАР (НПАР) за асортиментом і обсягами спо-  
живання значно перевершують ПАР інших класів. Це пов'я-  
зано з їх найменшою токсичністю у порівнянні з іншими  
ПАР. До них відносяться оксіетильовані спирти, довголан-  
цюгові жирні кислоти, алкілфеноли, аміни та аміди, алкіл-  
сульфати, естери поліолів (гліцерину, сорбіту, пентаеритриту)  
та жирних кислот, естери ді- і триетиленгліколю та жирних  
кислот і т. д.

**— 345 —**

*ГЛАВА 10*

Особливу групу серед неіоногенних ПАР складають захи-  
щені колоїди, які мають сильну стабілізаційну здатність. До  
них належать похідні целюлози, сапоніни, лігносульфонові  
кислоти, солі альгінової кислоти та ін. Між складом і колоїд-  
но-хімічними властивостями ПАР існує певна залежність. Так,  
найбільш виражений змочувальний ефект мають ПАР з роз-  
галуженою структурою і з Я=СІ0—С|2, а стабілізаційну здат-  
ність — більш високі гомологи з прямолінійними ланцюгами.

У виробництві фармацевтичних і косметичних препаратів  
застосовуються оліє- і водорозчинні неіоногенні ПАР. До не-  
іоногенних НПАР порівняно з ПАР інших класів слід віднес-  
ти: можливість широкої зміни ГЛБ; стійкість до дії електролі-  
тів, солей; сумісність з ПАР усіх класів; низька піноутворю-  
вальна здатність і висока поверхнева активність; мінімальна  
токсичність.

До цієї ж групи належать і високомолекулярні сполуки  
(ВМС), які крім емульгувальної здатності мають низку інших  
позитивних якостей (плівкоутворювальних, структуроутворю-  
вальних тощо).

Неіоногенні ПАР можна розподілити на одинадцять груп,  
шо розрізняються будовою гідрофобної частини молекули.

1. Спирти — насичені і ненасичені, первинні, вторинні,  
   циклічні.
2. Карбонові кислоти.
3. Алкілфеноли і алкілнафтони.
4. Аміни, аміди, імідазоліни.
5. Меркаптани і сульфаміди.
6. Полімери, етиленгліколі й пропіленгліколі (плюронік,  
   тетранік).
7. Алкілацетиленгліколі.
8. Естери фосфорної кислоти.
9. Естери пентаеритриту.
10. Продукти конденсації глікозидів з жирними спиртами,  
    карбоновими кислотами і етиленоксидом. До цього класу  
    можна віднести групу твінів — продуктів приєднання етилен-  
    оксиду до моноестерів сорбітану та жирної кислоти.
11. Кремнійорганічні неіоногенні ПАР.

Усі групи ПАР відіграють важливу роль у диспергуванні  
і розчиненні, піноутворенні, виявленні, наприклад, бакте-  
рицидного ефекту, у його посиленні або інгібуванні іншими

— 346 —

Суспензії та емульсії

речовинами. Крім того, взаємодіючи зі шкірою і слизовими  
оболонками, ПАР суттєво впливають на їхній стан і виявлення  
лікувального ефекту фармацевтичних і косметичних засобів.  
Тому, щоб розуміти і передбачити їх дію, важливо знати основ-  
ні залежності між структурою і властивостями розчинів ПАР,  
уявляти напрям зміни властивостей у складних багатокомпо-  
нентних сумішах (креми, емульсії, піни).

У дисперсних системах з водним середовищем ефективність  
дії ПАР багато в чому залежить від їх поверхневого натягу,  
гідрофільно-ліпофільного балансу, критичної концентрації  
міцелоутворення, здатності утворювати структуровані адсорб-  
ційні шари.

1. ГІДРОФІЛЬНО-ЛІПОФІЛЬНИЙ БАЛАНС  
   ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Велика кількість ПАР і багатоаспектне їх використання  
у різних цілях змусило шукати для них раціональну класифіка-  
цію, яка дозволяла б експериментатору керуватися нею у ви-  
борі таких речовин і уникати повторення виконаних раніше  
робіт. Таку класифікацію, шо грунтується на гідрофільно-ліпо-  
фільному балансі, запропонував Гріффін. В основу своєї сис-  
теми він поклав лінійну шкалу чисел, що характеризують вла-  
стивості ПАР. Відповідно до цієї шкали кожній речовині при-  
писується певне число. Передбачається, шо для суміші ПАР  
число ГЛБ дорівнює їх середньоарифметичному значенню.

Система ГЛБ дозволяє кількісно оцінити і виразити у ви-  
гляді умовних групових чисел ступінь взаємодії з водою окре-  
мих груп, з яких складається молекула ПАР. Групові числа гід-  
рофільних груп додатні, а ліпофільних — від’ємні. Значення ГЛБ  
ПАР розташовуються в межах від 1 до 40. Чим більше баланс  
змішений у бік гідрофільності, тим вище число ГЛБ. Для не-  
іоногенних ПАР складено шкалу величин ГЛБ від 0 до 20, яка  
відповідає сфері їх застосування. Іоноактивні ПАР характери-  
зуються числами ГЛБ від 18 до 40, для неіоногенних, повністю  
ліпофільних речовин (наприклад, стеаринова кислота), ГЛБ  
дорівнює 0.

Треба зазначити, що речовини з однаковими значеннями  
ГЛБ не обов’язково повинні мати однакову розчинність у воді  
та олії. Такої суворої пропорційності немає. І все ж можна

— 347 —

*ГЛАВА 10*

зробити деяке уявлення про величину ГЛБ емульгатора з його

поведінки у воді (табл. 10.1).

Система ГЛБ певною мірою формальна, оскільки виходить  
зі стехіометричного складу сполуки і не враховує геометрич-  
них особливостей будови молекул, наприклад ізомерії. Вона  
дозволяє визначити сфери застосування ПАР, не характеризу-  
ючи досить повно її ефективність. І все ж система чисел ГЛБ  
дає змогу систематизувати дуже заплутані і часом суперечливі  
дані за властивостями різних ПАР та їхніх сумішей і сприяє  
ефективній організації пошуку оптимальних рецептур фарма-  
цевтичних і косметичних препаратів.

Таблиця 10.1

Значення чисел ГЛБ і застосування неіоногенних ПАР

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Розчинність у воді | Число ГЛБ | Застосування |
| Не диспергується | 0-3 | Піногасники |
| Диспергується погано | 3-6 | Емульгатори в/о |
| — « — | 6-9 | Змочувані |
| Каламутна дисперсія | 9-13 | Емульгатори о/в |
| Напів- або прозорий розчин | 13-15 | Піноутворювачі |
| Прозорий розчин | 15-20 | Солюбілізатори |

Методи визначення ГЛБ можна розділити на розрахункові  
за формулами, які базуються на молекулярній структурі ПАР,  
і експериментальні, що побудовані на вимірюванні будь-яких  
властивостей або параметрів ПАР, пов’язаних з їх ГЛБ.

Розрахункові методи визначення. Метод Гріффіна. ГЛБ 20  
притаманне неіоногенним, повністю гідрофільним речовинам,  
таким, як оксіетильовані похідні. ПАР різного ступеня оксі-  
етилювання мають проміжні значення ГЛБ, які можна розраху-  
вати, якщо відомий вміст оксіетиленового ланцюга в молекулі:

Е

ГЛ Б = — , (10.1)

де Е— масовий вміст гідрофільної частини в молекулі ПАР, %.

Таким чином, для оксіетильованих неіоногенних ПАР ве-  
личина ГЛБ показує 1/5 масового відсоткового вмісту гідро-

— 348 —

Суспензії та емульсії

фільної частини в молекулі. Коли ПАР має ГЛБ 5, 10, 15, це  
означає, шо молекулярна маса гідрофільної частини дорівнює  
відповідно 25, 50 і 75 % від загальної молекулярної маси ПАР.  
Таким чином, ГЛБ 10 представляє ПАР, в якій гідрофільна  
і ліпофільна частини повністю врівноважені. Менші значення  
ГЛБ показують домінування ліпофільної групи, а великі — гід-  
рофільної.

Виведено кілька рівнянь для неіоногенних ПАР, які базу-  
ються на їх молекулярній структурі. Рівняння відображають  
Відсотковий масовий вміст гідрофільних і ліпофільних груп  
у молекулі ПАР і лише дешо видозмінюються від однієї хіміч-  
ної групи ПАР до іншої.

Для легкоомилюваних естерів жирних кислот і поліолів ГЛБ  
може бути розрахований за формулою

ГЛБ = 20

(

40

Ка

(10.2)

де 40 — число омилення етерів; — кислотне число жирної  
кислоти.

Для важкоомилюваних естерів, наприклад оксіетильованих  
похідних, запропонована інша формула розрахунку:

ГЛБ

Е+ Р  
5

(Ю.З)

де Е— масовий вміст поліетиленоксидного залишку (ПЕЗ) ча-  
стини, %; Р— масовий вміст гідрофільної частини, що припа-  
дає на багатоатомний спирт (гліцерин, сорбіт і т. ін.), %.

У разі естерів, гідрофільна частина яких складається лише  
з одного поліетиленоксидного залишку, наприклад оксіетильо-  
ваних кислот і одноатомних жирних спиртів, формула набуває  
вигляду

ГЛБ

М. м. гідрофільної частини х 100  
5 М. м. ПАР

Е  
5 '

(10.4)

Для неіоногенних ПАР, конденсованих з пропіленоксидом,  
а також тих, що містять атоми азоту або сірки, ці формули не  
застосовують. ГЛБ зазначених ПАР представляє окремі випад-  
ки, не пов’язані з їх масовим складом. Тут треба застосовувати  
експериментальні методи визначення. Крім того, ГЛБ іоно-  
генних ПАР також не відповідає масовій основі. Ці ПАР най-

— 349 —

*ГЛАВА 10*

частіше мають гідрофільну групу з дуже маленькою молекуляр-  
ною масою і високі значення ГЛБ. їхня гідрофільність дуже  
велика за рахунок дисоціації молекул на іони.

Метод Мора — Белла. Ці автори вводять нове поняття «гід-  
рофільно-ліпофільні числа» (ГЛЧ). На їхню думку, молекули  
оксіетильованих ПАР добре збалансовані, коли гідрофільна  
частина, виражена в одиницях етиленоксиду, відповідає при-  
близно 2/3 ліпофільної частини, вираженої у вуглецевих оди-  
ницях. Звідси ГЛЧ визначається за формулою

г п,, кількість одиниць етиленоксиду X 100

ГЛЧ = — : — - —і - (105)

кількість вуглецевих одиниць ліпофільної частини ■ ' 7

Величини ГЛЧ поверхнево-активних речовин розташовані  
від 20 для дуже ліпофільних сполук до 150 для дуже гідрофіль-  
них ПАР (табл. 10.2).

Таблиця 10.2

Класифікація ПАР, побудована на ГЛЧ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характеристика ПАР | ГЛЧ | Сфера застосування |
| Дуже ліпофільні | 20 | Емульгатори о/в |
| Середньоліпофільні | 40 | Емульгатори в/о |
| Молекулярно-врівноважені | 65 | Змочувані і диспергатори |
| Середньогідрофільні | 125 | Емульгатори о/в |
| Дуже гідрофільні | 150 і вище | Солюбілізатори |

Вада цього методу в тому, що він застосовується лише для  
оксіетильованих продуктів. ГЛЧ ПАР сильно відрізняються від  
їх ГЛБ, однак між ними є експонентна залежність.

Метод Девіса. Різним функціональним групам і сполучен-  
ням атомів, що входять до молекули ПАР, автор приписує пе-  
вні гідрофільні коефіцієнти, які називає «груповими числами».  
Вони додатні для гідрофільних груп та від’ємні для ліпофіль-  
них. Для ряду функціональних груп величини гідрофільних  
коефіцієнтів залежать від місця, яке вони займають у молекулі  
ПАР. У груп, які несуть заряд, групове число залежить від по-  
тенціалу диспергованих частинок і їхньої частки поверхні, укри-  
тої адсорбованими молекул емульгатора. Тому ГЛЧ іоногенних  
ПАР не є сталим і його неможливо підрахувати.

**— 350 —**

Суспензії та емульсії

ГЛБ ПАР розраховується за формулою

ГЛБ = 7 + £

[ групове число  
[гідрофільної частини

+

І и

групове ЧИСЛО

ліпофільної частини

).

(10.6)

За методом Девіса, ГЛБ є лінійною функцією суми групо-  
вих чисел оксіетильних ланок у молекулі ПАР. Для ПАР з не-  
великим ступенем оксіетилювання значення ГЛБ, розраховані  
за методами Гріффіна і Девіса, досить близькі між собою. Для  
ПАР з високим вмістом оксіетильованої частини величини ГЛБ,  
розраховані за Девісом, будуть значно меншими.

Підбивання підсумку внесків усіх груп ведеться з урахуван-  
ням знака групового числа. Він додатній для гідрофільних груп  
і від’ємний для ліпофільних та деяких складних груп. За даними  
Девіса, розрахункові та експериментальні значення ГЛБ збіга-  
ються задовільно.

Описаний спосіб розрахунку ГЛБ за груповими числами  
має цілу низку недоліків. Він не враховує полярність різних  
молекул ПАР, яка сприяє збільшенню гідрофільності сполук.  
Метод Девіса можна застосовувати лише в тому разі, коли мо-  
лекулярна структура ПАР добре відома.

Гріффін припустив, шо тип емульсії і, отже, поняття ГЛБ  
можна пояснити через відносні швидкості коалесценції емуль-  
сії о/в та в/о і розподілення емульгатора між олійною та вод-  
ною фазами. Теорія Девіса досить логічно пояснює систему  
ГЛБ, проте в її основу покладено припущення, що при дис-  
пергуванні двох рідин утворюється множинна емульсія і збе-  
рігаються лише краплі більш стійкої емульсії. Це припущення  
не підтверджується при диспергуванні багатьох систем.

Метод Римлінгера. Цей автор, як і Девіс, уводить різні гру-  
пові числа або гідрофільні коефіцієнти. Вони були визначені,  
з одного боку, на підставі результатів Гріффіна, а з іншого —  
за етанольним показником ПАР. Етанольним показником вва-  
жалася кількість етанолу, необхідна, щоб зробити ізотропною  
емульсію, утворену толуеном, водою і ПАР.

Гідрофільні коефіцієнти додатні для гідрофільних груп та  
від’ємні для ліпофільних. Для однієї й тієї ж групи їхня вели-  
чина може бути різною і залежати, наприклад, від її локалізації  
в молекулі. Для ПАР цієї структури величина ГДБ розрахову-  
ється за формулою

**— 351 —**

ГЛАВА 10

ГЛ Б = 10+ X

< групове число  
І гідрофільної частини

групове число

ліпофільної частини

(10.7)

ГЛБ в системі Римлінгера є лінійною функцією числа ла-  
нок етиленоксиду в молекулі ПАР. Цифри ГЛБ, розраховані за  
методом Девіса, у ряді випадків значно нижчі, ніж за методом  
Римлінгера. Це пояснюється різними груповими числами  
оксіетильних груп у цих системах.

Експериментальні методи визначення. Вони розподілені за  
такими групами:

1. методи, побудовані на розчинності ПАР: за розчинністю  
   ПАР у воді, за водним титруванням, за визначенням теплоти  
   розчинення ПАР;
2. хроматографічні методи: хроматографія на папері, газо-  
   і рідинна хроматографія (за коефіцієнтами розподілу, за індек-  
   сами полярності ПАР);
3. методи, що грунтуються на визначенні деяких поверхне-  
   во-активних і колоїдно-міцелярних властивостей ПАР: за кое-  
   фіцієнтами міжфазного натягу, за коефіцієнтами розтікання,  
   за критичною концентрацією міцелоутворення;
4. за температурою покаламутніння розчинів ПАР;
5. тестами емульгування та інверсії фаз емульсій;
6. діелектричною константою;
7. спектрами ЯМР;
8. інші методи: титрометричний метод, побудований на мі-  
   грації індикатора, мультирегресійний метод та ін.

Система чисел ГЛБ дає можливість оцінити сферу застосу-  
вання ПАР і можливі її властивості, дозволяє систематизувати  
досить плутані дані про емульгувальні властивості різних ПАР  
та їхніх сумішей і сприяє ефективній організації пошуку опти-  
мальних емульгувальних складів. При цьому сумарний ГЛБ  
суміші ПАР можна розрахувати за формулою

ГЛБ

суміш ПАР

(ДГ, ГЛБ, + Х2 ГЛБ-,)

їоо

(10.8)

де X, і Х2 — вміст першого і другого ПАР у суміші, %; ГЛБ,  
і ГЛ Б2 — гідрофільно-ліпофільний баланс першого і другого  
емульгатора.

Величина ГЛБ характеризує не лише поверхнево-активну  
речовину, а й «потрібне» значення ГЛБ для олійної фази,

**— 352 —**

Суспензії та емульсії

фактично те значення ГЛБ емульгатора, який утворює макси-  
мально стійку емульсію з цією фазою. Це значення найчастіше  
визначають за адитивною схемою і допомогою двох ПАР, зна-  
чення ГЛБ яких відомі і забезпечують найвищу стабільність  
емульсійної системи. Для кожної олійної фази характерне  
певне значення числа ГЛБ. При цьому значенні утворюється  
найбільш стабільна емульсія, але через те що типів емульсій  
два (в/о, о/в), то таких значень ГЛБ теж має бути два.

Знаючи величини ГЛБ окремих компонентів емульсії, мо-  
жна розрахувати загальне значення ГЛБ для цієї системи. Ве-  
личина ГЛБ, отримана в результаті розрахунків, показує, що  
для емульгування означеної системи потрібний емульгатор (або  
суміш емульгаторів) з такою ж величиною ГЛБ.

Раціональне поєднання ПАР з переважанням гідрофільних  
і гідрофобних властивостей покладено в основу створення так  
званих емульгувальних сумішей, стабілізаційний ефект яких щодо  
гетерогенних систем перевищує емульгувальну здатність ПАР  
одного виду. Це пов’язано, насамперед, з тим, що поєднання  
ПАР різних типів дає можливість отримувати сумарне значення  
ГЛБ суміші ПАР, близьке до значення критичного ГЛБ олійної  
фази емульсії, що, у свою чергу, підвищує товщину адсорбцій-  
ного шару і відповідно підвищує стійкість емульсій.

На відміну від мазей, густих і власне кремів, рідкі емульсії  
характеризуються більшою чутливістю в плані фізичної ста-  
більності, яка може бути забезпечена створенням в об’ємі  
дисперсійного водного середовища сіток, що формують кон-  
систенцію гелієвих структур. Тривимірна просторова сітка, що  
сприяє стабілізації диспергованої олійної фази в об’ємі водно-  
го середовища, забезпечується за допомогою введення полі-  
морфних водорозчинних сполук і стабілізується ПАР.

У практиці приготування емульсій використання системи  
ГЛБ виявляється досить плідним, оскільки забезпечується ар-  
гументований вибір індивідуального емульгатора або суміші  
емульгаторів і стабілізатора.

Крім системи Гріффіна, існує інша система ГЛБ, запропо-  
нована Грінвалдом, Брауном та Фінеманом і названа ними вод-  
ними індексами. Суть цієї системи зводиться до того, що низка  
ПАР розчиняється в суміші гідрофільного і ліпофільного  
розчинників, розчини титруються водою до настання густої ка-  
ламутності. Чим гідрофільніша ПАР, тим більший її водний  
індекс.

ГЛАВА 10

1. ТЕХНОЛОГІЯ ЕМУЛЬСІЙ  
   НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

Технологічний процес одержання ЛЗ у вигляді емульсій  
складається з *підготовки* лікарських і допоміжних речовин, при-  
*готування і гомогенізації* емульсії, фасування, пакування і марку-  
*вання готової продукції.*

Найбільш складною стадією є приготування емульсії, на  
стабільність і якість якої дуже впливає спосіб її приготування,  
особливо порядок змішування фаз. Є кілька методів змішуван-  
ня олійної і водної фаз.

Метод /. Додавання внутрішньої фази до зовнішньої. Най-  
більш задовільний метод приготування емульсій полягає у по-  
ступовому додаванні внутрішньої фази до зовнішньої. Якщо  
зовнішня фаза вода, а внутрішня — олія, то водорозчинні ре-  
човини розчиняють у воді, а олієрозчинні — в олії, і олійний  
розчин малими порціями при сильному перемішуванні влива-  
ють у водний розчин. Можна внутрішню фазу додавати не ма-  
лими порціями, а тонким безперервним струменем. В обох  
випадках зовнішня фаза буде весь час у надлишку, що забезпе-  
чує одержання бажаного типу емульсії.

Часто чинять інакше: у водну фазу вливають не всю необ-  
хідну за розрахунком воду, а половину або більшу частину.  
У цьому разі виходить емульсія з високою в’язкістю і при дис-  
пергуванні досягається більший ефект подрібнення. ПІСЛЯ ЦЬОГО  
додається залишкова кількість води для розведення емульсії до  
потрібної консистенції. Важливо простежити за тим, щоб усі  
олієрозчинні речовини та олійна фаза були дисперговані до  
однорідності всіх інгредієнтів. Якщо цього не буде досягнуто,  
то крім низької якості неоднорідної емульсії до неї важко буде  
щось додати. Із зовнішньою фазою в цьому сенсі зустрічається  
менше труднощів: до готової емульсії можна за необхідності  
додавати водорозчинні компоненти. Треба пам’ятати: якщо  
в емульсії вже розподілені сильні електроліти, поповнення но-  
вих порцій може викликати розшарування фаз, іноді часткове.  
Тому завжди бажано всі водорозчинні речовини розчинити  
у воді до утворення емульсії.

Емульсії типу в/о готують так: водорозчинні речовини роз-  
чиняють у воді, олієрозчинні в олії і додають поступово при  
перемішуванні водний розчин до олійної фази.

**— 354 —**

Суспензії та емульсії

Якщо процес емульгування треба вести при підвищеній  
температурі, а деякі інгредієнти термолабільні або леткі, то  
немає іншого виходу, крім розчинення цих речовин у невели-  
кій кількості води і додавання розчину до вже охолодженої  
емульсії.

Метод 2. Додавання зовнішнього фази до внутрішньої. Якщо  
для отримання емульсії о/в зовнішню водну фазу додавати до  
внутрішньої олійної, остання буде в надлишку, що, як уже за-  
значалося, сприяє утворенню емульсії в/о. З багатьма емульга-  
торами це дійсно має місце, але при подальшому збільшенні  
води відбудеться обертання фаз і утворюється емульсія о/в.

Вада цього методу в тому, що в деяких випадках обертання  
фаз може не настати, і все ж метод широко використовується  
у фармації і косметології для отримання емульсії о/в, особливо  
коли застосовуються такі сильні гідрофільні емульгатори, як  
аравійська камедь, трагакант, метилцелюлоза або альгінати. При  
змішуванні цих емульгаторів з олією вони добре диспергують-  
ся без набухання. При додаванні води утворюється однорідний  
водний слиз без пластівців, яка і є емульсією о/в. Цей спосіб  
під назвою «метод сухої камеді» рекомендується Британською  
фармакопеєю та Британським фармацевтичним кодексом для  
приготування емульсій з аравійською камеддю. Завдяки вели-  
кій гідрофільності камеді небезпеки обертання фаз немає,  
і для приготування малих кількостей емульсій це зручний і швид-  
кий метод. Треба тільки уникати найчастіших помилок: вели-  
кої тривалості перемішування камеді з олією і роботи у волого-  
му реакторі.

Цей же метод придатний для отримання емульсій типу в/о,  
але для цього потрібно диспергувати у воді сильно гідрофоб-  
ний емульгатор.

Метод 3. Змішування обох нагрітих фаз. Цей метод зазвичай  
застосовується для емульсій, шо містять віск або інші речови-  
ни, які потребують попереднього плавлення. Воски та олії сплав-  
ляють з емульгатором; якщо він олієрозчинний, то має бути  
перетворений у рідкий стан. Вода разом з розчиненими в ній  
інгредієнтами нагрівається на кілька градусів вище температу-  
ри олійної фази, обидві фази змішуються і диспергуються до  
повного охолодження. Несуттєве значення має те, водна фаза  
додається до олійної чи навпаки. На практиці зазвичай дода-  
ють теплий водний розчин до розплаву олій. При цьому методі

**355 —**

ГЛАВА 10

дуже суттєво, шоб температура обох фаз була приблизно одна-  
кова (шоб уникнути кристалізації воску або інших продуктів,  
яка починається при контактуванні з холодною водою). Через  
це водний розчин нагрівають трохи више температури фази.  
Отриману емульсію потрібно залишити для повільного охоло-  
дження, шоб уникнути утворення лускату. На цій стадії не слід  
проводити сильного диспергування, шоб запобігти аерації.

Метод 4. Поперемінне додавання обох фаз до емульгатора.  
За цим способом, якщо бажають отримати емульсію о/в, дода-  
ють певну кількість олії до розчину емульгатора, ретельно дис-  
пергують і додають рівну кількість води. Після одержання по-  
трібної консистенції продовжують поперемінне збільшення олії  
і води протягом трьох-чотирьох прийомів, поки утвориться  
якісна емульсія. Перевага цього методу в тому, шо при такому  
поперемінному додаванні окремих фаз утворюються дрібноди-  
сперсні емульсії, тому шо емульсія весь час залишається кон-  
центрованою, особливо підтримується висока концентрація  
емульгатора. Метод часто використовується, коли емульгато-  
ром служить мило, зокрема триетаноламінове, але ж він посту-  
пається вищеописаним методом.

Метод 5. Емульгування осадженням. При додаванні розчи-  
ну олії в спирті до великого об’єму води може утворитися емуль-  
сія, бо олія виділяється у вигляді дрібних крапель, які легко  
емульгуються у воді. Якщо у вихідному спиртовому розчині  
або у воді ще міститься емульгатор, це створює додаткові пере-  
ваги для стабілізації емульсії.

Цей спосіб емульгування знаходить застосування для спе-  
ціальних цілей, наприклад для екстемпорального розведення  
антисептиків і дезінфектантів. Емульгування осадженням та-  
кож використовується для одержання водних розчинів аромат-  
них вод. При виливанні розчину олії ефірної до великого об’є-  
му води олія розчиняється на великій поверхні, утворюючи  
емульсію, і не потребує стабілізації за допомогою емульгаторів.

Для отримання однорідних емульсій у промислових умовах  
часто використовують вакуумні турбоемульсифікатори серії  
“АХОМІХ” (фірми “Axomatic”, Італія), змішувачі-гомогеніза-  
тори фірм “OLSA”, “Pietro Pellegrini S.r.l” (Італія), “DGM  
PHARMA APPARATE” (Швейцарія), проточно-кавітаційний  
змішувач-гомогенізатор виробництва НВО «Техноенергохім-  
пром» (Україна) та ін.

**— 356 —**

Суспензії та емульсії

За необхідності стерилізувати емульсії при високій темпе-  
ратурі слід пам’ятати, що це небезпечно для її стабільності.  
Якщо необхідно приготувати стерильну емульсію, то найчасті-  
ше стерилізації піддають окремі компоненти складу, а потім  
у відповідних умовах (клас чистоти приміщення не нижче С,  
герметичне обладнання) змішують й емульгують фази, що утво-  
рюють емульсію.

1. ОЦІНКА ЯКОСТІ ЕМУЛЬСІЙ

Оцінку якості емульсій проводять на підставі вимог фарма-  
копеї за такими показниками: опис; дисперсійний аналіз; одно-  
рідність частинок дисперсної фази; стабільність; тип емульсії;  
консистенція; рН; вміст діючих речовин.

Стабільність — один з основних показників, який характе-  
ризує якість емульсійних систем. У них не повинна відділятися  
олійна чи водна фаза протягом гарантійного терміну зберіган-  
ня, а також при зміні температури навколишнього середовища  
в інтервалі від —10 до +40 °С. Для встановлення стабільності  
емульсій у вітчизняній промисловості застосовують два мето-  
ди. Перший полягає у визначенні колоїдної стабільності шля-  
хом центрифугування, другий — у визначенні термостабільно-  
сті при різних температурах.'

Визначення колоїдної стабільності емульсій методом центри-  
фугування. Емульсія вважається стійкою, якщо після цен-  
трифугування не спостерігається виділення олійної або вод-  
ної (розшарування і виділення осаду) фази. Якщо навіть в од-  
ній пробі спостерігають розшарування або виділення осаду,  
то повторюють випробування з новими порціями. Зразок вва-  
жається нестабільним, якщо при повторному аналізі буде  
відмічено розшарування його або виділення осаду хоча б в од-  
ній з проб.

Визначення термостабільності. При визначенні 5—6 пробі-  
рок наповнюють 6—10 мл досліджуваного зразка і поміщають  
їх у термостат з температурою 40—45 °С на 7 діб. Потім ці зра-  
зки переносять на 7 діб до холодильника з температурою 10—  
12 °С, після чого емульсію протягом 3 діб витримують при кім-  
натній температурі. Стабільність визначають візуально: якщо  
в жодній з пробірок не спостерігається розшарування, то емуль-  
сія вважається термостабільною.

ГЛАВА 10

Дисперсійний аналіз. При визначенні властивостей емуль-  
сійних систем дисперсність є основною характеристикою. Ди-  
сперсність емульсій вимірюється величиною діаметра части-  
нок дисперсної фази. Діаметр частинок (глобул) в емульсіях  
зазвичай становить 0,1 — 10 мкм. Завдання дисперсійного ана-  
лізу полягає в тому, щоб установити розміри частинок у цій  
емульсії та їх фракційний склад. Ступінь дисперсності емуль-  
сій служить важливим показником, бо визначає їх стабільність  
і консистенцію.

Зараз найбільше поширення знаходить мікроскопічний ме-  
тод. За допомогою окуляр-мікрометра мікроскопа встановлю-  
ють діаметр не менше 100 частинок і потім розраховують вміст  
кожної фракції в емульсіях. Для полегшення підрахунку дис-  
персну фазу забарвлюють водорозчинними барвниками (ме-  
тиловим блакитним або метиловим оранжевим). Цим методом  
можна визначити дисперсійний склад емульсійних кремів типу  
о/в. Для емульсійних систем типу в/о, що мають складну коло-  
їдну структуру, цей спосіб не застосовується.

Визначення ступеня дисперсності емульсій типу о/в. Для по-  
легшення процесу мікроскопії при дисперсійному аналізі зни-  
жують концентрацію дисперсної фази. Емульсії, що містять 15 %  
олійної фази, розводять водою очищеною у співвідношенні  
1:100, 20 % — у співвідношенні 1:200, 30 % — у співвідношен-  
ні 1:300 і так далі. До камери Горяєва з щільно притертим  
покривним склом піпеткою вводять досліджуваний зразок,  
помішають його під об’єктив мікроскопа і визначають розмір  
частинок.

Метод розведення та забарвлювання. Метод розведення та-  
кий: кілька крапель досліджуваного зразка емульсії вносять  
у воду. Якщо великі краплі швидко перетворюються в дрібні,  
які поширюються по поверхні води, або навколо крапель утво-  
рюється каламутний шар, то досліджувана система вважається  
емульсією першого типу.

Якщо емульсія прилипає до шпателя і важко або зовсім не  
поширюється у воді, утворюючи не змочувані глобули, то вона  
належить до системи другого типу. Цей метод не надійний:  
емульсії другого типу можуть частково розподілятися у воді,  
якщо містять ПАР, наприклад натрій лаурилсульфат. Поблизу  
критичної точки обертання фаз або в разі множинних емульсій  
такий метод не дає точного результату.

**— 358 —**

Суспензії та емульсії

Метод забарвлювання, широко застосовуваний на практиці,  
грунтується на тому, що крапля розчину малорозчинного барв-  
ника (наприклад, Судану III) обережно наноситься на поверх-  
ню досліджуваної емульсії. Якщо зовнішньою фазою емульсії  
слугує олія, то крапля розтікається по поверхні і відбувається  
досить швидке забарвлення фази. Відсутність розтікання та  
забарвлення вказує на те, що емульсія належить до систем пер-  
шого типу. Аналогічне забарвлювання проводять з водороз-  
чинним барвником (метиловий блакитний або метиленовий  
оранжевий).

Останнім часом перелічені методи визначення типу емуль-  
сії витісняються кондуктометричним методом, побудованим  
на різній електропровідності фаз. Олійна фаза має малу елект-  
ропровідність, у той час як вода — добрий провідник електри-  
ки. Тому емульсії типу в/о мають значно нижчу електропро-  
відність (10~9—10~10 См) на відміну від емульсій першого типу  
(10-3-10“4 См).

Визначення pH. Для визначення pH в емульсійних системах  
застосовують індикаторний і потенціометричний методи. Остан-  
ній дозволяє встановити pH з точністю до сотих часток. В емуль-  
сійних системах типу о/в pH встановлюють безпосередньо  
в досліджуваних зразках. В емульсіях типу в/о визначають pH  
водної витяжки. До 20 г досліджуваного зразка доливають 80 мл  
води очищеної і суміш при ретельному перемішуванні нагріва-  
ють до 80 °С, поки не наступить повне руйнування емульсії.  
В охолоджений до 25 °С водній витяжці pH вимірюють за ме-  
тодикою, наведеною вище.

Визначення консистенції. Крім основного призначення —  
сприятливо впливати на шкіру та проявляти лікувальний ефект,  
емульсійні системи мають легко на неї наноситися, швидко  
всмоктуватися, вільно видавлюватися з туб. Ці властивості ба-  
гато в чому залежать від консистенції — одного з найважливі-  
ших показників, що визначають їх споживчу характеристику.  
За даними дерматологів, від консистенції залежить швидкість  
проникнення в шкіру БАР.

Особливе значення має консистенція для емульсійних сис-  
тем типу в/о, які містять значну кількість структуроутворю-  
вальних речовин, а також для рідких емульсій. Дуже густі стру-  
ктури типу в/о важко видавлюються з туб, потребують значних  
зусиль при нанесенні на шкіру і викликають її розтягнення.

— 359 —

ГЛАВА 10

1. ХАРАКТЕРИСТИКА  
   ТА ВЛАСТИВОСТІ СУСПЕНЗІЙ

Суспензійні лікарські форми в дисперсологічній класифі-  
кації належать до вільнодисперсних систем з рідким диспер-  
сійним середовишем. У колоїдної хімії поняття дисперсності  
включає широкий діапазон розмірів частинок: від більших  
за молекулу до видимих неозброєним оком, тобто від 10~7 до  
І О-2 см. Системи з розміром частинок менше 10~7 см не нале-  
жать до колоїдних систем і утворюють істинні розчини. Висо-  
кодисперсні, або власне колоїдні системи включають частин-  
ки розміром від 10“7 до 10-4см (від 1 нм до 1 мкм). Узагалі  
високодисперсні системи називають золями (від лат. Боїшіо —  
розчин). Грубодисперсні системи мають назву суспензій і емуль-  
сій, залежно від характеру дисперсної фази — розмір їх части-  
нок більший 1 мкм.

Суспензії являють собою мікрогетерогенні дисперсні систе-  
ми з твердою дисперсною фазою і рідким дисперсійним сере-  
довищем. Межу розділення фаз у таких системах видно не-  
озброєним оком. Розміри частинок у суспензіях не перевищу-  
ють 100 мкм. У фармацевтичних суспензіях розмір частинок  
коливається у межах 30—50 мкм.

Суспензії класифікують для внутрішнього, зовнішнього та  
парентерального застосування. Не допускається виготовлення  
суспензій, що містять сильнодіючі та отруйні речовини, через  
їх неточне дозування.

Лікарські речовини у формі суспензій знаходяться у тонко-  
здрібненому вигляді та за наявності ряду допоміжних речовин  
дають суспензіям кілька переваг порівняно з іншими лікар-  
ськими формами (порошками і таблетками):

+ введення нерозчинних речовин у дрібнодисперсному стані  
в рідке дисперсійне середовище дає можливість отримати біль-  
шу поверхню твердої фази і забезпечити тим самим кращий  
терапевтичний ефект;

+ лікарські речовини у формі суспензій мають переважно  
пролонговану дію порівняно з розчинами;

+ у деяких випадках при призначенні лікарських препара-  
тів у формі суспензій знижується негативна дія шлункового  
соку на лікарські речовини.

— 360 —

Суспензії та емульсії

Суспензії, як і інші гетерогенні системи, характеризуються  
кінетичною (седиментаційною) і агрегативною (конденсаційною)  
нестійкістю.

Кінетична (седиментаційна) стійкість — це здатність дисперс-  
ної системи зберігати рівномірне розподілення частинок по  
всьому об’єму дисперсної фази. Суспензії — кінетично нестійкі  
системи. Частинки суспензій порівняно з істинними і колоїд-  
ними розчинами мають досить великі розміри, які під дією  
сили тяжіння здатні до седиментації, тобто опускаються на дно  
або спливають залежно від відносної густини дисперсної фази  
і дисперсійного середовища.

Для зменшення швидкості седиментації, тобто для підви-  
щення седиментаційної стійкості суспензії можна впливати на  
деякі параметри, використовуючи:

1. дисперсійне середовище з густиною, рівною або близь-  
   кою до густини лікарської речовини чи з високою в’язкістю;
2. зменшення розмірів частинок за рахунок більш тонкого  
   здрібнення ЛР.

В умовах заводського виробництва вибір дисперсійного се-  
редовища, близького за густиною до густини АФІ або з висо-  
кою в’язкістю, часто неможливий, оскільки склад ЛП строго  
регламентований відповідними НД. Зазвичай для підвищення  
седиментаційної стійкості суспензій застосовують другий ме-  
тод — зменшення розмірів частинок ЛР за рахунок більш тон-  
кого здрібнення.

Малий розмір частинок лікарської речовини обумовлює їх  
велику питому поверхню, що призводить до збільшення вільної  
поверхневої енергії. Подрібнення часток до нескінченно малих  
розмірів неможливе (другий закон термодинаміки). Унаслідок  
цього закону вільна поверхнева енергія частинки прагне до мі-  
німуму. Зменшення вільної поверхневої енергії може відбувати-  
ся за рахунок агрегації (злипання, об’єднання) частинок.

Агрегативна (конденсаційна) стійкість — це здатність части-  
нок дисперсної фази протистояти агрегації (злипанню). Агре-  
гативна стійкість часток забезпечується наявністю на їхній по-  
верхні електричного заряду (унаслідок дисоціації, адсорбції  
іонів тощо). Перешкоджають агрегації також наявність на час-  
тинах сольватних оболонок і оболонки з ВМС, ПАР.

При великому запасі поверхневої енергії в суспензіях може  
відбуватися процес флокуляції (осадження дисперсної фази

ГЛАВА 10

у вигляді конгломератів — флокул), при якому внаслідок змен-  
шення агрегативної стійкості зменшується кінетична стійкість  
суспензії. Відновити дисперсну систему в такому випадку вда-  
ється шляхом збовтування. Флокули за своєю фізико-хімічною  
структурою можуть бути аморфні (густі, сирнисті, пухкі, во-  
локнисті) і кристалічні. В останньому випадку відновити дис-  
персну систему збовтуванням не вдається.

Для підвищення агрегативної стійкості суспензій необхідно  
забезпечити наявність на поверхні частинок ЛР електричних  
зарядів, що досягається додаванням до суспензії допоміжних  
речовин. Як стабілізатори використовують високомолекулярні  
речовини, ПАР — твін-80, полівінол, аеросил, естери целюло-  
зи, бентоніти, детергенти та ін. Вибір конкретного стабілізато-  
ра і його кількість обумовлені властивостями стабілізаційної  
речовини та ступенем її гідрофобності.

Механізм стабілізаційної дії ПАР і ВМС полягає в тому, шо  
вони адсорбуються на поверхні твердих частинок лікарської  
речовини і внаслідок дифільності ПАР (тобто наявності поляр-  
ної і неполярний частин у молекулі) та наявності диполів  
(позитивного і негативного заряду) у молекулі ВМС. Молеку-  
ли стабілізатора орієнтуються на межі розділення фаз таким  
чином, шо своєю полярною (або зарядженою) частиною вони  
звернені до полярної фази, а неполярною — до неполярної,  
утворюючи на межі розділення фаз мономолекулярний шар.  
Навколо цього шару групуються молекули води, утворюючи  
гідратну оболонку, при цьому знижуються сили поверхневого  
натягу на межі розділення фаз, що веде до підвищення агрега-  
тивної стійкості суспензії.

Отже, для підвищення стійкості суспензій у технології їх  
приготування використовують два способи: максимальне по-  
дрібнення ЛР та введення спеціально підібраних допоміжних  
речовин — стабілізаторів.

1. ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА СУСПЕНЗІЙ

Одержання суспензій на фармацевтичних підприємствах  
може здійснюватися двома методами: конденсаційним та дис-  
персійним.

Конденсаційний спосіб одержання суспензій грунтується на  
заміні розчинника, при цьому до дисперсійного середовища,

— 362 —

Суспензії та емульсії

в якому АФ1 нерозчинний, додають розчин лікарської речови-  
ни в розчиннику, який змішується з дисперсійним середо-  
вищем. Конденсаційний метод одержання суспензій в умовах  
заводського виробництва зазвичай використовується рідко; цим  
способом користуються переважно в умовах аптечного ви-  
робництва.

Дисперсійний метод побудований на подрібненні і диспер-  
гуванні частинок ЛР у дисперсійному середовищі і може здійс-  
нюватися різними способами:

* інтенсивним механічним перемішуванням;
* розмелюванням твердої фази в рідкому середовищі;
* ультразвуковим диспергуванням.

1. Технологія виготовлення суспензій  
   конденсаційним методом

Конденсаційним методом в умовах промислового виробни-  
цтва одержують мікрокристалічні суспензії. При використанні  
цього методу для виготовлення суспензій має значення той факт,  
що розчинність ЛР може змінюватися залежно від температу-  
ри, характеру перемішування, рН середовища, складу розчин-  
ника та інших чинників.

Для виготовлення суспензії конденсаційним методом зазви-  
чай спочатку готують розчин АФІ в розчиннику, в якому він  
добре розчиняється. Після цього розчин цієї речовини дода-  
ють при безперервному перемішуванні у дисперсну фазу, роль  
якої найчастіше відіграє вода. За необхідності додатково ство-  
рюють умови, шо призводять до зменшення розчинності лі-  
карської речовини (додаванням допоміжних речовин, зміною  
рН середовища тощо) При безперервному перемішуванні  
в дисперсійному середовищі відбуваються процеси кристаліза-  
ції, розчинення і перекристалізації, у результаті чого утворю-  
ються кристали ЛР з розмірами, шо залежать від умов прове-  
дення процесу.

Типовим прикладом суспензії, шо виготовляється конден-  
саційним методом, може служити суспензія цинк-інсуліну кри-  
сталічного для ін’єкцій. При виготовленні цієї суспензії до роз-  
чину інсуліну додають розчин цинк хлориду, з яким інсулін  
утворює малорозчинний комплекс. При відповідній темпера-  
турі і рН середовищі утворюється комплекс, який має стабіль-  
ну кристалічну структуру.

ГЛАВА 10

1. Технологія виготовлення суспензій  
   дисперсійним методом

Загальна технологія суспензій, виготовлених дисперсійним  
методом, включає такі стадії: подрібнення речовин, приготування  
суспензії, фасування и пакування. Як правило, до складу багато-  
компонентних суспензій крім АФІ, нерозчинного в дисперсій-  
ному середовищі, входять також речовини, у ній розчинні. Тому  
до загальних стадій технологічного пронесу, характерних для  
технології суспензій, слід відносити стадії приготування вод-  
них і неводних розчинів — розчинення і фільтрації.

При отриманні суспензій дисперсійним методом найбіль-  
шу увагу приділяють подрібненню ЛР, бо саме цей чинник  
найбільшою мірою впливає на стійкість одержаних суспензій.  
Для одержання «сухих» суспензій, що являють собою суміш лі-  
карської та допоміжних речовин, які утворюють суспензію піс-  
ля додавання води (в аптечних або домашніх умовах), кожен  
інгредієнт здрібнюють окремо і просівають крізь густе сито.  
Після змішування інгредієнтів, щоб уникнути розшарування,  
суміш знову просівають, після чого фасують і пакують.

При виготовленні суспензії дисперсійним методом ЛР (твер-  
да фаза) попередньо подрібнюють до дрібнодисперсного стану  
на спеціальних машинах, готують концентровану суспензію  
перемішуванням у змішувачах, потім багаторазово диспергу-  
ють інтенсивним механічним перемішуванням за допомогою  
швидкохідних мішалок і роторно-пульсаційних апаратів; роз-  
мелюванням твердої фази в рідкому середовищі на колоїдних  
млинах різних конструкцій; ультразвуковим диспергуванням  
з використанням магнітострикційних і електрострикційних ви-  
промінювачів.

Диспергування за допомогою турбінних мішалок. Для механі-  
чного диспергування можуть застосовуватися пропелерні і тур-  
бінні мішалки закритого і відкритого типів. Пропелерні мі-  
шалки створюють круговий і осьовий рух рідини зі швидкістю  
160—1800 об/хв і застосовуються для малов’язких систем.  
У процесі перемішування часто використовують вакуум для ви-  
далення повітря, яке знижує стійкість суспензії. Більш тонко-  
дисперговані і стійкі емульсії можна отримати за допомогою  
турбінних мішалок, які створюють турбулентний рух рідини  
в реакторах-гомогенізаторах.

— 364 —

Суспензії та емульсії

Мішалки відкритого типу — це турбіни з прямими, нахиле-  
ними під різними кутами або криволінійними лопатями.

Мішалки закритого типу— це турбіни, встановлені всере-  
дині нерухомого кільця з лопатями, вигнутими під кутом 45—  
90°. Рідина надходить до мішалки в основі турбіни, де розта-  
шовані круглі отвори, і під дією відцентрової сили викидається  
з неї через прорізи між лопатями кільця, інтенсивно перемі-  
шуючись у всьому об’ємі реактора. Частота обертання турбін  
у таких мішалках становить 1000—7000 об/хв.

Диспергування за допомогою роторно-пульсаційних апаратів.  
У промисловій технології суспензійних препаратів значне по-  
ширення знайшли роторно-пульсаційні апарати (РПА). Остан-  
нім часом з’явилося багато зарубіжних і вітчизняних конструк-  
цій РПА різних типів — заглибного, вмонтованого і прохід-  
ного (проточного) типів, які можуть знаходитись в реакторі  
або поза ним.

Найбільшого поширення набули РПА проточного типу,  
робочі органи яких змонтовані в невеликому корпусі, що має  
патрубки для входу і виходу оброблюваного середовища. При  
цьому в більшості конструкцій оброблювана маса надходить  
по осьовому патрубку у внутрішню зону пристрою і рухається  
в ньому від центра до периферії. Відомі конструкції РПА,  
в яких оброблюване середовище рухається у зворотному на-  
прямку, перемішаючись від периферії до центра. При такому  
русі ступінь турбулізації потоку зростає, одночасно з цим під-  
вищуються гідравлічний опір апарата, витрати електроенергії  
і розігрів оброблюваного середовища. Окремі модифікації РПА  
можуть мати робочі камери з різним напрямком руху потоку.

За кількістю робочих камер РПА можуть бути одно- і бага-  
токамерними. Однокамерні апарати мають два диски з кон-  
центричними рядами зубів або циліндрами з прорізами. Один  
або обидва диски обертаються. У багатокамерних апаратах  
більше двох дисків із зубами або перфорованими циліндрами,  
у результаті чого утворюється дві або більше зон активної  
обробки середовища.

Значно підвищується ефективність диспергування в РПА зі  
збільшенням концентрації суспензії, так як при цьому подріб-  
нення відбувається не лише за рахунок РПА, а й шляхом інтен-  
сивного механічного тертя частинок дисперсної фази одна  
з одною.

**— 365 —**

ГЛАВА 10

Диспергування за допомогою млинів. Для отримання суспен-  
зій часто використовують колоїдні млини, які працюють за  
принципом стирання твердих частинок, удару, стирання і уда-  
ру, кавітації. Найчастіше в промисловості використовують  
бильні, віброкавітаційні та інші млини. Диспергування ЛР за  
допомогою млинів здійснюють переважно в рідкому середови-  
щі. Робочі поверхні млинів гладенькі або рифлені, за формою —  
у вигляді усіченого конуса-ротора, що обертається в конічно-  
му гнізді-статорі, або у вигляді плоских дисків, з яких один  
нерухомий або обидва обертаються в різні сторони. На дисках  
закріплені «пальці» або є канавки.

При роботі фрикційного млина ротор обертається із часто-  
тою до 20 000 об/хв. Диспергована суміш засмоктується в щі-  
лину між ротором і статором, розмір якої регулюється мікро-  
гвинтом і складає 0,025—0,05 мм. Суміш багаторазово прохо-  
дить через щілину до отримання суспензії з дуже невеликим  
розміром частинок.

У колоїдний .шин, що працює за принципом удару, суміш  
подається між обертовим диском і корпусом з насадженими  
на них «пальцями». При обертанні диска частинки дисперсної  
фази піддаються потужній гідравлічній дії, що виникає в ре-  
зультаті численних ударів пальців по рідині, утворюючи тонку  
суспензію.

Ультразвукові методи диспергування. Досить ефективні у ви-  
робництві суспензій пристрої для ультразвукового диспергу-  
вання. Механізм дії ультразвуку на дисперсну фазу полягає  
в тому, що при дії ультразвуку на гетерогенну систему на межі  
розділення фаз виникають зони стиснення і розрідження, які,  
у свою чергу, створюють тиск. Надмірний тиск, що створюєть-  
ся ультразвуковою хвилею, накладається на постійний гідро-  
статичний тиск і сумарно може становити кілька атмосфер.  
У фазу розрідження в усьому об’ємі рідини, особливо біля межі  
розділення фаз, у місцях, де є бульбашки газу і найдрібніші  
тверді частинки, утворюються порожнини (кавітаційні буль-  
башки). При повторному стисненні кавітаційні бульбашки за-  
криваються, розвиваючи тиск до сотень атмосфер. Утворюєть-  
ся ударна хвиля високої інтенсивності, яка призводить до ме-  
ханічного руйнування твердих частинок. При ультразвуковому  
диспергуванні може відбуватися не лише диспергування час-  
тинок, а й їхня коагуляція, шо пов’язано з руйнуванням соль-

— 366 —

Суспензії та емульсії

ватної оболонки на частинках дисперсної фази. З уведенням  
стабілізаторів ефективність дії ультразвуку різко зростає, під-  
вищується ступінь дисперсності.

Для отримання ультразвукових хвиль використовують різні  
апарати і установки, що генерують ультразвукові коливання.  
Джерелами ультразвукового випромінювання можуть бути ме-  
ханічні та електромеханічні (електродинамічні, магніто- та еле-  
ктрострикційні) випромінювачі.

До механічних джерел ультразвуку належить рідин-  
ний свисток. Принцип його роботи полягає в тому, що: стру-  
мінь рідини подається під тиском через сопло на край закріп-  
леної у двох місцях пластинки; під ударом струменя рідини  
пластинка коливається, випромінюючи два пучки ультразвуку,  
спрямованих перпендикулярно до її поверхні. Частота коли-  
вань, що збуджуються випромінювачем, становить близько  
ЗОкГц. Рідинної свисток застосовують здебільшого для отри-  
мання емульсій, при цьому як рідина використовується безпо-  
середньо дисперсійне середовище.

До електродинамічних випромінювачів відно-  
ситься високочастотний ротаційний апарат, побудований за  
типом турбінної мішалки. Збуджений ним ультразвук має  
низьку інтенсивність. Магнітострикційні випромінювачі — це  
вібраційні пристрої, що складаються з магнітопроводу (мета-  
левого стрижня) з обмоткою, вмонтованого в посудину з дис-  
пергованим середовищем. Магнітопровід виготовляють з феро-  
магнітних металів, різних сплавів та інших матеріалів, здатних  
змінювати лінійні розміри при намагнічуванні. При пропус-  
канні по обмотці змінного струму відповідної частоти виникає  
магнітне поле і відбувається деформація магнітопроводу по його  
поздовжній осі. Утворюються ультразвукові коливання, роз-  
мах яких збільшується, коли випромінювач працює в умовах  
резонансу збудливих частот і власних коливань стрижня.

Електрострикційні (п’єзоелектричні) випромінювачі являють  
собою пристрої, дія яких ґрунтується на п’єзоелектричному  
ефекті. Вони використовуються при отриманні ультразвуку  
високої частоти від 100 до 500 кГц. П’єзоелементами служать  
пластинки, виготовлені з кварцу або інших кристалів, що ко-  
ливаються по товщині. Одна з граней пластинки повинна бути  
паралельна оптичній осі кристала, інша — одній з його елект-  
ричних осей. Для створення резонансу частот пластинка з обох

— 367 —

ГЛАВА 10

боків забезпечується металевими обкладками. При стисканні  
або розтяганні таких пластинок уздовж електричної осі на їх-  
ній поверхні виникають протилежні електричні заряди. Це яви-  
те називається п’єзоефектом. При накладанні електричного  
поля пластинка відчуває деформацію розтягування (при пози-  
тивному заряді), тобто в змінному електричному полі п’єзо-  
кварцева пластинка здійснює резонансні коливання (зворот-  
ний п’єзоелектричний ефект). Для підвищення інтенсивності  
випромінювача змінюють форму пластинки і застосовують уві-  
гнуті, сферичні і циліндричні випромінювачі.

При одержанні суспензії дисперсійним методом врахову-  
ють ступінь гідрофільності або гідрофобності АФ/. що вводиться  
до складу суспензії. Виготовлення суспензій гідрофільних ре-  
човин не вимагає введення стабілізатора, тому що на поверхні  
частинок, що мають спорідненість з дисперсійним середови-  
щем, утворюється сольватний шар, який забезпечує стійкість  
системи.

Для отримання стійких суспензій гідрофобних речовин не-  
обхідне введення допоміжних речовин (стабілізаторів). Як ста-  
білізатори використовують ВМС і ПАР — твін-80, полівінол,  
аеросил, естери целюлози, бентоніти, детергенти. Добір конк-  
ретного стабілізатора і його кількість обумовлені властивостя-  
ми стабілізаційної речовини та ступенем її гідрофобності.

1. ОЦІНКА ЯКОСТІ СУСПЕНЗІЙ

Оцінка якості суспензій проводиться так само, як і інших  
рідких лікарських форм: опис; ідентифікація; рН середовища (крім  
неводних і олійних суспензій)', супутні домішки', об'єм вмісту  
контейнера (для багатодозових контейнерів)', однорідність дозо-  
ваних одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси', мікро-  
біологічна чистота або стерильність', кількісний вміст та седи-  
ментаційна стійкість. Для масляних суспензій додатково кон-  
тролюють в ’язкість. На підставі вимог окремих НД додаткову  
оцінку якості суспензійних препаратів проводять за такими  
показниками: однорідність частинок дисперсної фази', час від-  
стоювання', ресуспендованість', сухий залишок.

Однорідність частинок дисперсної фази визначають за допо-  
могою мікроскопу. У суспензіях не має бути неоднорідних,  
великих частинок дисперсної фази. Розмір частинок у суспен-

— 368 —

Суспензії та емульсії

зіях не повинен перевищувати показників, зазначених у НД,  
на суспензії окремих лікарських речовин. Зазвичай розмір ча-  
стинок не перевищує 50 мкм.

Час відстоювання характеризує кінетичну стійкість суспен-  
зії. Про стійкість суспензії судять за величиною відстояного  
шару (чим вона менша, тим стійкість суспензії більша).

Ресуспендованість характеризує здатність суспензії віднов-  
лювати свої властивості як гетерогенної системи при збовту-  
ванні. При порушенні агрегативної стійкості суспензій вони  
мають відновлювати рівномірне розподілення частинок по всьо-  
му об’ємові після 24 год зберігання при збовтуванні протягом  
15—20 с, а після трьох діб зберігання — протягом 40—60 с.

Сухий залишок перевіряють з метою перевірки точності до-  
зування суспензій. Для цього відмірюють необхідну кількість  
суспензії, висушують і встановлюють масу сухого залишку.

Узагальнюючи наведене, слід зазначити, що нині основне  
завдання в удосконаленні технології суспензій — це підвищен-  
ня рівня ступеня дисперсності суспензій і, як наслідок, збіль-  
шення фармакологічного ефекту, а також підвищення стійкос-  
ті одержуваних суспензій.

Перспективним напрямком розвитку лікарських препара-  
тів у вигляді суспензії є створення значної кількості «сухих су-  
спензій», які являють собою суміш ЛР з допоміжними речови-  
нами (стабілізаторами, консервантами), частіше у вигляді гра-  
нул. За необхідності до сухих суспензій додають воду очищену  
в потрібній кількості (в умовах стаціонару, аптеки або вдома)  
і отримують фармакопейний препарат. Сухі суспензії стабіль-  
ні, можуть зберігатися практично необмежений час, зручні для  
транспортування.

***ГЛАВА 11***

М’які лікарські засоби.  
Медичні пластири

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
   І КЛАСИФІКАЦІЯ М’ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Відповідно до ДФУ, м’які лікарські засоби (MJ13) для зов-  
нішнього застосування (Praeparationes molles ad usum dermicum)  
призначені для місцевої дії або трансдермальної доставки  
діючих речовин. МЛЗ застосовують для нанесення на шкіру,  
рани і певні слизові оболонки для місцевої терапевтичної дії  
або для проникнення ЛР через шкіру або слизові оболонки,  
або для пом’якшувальної чи захисної дії. Характеризуються спе-  
цифічними реологічними властивостями при встановленій  
температурі зберігання, мають неньютонівський тип течії, пев-  
ну структурну в’язкість, псевдопластичність, пластичні та  
тиксотропні властивості. За зовнішнім виглядом повинні бути  
однорідними.

У фармакопеях багатьох країн світу м’які лікарські засоби  
для зовнішнього застосування класифікуються як: мазі; креми;  
гелі; пасти; припарки; медичні пластирі.

МЛЗ зазвичай містять лікарські(у) і допоміжні(у) речови-  
ни, які мають бути рівномірно розподілені в лікарській формі.  
Допоміжна(і) речовина(и) утворює(ють) просту або складну  
основу, яку можуть виробляти окремо або одержувати в про-  
цесі виготовлення ЛЗ. Основа залежно від її складу може впли-  
вати на вивільнення, біодоступність і терапевтичну дію АФІ.

У заводському виробництві МЛЗ складають близько 10 %.  
Вони широко використовуються в терапії деяких дерматоло-  
гічних захворювань, в офтальмології, отоларингології, хірургії,  
акушерстві, гінекології, проктології та інших галузях клінічної  
медицини.

МЛЗ застосовуються не лише з метою лікування, але й для  
профілактики або діагностики захворювань, а також як індиві-  
дуальні засоби захисту рук і відкритих частин тіла від дії хіміч-  
них подразників на виробництвах і в побуті. Велику групу ста-  
новлять косметичні мазі для пом’якшення і живлення шкіри.

— 370 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

вони можуть бути гігієнічні, лікувально-профілактичні та де-  
коративні. Гормони і вітаміни, що містяться в них, наближа-  
ють ці мазі до лікувальних.

Особливу групу складають мазі, гелі і пасти, що застосову-  
ються при реєстрації біострумів, наприклад, при електрокардіо-  
графії, енцефалографії, електроміографії і ультразвукових до-  
слідженнях. їх роль полягає в поліпшенні контакту між шкі-  
рою, слизовою оболонкою і електродами, а також у фіксації  
останніх.

МЛЗ можна класифікувати за такими ознаками: 1) характе-  
ром дії; 2) місцем нанесення; 3) консистенцією; 4) типом дис-  
персних систем.

1. За характером дії мазі ділять на мазі поверхневої і гли-  
   бокої дії.

Мазі поверхневої дії не всмоктуються шкірою і впливають  
лише на епідерміс або на поверхню слизових оболонок. Вони  
слугують для збереження нормальних фізіологічних функцій  
епідермісу, слизових оболонок або призначені для лікування  
захворювань або пошкоджень поверхні шкіри. За функціями  
розрізняють:

* покривні (індиферентні) мазі — для попередження виси-  
  хання, забруднення і для пом’якшення епідермісу;
* захисні мазі (пасти) — профілактичні засоби для захисту  
  шкіри від впливу пилу, розчинів кислот, лугів, агресивних рі-  
  дин, води;
* косметологічні та косметичні мазі — для пом’якшення,  
  очищення та охолодження шкіри, а також для надання антисеп-  
  тичної дії та усунення косметичних вад.

Мазі глибокої дії всмоктуються шкірою. У складі їх основи  
необхідна наявність гідрофільних, жирових компонентів або  
ПАР. За функціям розрізняють:

* проникаючі мазі — лікарські речовини з таких мазей усмок-  
  туються шкірою до більш-менш глибоких шарів через протоки  
  потових або сальних залоз, але не проникають у кровотік (мазі  
  для лікування корости);
* мазі резорбтивної дії — лікарські речовини досягають си-  
  стемного кола кровообігу і виявляють дію на весь організм.

1. За місцем нанесення розрізняють такі мазі:

* дерматологічні (власне мазі) (Unguenta propria) — наносять  
  на шкіру;

— 371 —

ГЛАВА 11

* очні (Unguenta ophihalmica) — на слизову кон'юнктиви;
* (hin носа (Unguenta nasalia seu renalia) — на слизову носа;
* ректальні (Unguenta rectalia) — вводять у пряму кишку;
* вагінальні (Unguenta vaginalia)\
* уретральні (Unguenta urethralia)\
* стоматологічні.

1. За консистенцією розрізняють:

* лініменти — мазі у вигляді в’язкої рідини;
* гелі — мазі в’язкої консистенції, здатні зберігати форму  
  і володіти пружністю і пластичністю. За типом дисперсних сис-  
  тем розрізняють гідрофільні і гідрофобні гелі;
* креми (м’які мазі) — мазі м’якої консистенції, шо явля-  
  ють собою емульсії типу олія у воді або вода в олії;
* власне мазі — м’яка лікарська форма, призначена для на-  
  несення на шкіру, рани або слизові оболонки. Являють собою  
  всесторонньо вільні дисперсні системи з пластичним або пруж-  
  но-в’язким дисперсійним середовищем;
* пасти — мазі густої консистенції, вміст порошкоподібних  
  речовин в яких перевищує 25 % (в окремих випадках 20 %);
* «сухі» мазі призначені для розведення.

Залежно від консистенції мазі втираються, намазуються або  
накладаються на шкіру.

1. За типом дисперсних систем мазі діляться на гомогенні  
   і гетерогенні.

Гомогенні мазі характеризуються відсутністю міжфазної по-  
верхні розділення між дисперсною фазою і дисперсійним се-  
редовищем. Лікарська речовина розподілена в основі за типом  
розчину, тобто знаходиться в молекулярному або міцелярному  
ступені дисперсності. За способом отримання розрізняють такі  
гомогенні мазі: мазі-сплави; мазі-розчини; мазі екстракційні.

Гетерогенні мазі характеризуються наявністю міжфазної  
поверхні розділу між лікарською речовиною та основою. За-  
лежно від характеру розподілу ЛР в основі розрізняють мазі:

* суспензійного типу — містять тверді лікарські порошко-  
  подібні речовини, здрібнені до мікроскопічних розмірів, не-  
  розчинні в основі і однорідно розподілені в ній за типом су-  
  спензії;
* емульсійного типу — містять рідкий компонент, нерозчин-  
  ний в основі і однорідно розподілений у ній за типом емульсії

(о/в або в/о);

— 372 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

* комбінованого типу — являють собою поєднання попе-  
  редніх випадків.

Фармакотерапевтичний ефект м’яких лікарських засобів за-  
лежить від таких чинників:

+ фізико-хімічної природи лікарських і допоміжних речовин;

+ концентрації та агрегатного стану ЛР;

+ технології приготування;

+ структурно-механічних (реологічних) властивостей мазі  
(в’язкість, пластичність, пружність тощо);

+ способу нанесення і сфери застосування;

+ факторів зовнішнього і внуїрішнього середовищ (воло-  
гість, температура тощо);

+ стану шкіри та слизової оболонки.

1. ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ  
   ДЛЯ М’ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

За функціональним призначенням допоміжні речовини, що  
входять до складу м’яких лікарських засобів, можна розділити:

* на м’які основи-носії (вазелін, ланолін тощо);
* речовини, що підвищують температуру плавлення і в ’язкість  
  основ (парафін, спермацет, гідрогенізовані рослинні олії, вос-  
  ки, поліетиленгліколі з високою молекулярною масою і такі інші  
  речовини);
* гідрофобні розчинники (мінеральні масла та рослинні  
  олії, ізопропілпальмітат, поліалкілсилоксани, бензилбензоат  
  тощо);
* воду та гідрофільні розчинники (спирти етиловий та ізо-  
  пропіловий, поліетиленгліколі 200—600, пропіленгліколь, про-  
  піленкарбонат, гліцерин, димексид і т. ін.);
* емульгатори типу о/в (натрій лаурилсульфат, емульгатор  
  № 1, твіни, поліоксіетиленгліколеві естери вищих жирних спир-  
  тів, цетилпіридиній хлорид, солі вищих жирних кислот, оксі-  
  етильована олія рицинова, поліоксіетиленгліколеві естери сте-  
  аринової кислоти тощо);
* емульгатори типу в/о (вищі жирні спирти, холестерин,  
  спирти вовняного воску, спен, гліцерилмоноолеат, глінерил-  
  моностеарат і т. ін.);
* гелеутворювачі (карбомер, кислота альгіноиа та її солі,  
  похідні целюлози, поліетилен, иолоксамер або проксанол.

**— 373 —**

ГЛАВА 11

поліетиленгліколі 1500—8000, бентоніт, каолін, кремній діок-  
сид, гуміарабік, трагакант, желатин тошо);

* антимікробні консерванти (бензалконій хлорид, міраміс-  
  тин, цетримід, нетилпіридиній хлорид, хлорогексидин, кисло-  
  ти бензойна і сорбінова та їх солі, спирт бензиловий, крезол,  
  хлорокрезол, імідосечовина, феноксіетанол, пропіленгліколь,  
  спирт етиловий та інші речовини);
* антиоксиданти (а-токоферол, кислота аскорбінова та її  
  похідні, бутилгідроксіанізол і бутилгідрокситолуол, кислота  
  етилендіамінтетраоцтова та її солі, кислота лимонна, пропілга-  
  лат, натрій метабісульфіт і т. ін.);
* солюбілізатори (р-циклодекстрин, гідрофільні ПАР та інші  
  речовини);
* віддушки та дезодорувальні речовини (ментол, олії ефірні,  
  спирт фенілетиловий і т. ін.);
* регулятори pH (кислота лимонна, фосфорнокислі солі  
  натрію та інші речовини).

Деякі допоміжні речовини можуть одночасно виконувати  
кілька перерахованих функцій, а також входити до складу як  
пом’якшувальні і зволожувальні добавки, пенетратор (актива-  
тор проникнення речовин), змочувані тощо.

Допоміжні речовини утворюють основу для МЛЗ, яка є но-  
сієм лікарської речовини і забезпечує об’єм і потрібні фізичні  
властивості лікарської форми. Вибір мазевої основи залежить  
від фізико-хімічних властивостей ЛЗ і характеру дії мазі. Осно-  
ва, яка б забезпечувала максимальний терапевтичний ефект  
мазі, повинна відповідати таким вимогам:

+ мати необхідні структурно-механічні властивості;

+ добре сприймати і вивільняти лікарські речовини;

+ мати хімічну індиферентність і стійкість;

+ не чинити подразнювальну і сенсибілізуючу дії, бути не-  
шкідливою;

+ не піддаватися мікробній контамінації;

+ відповідати призначенню м’якого лікарського засобу.

Зараз як основи для мазей застосовують велику кількість  
різних компонентів, рідше окремі речовини. Вони, як прави-  
ло, є складними фізико-хімічними системами. Великий асор-  
тимент і різноманітність властивостей основ для мазей при-  
зводить до необхідності їхньої класифікації.

— 374 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

1. КЛАСИФІКАЦІЯ І ХАРАКТЕРИСТИКА  
   МАЗЕВИХ ОСНОВ

Основи можна класифікувати за такими ознаками:

1. за джерелами отримання (природні, напівсинтетичні, син-  
   тетичні);
2. хімічним складом (вуглеводні, етери й естери, поліорга-  
   носилікони та інші групи речовин);
3. спорідненістю з водою (гідрофільні, гідрофобні (ліпофіль-  
   ні) і гідрофільно-гідрофобні (дифільні));
4. здатністю абсорбувати воду і механізмом абсорбції;
5. типом дисперсних систем, на однофазні (розчини, сплави),  
   двофазні (емульсії типу о/в та в/о, суспензії, колоїдні дисперсії  
   вищих жирних спиртів або кислот, стабілізовані гідрофільними  
   ПАР) і багатофазні системи (множинні емульсії о/в/о і в/о/в,  
   а також комбіновані системи);
6. реологічними властивостями при встановленій темпера-  
   турі зберігання та умовах застосування;
7. концентрацією і дисперсним станом допоміжних та/або  
   лікарських речовин.

Класифікацію основ для м’яких лікарських засобів наведе-  
но на рис. 11.1.

Використовуючи наведені основи, одержують різні МЛЗ  
з різноманітними властивостями.



Рис. 11.1. Класифікація мазевих основ відносно поли

— 375 —

ГЛАВА 11

Гідрофобні мазі приготовлені, як правило, на вуглеводневих  
основах (вазелін, вазелінове масло, парафін) і можуть містити  
інші ліпофільні допоміжні речовини (рослинні олії, жири тва-  
ринного походження, воски, синтетичні гліцериди та рідкі полі-

алкілсилоксани).

За складом ліпофільні основи поділяють на три групи: вуг-  
леводневі, жирові, силіконові. До їхнього складу можуть бути  
введені лише незначні кількості води або водних розчинів. Гі-  
дрофобні мазі при застосуванні виявляють оклюзійний («пар-  
никовий», що запобігає контакту з повітрям) ефект, надають  
пом’якшувальну дію, важко змиваються водою і не змішують-  
ся з ексудатом.

Гідрофільні мазі переважно гіперосмолярні, внаслідок чого  
при застосуванні можуть абсорбувати значну кількість ексуда-  
ту. Основи для них можуть бути розділені на дві групи:

* водорозчинні, які, як правило, містять гідрофільні неводні  
  розчинники (поліетиленгліколь 400, пропіленгліколь тощо)  
  і досить великі концентрації водорозчинних полімерів і геле-  
  утворювачів (поліетиленгліколь 1500, проксанол 268, похідні  
  целюлози і т. ін.);
* водозмивні, які містять різні за природою речовини (ме-  
  тилцелюлоза, натрій-КМЦ, фітостерин, глинисті мінерали),  
  здатні змішуватися з водою й утворювати гелі або системи різ-  
  ної в’язкості.

Абсорбційні мазі — гідрофобні, але при втиранні в шкіру  
можуть абсорбувати (емульгувати) ексудат. Основи для таких  
мазей поділяють на дві групи: безводні і водомісткі, які при  
наявності ПАР можуть емульгувати різні рідини і утворюють  
емульсії типу о/в, в/о або о/в/о.

Креми — м'які лікарські засоби для місцевого застосуван-  
ня, що являють собою дво- або багатофазні дисперсні систе-  
ми, дисперсійне середовище яких при встановленій темпера-  
турі зберігання переважно має ньютоновский тип течії і низькі  
значення реологічних параметрів.

Гідрофобні креми виготовлені на основі емульсії в/о або  
о/в/о, стабілізованої відповідними емульгаторами.

Гідрофільні креми виготовлені на основі емульсії о/в або  
в/о/в, стабілізованої відповідними емульгаторами. До них та-  
кож належать колоїдні дисперсні системи, що складаються

— 376 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластирі!

з диспергованих у воді або змішаних водно-гліколевих роз-  
чинниках вищих жирних спиртів або кислот, стабілізовані гід-  
рофільними ПАР.

Гелі — м’які лікарські засоби для місцевого застосування,  
що являють собою одно-, дво- або багатофазні дисперсні сис-  
теми з рідким дисперсійним середовищем, реологічні власти-  
вості яких зумовлені присутністю гелеутворювача в порівняно  
невеликих концентраціях. У цій ЛФ гелеутворювачі додатково  
можуть виконувати роль стабілізаторів дисперсних систем —  
суспензій або емульсій. Такі гелі можуть називатися суспензій-  
ними гелями, або емульгелями.

Гідрофобні гелі (олеогелі) виготовлені на основах, що склада-  
ються з гідрофобного розчинника (вазелінове масло, рослинна  
олія тощо) і ліпофільного гелеутворювача (ПЕ, кремній діок-  
сид, алюмінієве або цинкове мило і т. ін.).

Гідрофільні гелі (гідрогелі) виготовлені на основах, що склада-  
ються з води, гідрофільного змішаного або неводного розчин-  
ника (гліцерин, пропіленгліколь, спирт етиловий, спирт ізо-  
пропіловий) і гідрофільного гелеутворювача (карбомер, похід-  
ні целюлози, трагакант і т. ін.).

Пасти — м’які лікарські засоби для місцевого застосуван-  
ня, які являють собою суспензії, що містять значну кількість  
(зазвичай понад 20 % мас.) твердої дисперсної фази, рівномір-  
но розподіленої в основі. Як основи для паст можуть бути ви-  
користані основи для мазей, кремів і гелів.

Лініменти — це м’які лікарські засоби для місцевого засто-  
сування, що плавляться при температурі тіла. До них можна  
віднести мазі, креми, гелі та пасти, що характеризуються цією  
ознакою.

1. Гідрофобні основи

Жирові основи. Тваринні жири — це суміші тригліцеридів  
насичених (стеаринової, пальмітинової, міристинової) і нена-  
сичених (олеїнової, лінолевої) вищих жирних кислот. Вони  
сумісні з багатьма АФІ і забезпечують глибоке всмоктування  
лікарських речовин. Жири містять понад 50% ненасичених  
кислот, тому їх не використовують у мазях з окисниками і со-  
лями важких металів. При зберіганні жири можуть окиснюва-  
тися з утворенням пероксидів, які спричиняють розпад ЛР  
і виявляють подразнювальну дію на шкіру. Тому фармакопеї

— 377 —

ГЛАВА 11

багатьох країн обмежують застосування жирів у складі основ.  
У виробництві вітчизняних мазей інколи використовується сви-  
нячий жир. У косметичній практиці як основу використову-  
ють жири: яловичий, баранячий, норковий, курячий, качиний,

кашалотовий і китовий.

Олії жирні рослинні — це суміші тригліиеридів насичених  
і ненасичених виших жирних кислот. Порівняно з тваринними  
жирами олії містять більшу кількість ненасичених кислот, доб-  
ре всмоктуються і забезпечують глибоку всмоктуваність ЛР.  
Рослинні олії (кокосова, пальмова, пальмоядрова, масло ка-  
као) зі збільшенням вмісту насичених кислот можуть мати твер-  
ду консистенцію. Тверді рослинні масла як основи не мають  
достатньої пластичності, їх використовую як ущільнювачі ма-  
зевих основ. Рідкі рослинні олії не придатні як основи в чисто-  
му вигляді. Застосовують їх як компоненти основ у лініментах,  
у суміші з твердими речовинами (твердими тваринними жира-  
ми, воском, парафіном) для отримання емульсійних основ.

Олії при тривалому зберіганні можуть гіркнути (гідролізу-  
ватися внаслідок вмісту води), утворювати пероксиди. Вони  
більш стійкі до розвитку мікрофлори, ніж тваринні жири, уна-  
слідок вмісту фітонцидів.

Гідрогенізовані жири — це напівсинтетичні продукти, одер-  
жувані при каталітичному гідруванні рідких рослинних олій.  
При цьому відбувається насичення ненасичених жирних кис-  
лот, консистенція жирів згущується. Залежно від ступеня гід-  
рування можна отримувати продукти будь-якої консистенції,  
з різними температурами плавлення. Гідрогенізовані жири від-  
різняються підвищеною стабільністю при зберіганні.

Вуглеводневі основи. Являють собою продукти перегонки  
нафти. Переважно складаються із суміші насичених вуглевод-  
нів СпН2я+2, характеризуються мікробіологічною та хімічною  
індиферентністю, доброю спорідненістю з жирами і оліями,  
сумісні з великою кількістю ЛР. Не всмоктуються, погано ви-  
вільняють АФІ. При тривалому застосуванні спричиняють ма-  
церацію епідермісу шкіри, порушують газообмін шкіри, мож-  
ливі алергічні реакції. Застосовують як основи в мазях поверх-  
невої дії. До них відносяться вазелін, вазелінове масло, парафін,  
петролатум, церезин тощо.

Воски. Віск (Сега), з хімічної точки зору, являє собою су-  
міш естерів високомолекулярних спиртів (цетилового і мірис-

— 378 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластирі!

тилового) з кислотою пальмітиновою. Температура плавлення  
63—65 °С. Застосовується для ущільнення мазевих основ, під-  
вищує в’язкість жирів і вуглеводнів. За рахунок вмісту невели-  
кої кількості вільних спиртів здатний емульгувати невелику кіль-  
кість води. Хімічно стійкий. Відомі дві торгові різновиди вос-  
ку — бджолиний жовтий (Cera flava) і білий (вибілений) (Cera  
alba). Використовують переважно жовтий віск, оскільки бі-  
лий гіркне. Основа, що складається зі сплаву ЗО % воску жов-  
того і 70 % олії маслинової, є фармакопейною гідрофобною  
основою. До цієї групи відносять спермацет (Cetaceum, Sper-  
macetum), який отримують з спермацетового жиру черепа ка-  
шалота.

Основи, які містять силікони. Силіконові рідини є представ-  
никами синтетичних кремнійорганічних сполук — поліоргано-  
силоксанів. Силіконові основи отримують сплавленням поліор-  
ганосилоксанів з вазеліном, парафіном, церезином, рослинни-  
ми оліями і тваринними жирами. Для загущення силоксанових  
рідин використовують також аеросил або інші наповнювачі.

До медичного застосування дозволені полідіетилсилокса-  
нові рідини: есилон-4 — ступінь конденсації п — 5; есилон-5 —  
ступінь конденсації п— 15. Есилони являють собою прозорі  
маслянисті рідини без запаху і смаку. Хімічно інертні, термо-  
стійкі, не гіркнуть. Змішуються з етером, хлороформом, мас-  
лом вазеліновим; не змішуються з водою, гліцерином. За фізи-  
ко-хімічними властивостями близькі до вуглеводнів, за швид-  
кістю і глибиною всмоктування лікарських речовин—до  
жирових основ. Силіконові рідини не можна використовувати  
в очних мазях, бо вони подразнюють слизову оболонку ока.

Поліетиленові та поліпропіленові гелі. Поліетиленові гелі—  
це сплави гранул поліетилену низької густини (низького тис-  
ку) 5—50% або високої густини (високого тиску) 5—13%  
з маслом вазеліновим. За кордоном відомі під назвою “Plasti-  
base”, “Plastonite”. Поліетиленові гелі нейтральні, хімічно ста-  
більні, не мають подразнювальної дії, сумісні з багатьма ЛР.  
Входять до складу мазей для захисту шкіри рук від розчинів  
кислот і лугів, до складу охолоджувальних емульсій.

Поліпропіленові гелі отримують сплавленням 4—25 %-вого  
поліпропілену або етиленпропіленового кополімеру з маслом  
вазеліновим. На основі гелів отримують абсорбційні основи  
з емульгаторами.

**— 379 —**

ГЛАВА 11

Основи, які містять кремній ліоксил (аеросил). Аеросил на-  
лежить до неорганічних синтетичних полімерів. Існує кілька  
марок аеросилу, шо розрізняються за величиною питомої по-  
верхні, ступенем гідрофобності/гідрофільності. Стандартний  
аеросил марок 200, 300, 380 має гідрофільну поверхню. Функ-  
ціональними групами аеросилу є силоксанові і силанові групи.

У гліцерині, жирних маслах і маслі вазеліновому аеросил  
утворює прозорі студнеподібні системи. При введенні аероси-  
лу в мазі в кількості від 8 до 16% утворюються тиксотропні  
гелі, що призводять до збільшення пластичної в’язкості і упо-  
вільнення вивільнення ЛР.

1. Гідрофільні основи

Гідрофільні основи — окремі речовини або композиції ре-  
човин, здатні змішуватися з водою або розчинятися в ній. Мазеві  
основи цієї групи характеризуються відсутністю в їх складі  
жирових і жироподібних компонентів.

До гідрофільних основ належать водні та водно-гліцеринові  
гелі на основі пектину (4—8 %), трагаканту (2 %), натрій альгі-  
нату (4—6 %), агар-агару (2—3 %), крохмалю (4—7 %), колаге-  
ну, похідних целюлози, мікробних полісахаридів декстрану,  
аубазидану (1—2%), модифіковані крохмалі з поліпшеними  
в'язкостними і адгезійними характеристиками (розчинні, окис-  
нені), декстрини.

Переваги гідрофільних основ: добре вивільняють ЛР; в осно-  
ви можна вводити велику кількість водних розчинів; не зали-  
шають жирних слідів на білизні; добре змиваються з білизни  
і шкіри; сумісні з багатьма АФІ.

Недоліки гідрофільних основ: багато основ малостійкі до мік-  
роорганізмів, виготовляються на нетривалий термін. Для збі-  
льшення терміну зберігання мазей додають консерванти (кис-  
лоти: борну —0,2%; саліцилову — 0,2; сорбінову — 0,2; спирт  
бензиловий — 0,9 %; ніпагін і ніпазол у співвідношенні 1:3 —  
0,2 %); хімічно неіндиферентні.

Мазеві основи природних полісахаридів. Метилцелюлоза  
(МегИуІсеІІи/оБит) — етер целюлози і спирту метилового, може  
бути порошкоподібною, гранульованою або волокнистою ре-  
човиною. Метилцелюлоза (МЦ) використовується у вигляді З—  
6 %-вих гелів з додаванням 20 % гліцерину (для зменшення

— 380 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

висихання основи). Гелі стійкі в широкому інтервалі рН. Ос-  
нови індиферентні, нетоксичні, добре змішуються з виділен-  
нями слизової оболонки, у них добре розподіляються лікарські  
речовини. При висиханні утворює плівки на шкірі. Несумісна  
з солями важких металів, фенолами, препаратами йоду, амоні-  
аком, таніном.

Натрій-карбоксиметилцелюлоза (натрій-КМЦ) — натрієва  
сіль естеру целюлози та гліколевої кислоти. Натрій-КМЦ роз-  
чиняється в холодній і гарячій воді з утворенням розчинів  
з великою в’язкістю. У водних розчинах поліелектроліт. Ця сіль  
стійка при нагріванні та стерилізації і взаємодіє з солями азо-  
тистих основ, кислореагуючими сполуками, солями металів  
з утворенням важкорозчинних осадів.

Мазеві основи природних білків. Желатинові гліцерогелі (1 —  
3% желатину, 1—30% гліцерину, 70—80 % води) застосову-  
ються для виготовлення захисних мазей, застигають на шкірі  
у вигляді прозорої пружної плівки. Шкірні клеї наносять на  
руки в розігрітому вигляді перед початком роботи. Добре вида-  
ляються змиванням водою. Властивості гліцерогелів залежать  
від кількості желатину. Гелі нестійкі до мікробного забруднен-  
ня, синерезису і висихання.

Желатинові гелі в концентрації до 3 % являють собою ніж-  
ні, легкоплавкі драглі, що розріджуються при втиранні в шкі-  
ру, повільно всмоктуються. Широко застосовуються при виго-  
товленні різних кремів і очних мазей.

Колаген (Сої^епит) — білок сполучної тканини, що отри-  
мують з шкіри великої рогатої худоби. Повністю абсорбується  
і утилізується при введенні в організм, стимулює процеси ре-  
генерації пошкоджених тканин, має велику сорбиійну здатність,  
слабку антигенність. У нього відсутні токсичні та канцерогенні  
властивості. У воді набухає з утворенням гелів. Колаген здат-  
ний до солюбілізації ЛР, що мають у своєму складі амінокар-  
боксильні групи. Використовують 2 і 3 %-ві (для очних мазей)  
гелі для лікування ранового процесу.

Поліетиленоксидні основи. Поліетиленоксиди (ПЕО) (Роїу-  
аеіИуІепохубит) отримують полімеризацією етиленоксиду або  
поліконденсацією етиленгліколю. Випускаються з молекуляр-  
ною масою від 400 до 6000, мають консистенцію від рідкої до  
твердої. ПЕО без запаху і смаку, добре змішуються з водою,  
гліцерином, органічними розчинниками, нерозчинні в етері.

— .481

ГЛАВА И

оліях. ПЕО сумісні з більшістю ЛР, несумісні з фенолами,  
важкими металами, таніном. При поєднанні з АФІ, шо містять  
окси- та карбоксильні групи, можливий перебіг взаємодії  
з водневим зв'язкам з утворенням високоструктурованих сис-  
тем з втратою терапевтичної активності.

Основами для мазей слугують як сплави твердих і рід-  
ких ПЕО (марок 400, 1500, 4000), так і композиції ПЕО різної  
молекулярної маси з гліцерином та іншими допоміжними  
речовинами. ПЕО-основи нейтральні, гігроскопічні, фізіоло-  
гічно індиферентні, при тривалому застосуванні не мацеру-  
ють шкіру, легко вивільняють ЛР, не є середовищем для роз-  
витку мікрофлори. Добре розчиняють гідрофільні речовини.  
Не піддаються дії електролітів, спирту. Мають слабкі бакте-  
рицидні властивості (у присутності ПЕО підвищується антимі-  
кробна активність антибіотиків, сульфаніламідів, антисепти-  
ків), осмотично активні (мають виражену дегідратувальну дію).  
Не порушують газообмін шкіри, малотоксичні, не мають по-  
дразнювані ьної дії на тканини, легко змиваються водою, стійкі  
до дії світла, вологи. Входять до фармакопеї більшості країн  
світу і є найширше використовуваними основами для промис-  
лових мазей.

Гелі полівінілпіролідону (ПВП). ПВП(Роїууіпуїругюіісіопит) —  
безбарвний, прозорий, аморфний, гігроскопічний порошок,  
розчинний у воді, гліцерині, ПЕО, хлороформі. Змішується  
з ланоліном, етерами, амідами, олією рициновою, похідними  
целюлози, силіконами. Утворює розчинні комплекси з вітамі-  
нами, антибіотиками, дубильними речовинами, барвниками.  
Розчини ПВП в концентрації 3—20% використовуються для  
виготовлення основ. ПВП широко використовуються також  
у косметиці.

Гелі полівінілового спирту (ПВС). ПВС — порошок або кру-  
пинки білого або злегка жовтуватого кольору, нерозчинний  
в спирті етиловому. У воді і гліцерині ПВС розчинний при  
нагріванні. Водні розчини ПВС високов’язкі.

Полімери і кополімери акрилової і метакрилової кислот. По-  
лі акрилова {ПАК) та поліметакрилова кислоти (ПМАК) — твер-  
ді речовини аморфної структури, які у водних розчинах утво-  
рюють в’язкі розчини із значенням рН = 3,0, мають поліелект-  
ролітні властивості, здатні обмінюватися іонами. Стійкі при  
широкому значенні рН. Утворюють комплексні сполуки з амі-

— 382 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

нами, несумісні з солями важких металів, солями азотистих  
основ. Мають інтерфероногенну активність. Торгові марки ПАК  
і ПМАК відомі під назвами карбопол, карбомер, еудражіт, аре-  
спол. Можуть бути використані як основа і в очних мазях.

Карбопол (СагЬороІит, 934, 940, 941 та ін.) — рідкозшитий  
кополімер кислоти акрилової і поліфункціональних зшиваль-  
них агентів (наприклад, аліловий естер пентаеритриту) (фірма  
“В. Р. воосіпсії СИетісаІ Со.”). НД на карбопол під назвою  
«карбомер» включена до фармакопей Британії, Франції і в Між-  
народну фармакопею. Зазначені полімери являють собою дріб-  
нодисперсні білі порошки, добре дисперговані у воді, утворю-  
ють в’язкі дисперсії з низьким рН = 7,3—7,8. Нетоксичні,  
не подразнюють шкіру, у кишечнику утворюють гідрогель, тому  
їх використовують у ЛФ пролонгованої дії. Хороші загусники  
води, спиртів, гліколей. На рані зберігають гелеву структуру,  
шо зумовлено їх високою згущувальною здатністю. їх викори-  
стовують для отримання пролонгованих очних крапель, суспен-  
зій, мазей, супозиторних основ, як емульгувальний агент і ста-  
білізатор у суспензіях.

Застосування цих полімерів у медицині зумовлено тим, шо  
мазі на основі рідкозшитих акрилових полімерів (РАП) при  
нанесенні на шкіру утворюють тонюсінькі гладенькі плівки,  
забезпечуючи пролонгований ефект, більш повно і рівномірно  
вивільняють ЛР, поглинають шкірні екскреторні та секреторні  
продукти, добре розподіляються по слизовій оболонці та шкі-  
рній поверхні, виявляють охолоджувальну дію, не мають ток-  
сичності і подразливої дії, добре видаляються водою, не забру-  
днюють одяг. Гелеві та емульсійні основи з використанням РАП  
інкорпорують лікарські речовини гідрофільної і ліпофільної  
природи.

Технологія гелів РАП: порошок насипають тонким шаром  
на поверхню розрахованої кількості води очищеної і залиша-  
ють для набухання протягом певного часу (залежно від марки  
карбомеру). Потім нейтралізують і перемішують за допомогою  
механічної мішалки з частотою 100 об/хв до отримання гомо-  
генного гелю.

Розчини олігоестерів. Олігоестери (ОЕ) являють собою есте-  
ри багатоатомних спиртів (гліцерину, сорбіту, діетил єн гліколю  
та інших речовин) з багатоосновними кислотами (винною, ли-  
монною, бурштиновою і т. ін.) Залежно від співвідношення

— 383

*ГЛАВА 11*

вихідних компонентів і ступеня їх конденсації отримують про-  
дукти різної в’язкості. Основи з ОЕ запропоновані для гормо-  
нальних мазей.

Блок-кополімери етилен- і пропілен оксиду. Проксаноли

(Ргохапоіит) — полімери, які складаються з поліоксипропіле-  
нової (ОП, гідрофобної) частини в середній частині макромо-  
лекули, а на кінцях — з поліоксіетиленових (ОЕ, гідрофільних)  
ланцюгів.

У Великобританії вони відомі як плюроніки, у США — по-  
локсомери і полоксалени, у нашій країні — проксаноли, гідро-  
поли. Молекулярна маса полімерів від 1000 до 16 000, отриму-  
ють їх різної консистенції: від гідрофобних рідин, шо не змі-  
шуються з водою, до твердих, добре розчинних речовин. Роз-  
чиняються в спиртах, не розчиняються в гліцерині, мінеральних  
маслах. Властивості залежать від співвідношення ОЕ: ОП та  
їхньої довжини. Сумісні з усіма лікарськими речовинами, крім  
фенолів, амінокислотних сполук; малогігроскопічні, не спри-  
чиняють корозію.

Малотоксичні, не подразнюють шкіру, не мають сенсібілі-  
зувальної дії. За абсорбційними властивостями не поступають-  
ся ПЕО. проявляють підсушувальну дію на тканини і слизові  
оболонки. У звичайних концентраціях не мають смаку. В Укра-  
їні використовуються проксанол-268 — воскоподібна речови-  
на, проксанол-168 — мазеподібна речовина, гідропол-200 — в’яз-  
ка рідина.

Гелі глинистих мінералів. До складу глинистих мінералів ухо-  
дять каолініт (основний мінерал білої глини), монтморилоніт  
(основний мінерал бентоніту), гідрослюди, галуїзит та ін. Скла-  
даються з кремній оксиду, алюміній оксиду та води; алюміній  
може бути частково заміщений залізом або магнієм. У незнач-  
них кількостях можуть бути присутні кальцій, калій, натрій,  
титан.

Глинисті мінерали — високодисперсні системи, мікрокри-  
сталічні частинки розміром 0,1 — 1 мкм мають лускату або пла-  
стинчату форму. Використовуються у вигляді 10—12 %-вих су-  
спензій для отримання мазевих основ і сухих мазей-концент-  
ратів. У концентрації 10% утворюють драглеподібні маси.  
Біологічно нешкідливі. Гелі легко розподіляються по шкірі,  
швид-ко висихають, хімічно інертні, мають емульгувальні вла-  
стиво-сті, поглинають шкірні виділення.

— 384 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

Фітостеринові основи. Фітостерин (РИу^егіпит) являє со-  
бою білий або злегка жовтуватий порошок, жирний на дотик.  
Нерозчинний у воді, але адсорбує велику кількість води (до  
1200 %). Для мазей використовують основу з 12—15 % фітосте-  
рину і 88—85 % води. Основа легко намазується, при трива-  
лому зберіганні висихає, але відновлює властивості при змі-  
шуванні з водою. Добре вивільняє ЛР, не подразнює шкіру.  
Можна готувати сухі мазі-концентрати, що застосовуються  
в косметології.

1. Дифільні мазеві основи

Це-штучно створювані композиції, що мають як гідрофіль-  
ні, так і гідрофобні властивості. Можуть сприймати і емульгу-  
вати різні рідини (за рахунок наявності ПАР), солюбілізують  
нерозчинні ЛР і сприяють їх розподіленню в основі. Основи  
зменшують поверхневий натяг між шкірою і маззю, що сприяє  
всмоктуванню АФІ, не перешкоджають газо- та теплообміну  
шкіри, мають хороші консистентні властивості. Терапевтич-  
ний ефект мазей на цих засадах вищий, ніж на гідрофобних.  
Вони поділяються на абсорбційні і емульсійні.

Абсорбційні гідрофобні основи — це безводні композиції гід-  
рофобних компонентів у поєднанні з безводним ланоліном або  
іншими ПАР, здатні інкорпорувати воду з утворенням емульсії  
(в/о). їх застосовують для приготування мазей з ЛР, які підда-  
ються гідролізу в присутності води. Присутність ПАР в абсорб-  
ційних основах позитивно впливає на виявлення терапевтич-  
ної активності мазей.

Абсорбційні гідрофільні основи — безводні композиції гідро-  
фільних речовин з ПАР (ПЕО + цетиловий спирт, бентоні-  
ти + ЦМ тощо).

Емульсійні основи — багатокомпонентні основи, що містять  
воду. Вони підвищують усмоктування ЛР, забезпечують м'я-  
кість, еластичність шкіри, зменшують запальні процеси. Лі-  
карські речовини можна ввести в обидві фази основи (і гідро-  
фільну, і гідрофобну). Ці основи менш в'язкі, ніж абсорбційні.

Емульсійні основи типу о/в — найбільш ефективні, але засто-  
совуються рідше. Вони поглинають ранові виділення, не зали-  
шають жирного сліду, мають добру консистенцію, але при збе-  
ріганні втрачають воду і змінюють консистенцію (як емуль-

— 385 —

*ГЛАВА 11*

гатори в таких основах використовують натрієві, калієві, три-  
етаноламінові солі жирних кислот, твін-80).

Емульсійні основи типу в/о сприяють виявленню активності  
лікарських речовин в дешо меншому ступені, ніж емульсійні  
основи типу о/в, але більш ефективні, ніж гідрофобні та абсорб-  
ційні основи. Можуть спричиняти набухання шкіри і підвищу-  
вати всмоктування лікарських речовин. Зберігаються краще,  
малов’язкі, мають хороші адгезійні властивості, легко видаля-  
ються зі шкіри, надають мазі хорошого товарного вигляду, еко-  
номічно доступні.

Поверхнево-активні речовини, шо застосовуються  
для виготовлення дифільних основ мазей

Аніоноактивні ПАР. Мила — хімічні сполуки або суміш спо-  
лук, шо утворюються при взаємодії аніонів жирних кислот  
з катіонами органічних або неорганічних основ. Натрієві, ка-  
лієві мила і мила органічних основ утворюють емульсії прямо-  
го типу о/в. Мила лужноземельних і полівалентних металів утво-  
рюють емульсії зворотного типу в/о. Для утворення емульсій-  
них основ типу в/о використовують магній олеат.

Алкілсульфати — сірчанокислі естери вищих спиртів. Алкіл-  
сульфати можуть бути солями одновалентних і полівалентних  
металів (натрій лаурилсульфат; натрій міристилсульфат; натрій  
цетилсульфат; натрій стеарилсульфат і т. ін.). Натрій алкілсуль-  
фати стабілізують емульсії прямого типу о/в. З подовженням  
аліфатичного ланцюга розчинність сполук і їх емульгувальна  
активність зменшуються.

Емульгатор № 1 (Ети^епБ Nо. І) складається з суміші нат-  
рієвих солей сірчанокислих естерів високомолекулярних спир-  
тів з кількістю вуглецевих атомів від 16 до 18 (15 %) та чистих  
спиртів (85 %). До складу емульгатора входять цетиловий, окта-  
дециловий та інші спирти. Являє собою тверду масу, що нагадує  
стеарин, зі слабким жовтим відтінком і температурою плав-  
лення 50—60 °С. Добре змішується з оліями, не розчиняється  
у воді, легкорозчинний у хлороформі. Одна частина емульга-  
тора № 1 здатна емульгувати до 9 частин води. Утворює емуль-  
сію типу о/в. Емульгатор можна застосовувати з іншими ПАР,  
такими як натрій-КМЦ, емульгатором Т-2 та іншими речови-  
нами.

— 386 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

Катіоноактивні ПАР. Для цих сполук характерна слабка по-  
верхнева активність з утворенням емульсій прямого типу (о/в).  
Багато представників з катіоноактивних ПАР мають бактери-  
цидні властивості і застосовуються як консерванти і дезінфіку-  
вальні речовини. Для виготовлення мазевих основ практично  
не використовуються.

Амфолітні (амфотерні) ПАР. Ці сполуки характеризуються  
наявністю в молекулі груп кислої та основної функції, що змі-  
нюється залежно від величини рН. У кислому середовищі ці  
сполуки виявляють катіоноактивні властивості, в лужному —  
аніоноактивні. Хороші емульгатори, стійкі в кислих і лужних  
середовищах.

Неіоногенні ПАР. Неіоногенні ПАР виявляють свої власти-  
вості в невеликих концентраціях, малочутливі до змін темпе-  
ратури, рН середовища і присутності сильних електролітів.  
Дифільні молекули неіоногенних ПАР складаються з довгого  
вуглеводневого ланцюга з кількома полярними, але неіоноген-  
ними (гідроксильними, етерними) групами.

Вищі жирні спирти практично не розчиняються у воді, сплав-  
ляються з жирами, вуглеводнями. До цієї групи належать спирти  
цетиловий і стеариловий або їх суміш, названа спиртом цето-  
стеариловим.

Емульсійні воски (Сега етиШАсат) — сплав 70 % високомо-  
лекулярних насичених спиртів кашалотового жиру з ЗО % емуль-  
гатора — калієвої солі діетерів фосфорної кислоти і високо-  
молекулярних насичених спиртів. Тверда однорідна маса, від  
білого до світло-кремового кольору, добре сплавляється з жи-  
рами, оліями, вуглеводнями, рН = 5,8—7,0. Використовується  
в емульсійній основі, шо являє собою сплав вазеліну з 5 % емуль-  
сійного воску і 28,5 % води. Основа стійка, сумісна з багатьма  
лікарськими речовинами, добре переноситься. Широко вхо-  
дить до косметичних кремів.

Брії(Вгу-35) — етери поліетиленоксиду, вищих жирних спир-  
тів і спиртів шерстного воску, утворюють емульсії прямого  
типу о/в.

Високомолекулярні циклічні спирти. Основним продуктом,  
що містить циклічні спирти, є ланолін, що отримується з про-  
мивних вод овечої шерсті.

Ланолін {Асіерь І^апае, Ьапоііпит апИусігісит) являє собою  
суміш рідких і воскоподібних естерів вищих жирних кислот

— 387 —

*ГЛАВА 11*

з аліфатичними і циклічними спиртами (70—80 %) з вільними  
иисокомолекулярними спиртами, кислотами. Основними ком-  
понентами ланоліну є стероли — холестерин та ізохолестерин  
(у вільному і в зв’язаному до 20% вигляді), ергостерин, холе-  
станол, спирти нетиловий, карнаубіловий та естери иих спир-  
тів з кислотами: пальмітиновою, міристиновою, карнаубовою,  
церотиновою.

Ланолін безводний — в’язка маса буро-жовтого кольору, зі  
слабким своєрідним запахом і температурою плавлення 36—  
42 °С. Легко сплавляється з гідрофобними речовинами. По-  
глинає до 150% воли, до 40% етилового спирту 70%-вого,  
40 % гліцерину. Дає емульсію типу в/о. Хімічно індиферент-  
ний, важко окиснюється і обмилюється, нейтральний. Лано-  
лін добре вбирається в шкіру, стійкий до вологи, світла, має  
високу в’язкість, прилипчастість до шкіри. Додається в мазеві  
основи до жирів і вуглеводнів як гідрофілізувальний компо-  
нент, здатний збільшувати всмоктуваність лікарських речовин.  
При приготуванні мазі на безводній основі водорозчинні до-  
поміжні речовини розчиняють у мінімальній кількості води,  
емульгують рівною масою ланоліну.

Спирти шерстного воску отримують омиленням ланоліну  
розчинами лугів з метою збільшення кількості спиртів ланолі-  
ну. Являють собою тверду масу жовто-коричневого кольору зі  
слабким своєрідним запахом. Мають високу емульгувальну  
здатність (можуть сприймати до 180 частин водних розчинів,  
утворюють емульсійні мазі типу о/в), не спричиняють алергії,  
подразнювальної дії. Сумісні з багатьма лікарськими речо-  
винами.

У емульсійні основи також додають ланолін ацетильований,  
поліоксіетилвований, гідрований (гідролін), які мають високу емуль-  
гувальну здатність.

Стероїдні спирти — хороші емульгувальні властивості ма-  
ють суміші холестерину та його естерів з вищими жирними

кислотами.

Фітостерин — продукт лужного гідролізу деревини хвойних  
порід, являє собою суміш 40 % (і-ситостерину, 30 % лігноцери-  
нового спирту, 20% лігноцеринової кислоти, 5% неорганіч-  
них речовин і 5 % води. (З-Ситостерин являє собою білий або  
злегка жовтуватий порошок, жирний на дотик. Добре розчи-

— 388 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

няється в органічних розчинниках, здатний абсорбувати до  
1200 % води з утворенням гідрофільних основ.

Неповні естери вищих жирних кислот з одно- і багатоатомни-  
ми спиртами. Як багатоатомні спирти використовують етилен-  
гліколь, поліетиленгліколь, гліцерин, сорбіт, маніт та інші ре-  
човини. Стабілізують емульсії 2-го роду. Велику емульгувальну  
здатність мають моногліцериди вищих жирних кислот: олеат,  
стеарат. Для основ мазей застосовують пропіленглікольмоно-  
стеарат (МГД), етилен- і діетиленглікольмоностеарат (олеат),  
поліетиленглікольмоностеарат (олеат), ацетильовані моноглі-  
цериди.

Емульгатор Т-1 {Ети^епБ Т-1) являє собою тверду суміш  
моно- і діестерів дигліцерину і стеаринової кислоти. Темпера-  
тура плавлення 50—58 °С. Використовується для одержання  
основ мазей і в харчовій промисловості.

Емульгатор Т-2 (Ети^епБ Т-2) — суміш моно- і діестерів три-  
гліцеринів пальмітинової і стеаринової кислот. Являє собою  
тверду воскоподібну масу з температурою плавлення 46—50 °С.  
Використовується для приготування емульсійної основи ти-  
пу в/о.

Пентол (РеШоІит) — суміш моно- і діестерів чотирьохатом-  
ного спирту пентаеритриту. .і кислоти олеїнової. Являє собою  
маслянисту рідину золотисто-жовтого кольору. Змішується не-  
обмежено з водою, вуглеводнями, жирами, оліями, утворюючи  
основу типу в/о, стійкий при зберіганні, заморожуванні, на-  
гріванні.

Жироиукри (жирні естери сахарози) — естери сахарози з ви-  
щими жирними кислотами (стеаринової, пальмітинової, олеї-  
нової). Кристалічні речовини, мають різну емульгувальну здат-  
ність, стабілізують основи типу о/в.

Спени (5рап) — естери спирту сорбітану з вищими жирни-  
ми кислотами. Залежно від використаної вищої жирної кис-  
лоти і ступеня етерифікації розрізняють кілька видів спе-  
нів. Спени використовують як емульгатори для отримання ему-  
льсійних основ мазей. Найбільш поширений сорбітанолеат  
(Спен-80), дає емульсію типу в/о. Емульсії стійкі від —15 до  
+50 °С. Емульгатор розчинний в оліях, спирті етиловому, су-  
місний з багатьма лікарськими речовинами. У США відомі  
як арлацели, в Англії —як крекси.

*ГЛАВА 11*

Твіни (Tween) — естери гюліоксіетильованого сорбітану та ви-  
щих жирних кислот. Розрізняються залишками вищих жирних  
кислот і ступенем полімеризації етиленоксиду. Твіни добре роз-  
чиняються у воді і органічних розчинниках, добре змішуються  
з вуглеводнями та жирами, витримують стерилізацію. Викори-  
стовуються як солюбіл і затори та стабілізатори в суспензіях,  
емульгатори для отримання емульсій типу о/в. У лікарських  
препаратах твіни знижують антимікробну дію ЛР. Недолік їх  
в емульсіях для внутрішнього застосування — присмак мила.

1. ТЕХНОЛОГІЯ М’ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
   НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

Виробництво МЛЗ сконцентровано на фармацевтичних  
фабриках або великих хіміко-фармацевтичних заводах (вели-  
котоннажне виробництво). Відмінними особливостями вироб-  
ництва мазей в заводських умовах є те, шо їх готують у спеці-  
альних цехах із застосуванням складного обладнання за техно-  
логіями, які забезпечують їх стабільність не менше двох років,  
відповідно до розробленої та затвердженої документації. Виго-  
товлення нестерильних МЛЗ здійснюється у виробничих при-  
міщеннях, які відповідають класу чистоти D, а стерильні мазі —  
у приміщеннях класу чистоти С або А/В.

У фармацевтичному виробництві частіше доводиться готу-  
вати комбіновані мазі, що містять компоненти, розчинні і не-  
розчинні в основі або воді. Усе це визначає технологію отри-  
мання мазей і апаратуру. У технології МЛЗ дуже важливими є  
такі чинники: ступінь дисперсності лікарських речовин, спосіб  
уведення ЛР в основу, час, швидкість і порядок змішування  
компонентів, температурний режим та інші параметри. Вони  
впливають на консистенцію, реологічні властивості, однорід-  
ність, стабільність при зберіганні та фармакотерапеетичну ефек-  
тивність мазей.

Лікарські речовини містяться в оточенні в’язкої основи,  
вивільнення з якої ускладнено. Зі збільшенням дисперсності  
ЛР зростає їх питома поверхня, що збільшує поверхню конта-  
кту зі шкірою та слизовими оболонками організму і збільшує  
біологічну доступність. Тому при виготовленні мазі потрібно  
досягти максимальної дисперсності АФ1 і рівномірного розпо-  
ділення їх в основі. Мазі готують на основі, зазначеній у НД.

— 390 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

Лікарські речовини вводять в основу відповідно до їх фізи-  
ко-хімічних властивостей:

* жиророзчинні АФІ попередньо розчиняють в розплаві гід-  
  рофобної основи або гідрофобних компонентів складних основ;
* водорозчинні АФІ розчиняють у воді, яка є складовою  
  частиною мазі, а потім змішують з основою;
* нерозчинні ні у воді, ні в основі ЛР попередньо здрібню-  
  ють у найдрібніший порошок, змішуючи з половинною кількі-  
  стю (від маси ЛР) попередньо розплавленої основи, отримую-  
  чи концентрат;
* леткі речовини вводять до складу мазей в останню чергу  
  при температурі не вище 40 °С.

1. Технологія гомогенних мазей

Гомогенні мазі характеризуються відсутністю міжфазної  
поверхні розділення між лікарськими речовинами та основою.  
Лікарська речовина розподілена в основі за типом розчину,  
тобто знаходиться в молекулярному або міцелярному ступені  
дисперсності.

Мазі-розчини готують, коли ЛР розчинні в основі. У таких  
випадках треба прагнути розчинити речовини в основі, бо при  
розчиненні досягається їх Максимальне диспергування і краща  
можливість всмоктування. АФІ розчиняють у теплій основі  
і перемішують до охолодження маси. При виготовленні мазей-  
розчинів треба враховувати, шо їх не можна готувати в концен-  
трації, близькій до насиченої (для уникнення кристалізації лі-  
карських речовин).

Екстракційні мазі нині зустрічаються рідко. їх одержують  
шляхом екстрагування діючих речовин з рослинної або тварин-  
ної лікарської сировини розплавленою мазевою основою або  
рослинною олією. Такі мазі широко застосовуються в гомео-  
патії і в зарубіжній практиці (мазь сухоцвіту болотного, мазь  
звіробою, мазь ехінацеї пурпурової тощо).

1. Технологія гетерогенних мазей

Гетерогенні мазі характеризуються наявністю міжфазної по-  
верхні розділення між лікарською речовиною та основою.

Мазі суспензійного типу містять тверді лікарські порошко-  
подібні речовини, здрібнені до мікроскопічних розмірів, нс-

— 391

*ГЛАВА 11*

розчинні в основі і розподілені в ній за типом суспензії.  
Мазі суспензійного типу готують у тому разі, коли в пропису

виписані:

* лікарські речовини, нерозчинні ні у воді, ні в основі;
* лікарські речовини (на гідрофобній або дифільній осно-  
  ві), розчинні у воді, але для розчинення яких потрібна значна  
  кількість (більше 3 % від маси мазі) води (кислота борна, нат-  
  рій тетраборат тощо);
* лікарські речовини, розчинні у воді, але мають токсичну  
  дію на організм (резорцин), у дерматологічні мазі вводять за  
  типом суспензії.

Ступінь фармакотерапевтичної активності суспензійних  
мазей залежить від величини частинок лікарських речовин  
і типу основи. При введенні АФІ потрібно досягти їх макси-  
мальної дисперсності та питомої поверхні.

Мазі емульсійного типу {креми) — мазі м’якої консистенції  
у вигляді емульсії типу о/в або в/о. Для отримання стабільних  
емульсійних мазей необхідне додавання емульгатора.

Комбіновані мазі — це багатофазні мазі, що являють собою  
поєднання попередніх типових випадків. Під час приготуван-  
ня мазей комбінованого типу керуються правилами, передба-  
ченими для окремих типів мазей.

Технологічний процес виробництва мазей на фармацевтич-  
них підприємствах, як правило, включає такі стадії: підготов-  
ка сировини; приготування основи; одержання концентрату; при-  
готування мазі; гомогенізація; фасування, маркування, пакуван-  
ня. Залежно від складності рецептури мазей та фізико-хімічних  
властивостей компонентів, шо входять до їх складу, у техноло-  
гічну схему виробництва можуть бути включені додаткові опе-  
рації. Усі стадії та операції строго контролюються відповідно  
до технологічного регламенту від початку і до кінця виробни-  
чого циклу.

Підготовка виробництва здійснюється відповідно до класів  
чистоти та інших вимог НД.

Підготовка сировини складається з операцій підготовки ос-  
нови і АФІ.

Підготовка основи включає в себе операції розчинення або  
сплавлення її компонентів з подальшим видаленням механіч-  
них домішок фільтруванням. Компоненти основи (вазелін, ла-

— 392 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

нолін, віск, тверді емульгатори № 1 і 2, емульсійні воски, полі-  
етиленоксид 1500 та інші речовини) розплавляють в електро-  
котлах або в котлах з паровими оболонками (рис. 11.2). За фор-  
мою вони можуть бути циліндричними або сферичними, а для  
зливання розплавленої маси їх роблять перекидними або зі  
зливними кранами, з тенами або паровою оболонкою. Здебіль-  
шого такі котли мають багатолопатеві мішалки (частота обер-  
тання мішалки — від 10 до 200 об/хв), фторопластові скребки,  
підйомну кришку, що зсувається з люком або з механізмом  
піднімання кришки. Завантаження і вивантаження може від-  
буватися зверху або знизу котла.

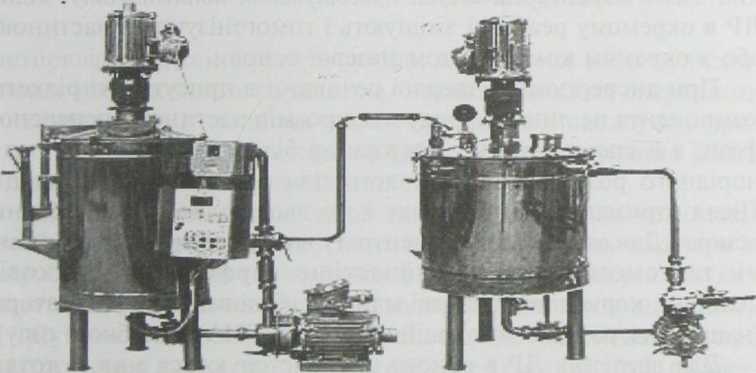


Рис. 11.2. Котел для плавлення основи (змішувач)

У котел завантажують компоненти для приготування мазе-  
вої основи (у строгому порядку за зменшенням температури  
плавлення). Далі маса нагрівається і ретельно перемішується.  
Готова суміш через фільтр, який затримує всі механічні та інші  
включення, надходить в основний реактор для подальшого  
приготування мазі. Мазеві котли включені в групу допоміжно-  
го обладнання для виробництва.

Розплавлену основу через трубопровід, що обігрівається,  
переводять у реактор для приготування мазі. Для перекачуван-  
ня розплавленої основи використовують різні типи насосів.  
Найбільш доцільно застосовувати шестеренчасті насоси, бо вони  
добре працюють у в’язких середовищах.

— 393 —

*ГЛАВА 11*

Підготовка лікарських речовин включає подрібнення, просі-  
ювання (якшо ЛР входять до мазі за типом суспензії), розчи-  
нення у воді або компоненті мазевої основи (якшо це мазь-

емульсія або мазь-розчин).

Уведення лікарських речовин в основу може включати розчи-  
нення речовин в основі (мазь-розчин) або додавання твердих  
речовин до основи (мазь-суспензія). У випадках комбінованих  
мазей можуть здійснюватися і той, і інший процеси. При ви-  
робництві суспензійних мазей простого перемішування буває  
недостатньо для отримання необхідної однорідності та ступеня  
дисперсності ЛР в усьому об’ємі мазевої основи. Тому для та-  
ких мазей характерна стадія приготування концентрату, коли  
ЛР в окремому реакторі змішують і гомогенізують з частиною  
або з окремим компонентом мазевої основи.

При диспергуванні твердої речовини в присутності рідкого  
компонента не лише зменшується розмір частинок дисперсної  
фази, а й спостерігається одержання більш рівномірного і од-  
норідного розподілення твердого тіла в рідкому середовищі.  
Після отримання концентрату його вводять до іншої частини  
основи. Для отримання концентрату використовують різні мли-  
ни та гомогенізатори, найчастіше перфоровані дискові,  
колоїдні, корундові, кільцеві млини і вбудовані гомогенізатори  
(наприклад, роторно-пульсаційний апарат (РПА) заглибного типу).

Для введення ЛР в основу використовуються мазеві котли  
або реактори. Вони забезпечуються потужними мішалками,  
пристосованими для роботи у в’язких середовищах (якірні, тур-  
бінні, планетарні і т. ін.).

На рис. 11.3 зображений типовий реактор, призначений для  
змішування густих компонентів з високою в’язкістю. Він має  
корпус, кришку з умонтованою в неї завантажувальною лій-  
кою, оглядове вікно, клапани, штуцери і патрубки для введен-  
ня різних компонентів. Усередині корпуса розміщена якірна  
мішалка зі скребками, відповідними профілю корпуса. Мішал-  
ки колоїдна та турбінна забезпечують якісне перемішування  
компонентів мазі. Завантаження реактора здійснюється через  
люки, розташовані в кришці, корпус має оболонку для підве-  
дення гарячої або холодної води.

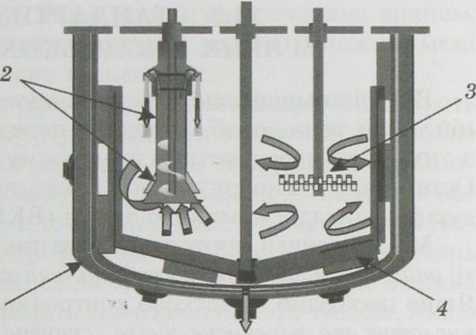
Змішування компонентів у реакторі можна проводити при  
різних температурах, у середовищі інертного газу, з постійним

— 394 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

Рис. 11.3. Реактор-змі-  
шувач:

/— парова оболонка (для  
охолодження та/або нагрі-  
вання); 2— гомогенізатор  
з колоїдним млином і гвин-  
том живлення; 3 — турбін-  
на мішалка; 4 — якірна мі-  
шалка зі скребками



Вихід продукту

вимірюванням температури суміші, вмісту в ній вологи, визна-  
чення маси та інших параметрів. Управління всіма операціями  
виконується з пульта, на якому встановлені записуючі при-  
строї. Такого типу реактори призначені для отримання мазей  
сплавів, розчинів і емульсійного типу.

Однак за допомогою лише мішалок не можна домогтися  
необхідної дисперсності суспензійних мазей. Тому мазі при їх  
виробництві піддають гомогенізації, для чого використовують  
мазетерки різних типів (дискову, валкову, жорнову та інші типи).

Суттєво інтенсифікувати процеси, шо відбуваються при  
виготовленні таких дисперсних систем, як емульсійні, суспен-  
зійні і комбіновані мазі, можна шляхом використання ротор-  
но-пульсаційного апарату.

При виготовленні мазей, що містять аморфні речовини (сір-  
ка, цинк оксид, крохмаль і подібні), за допомогою РПА мож-  
ливе виключення стадії попереднього подрібнення ЛР. Вироб-  
ництво мазей, що містять АФІ з міцною кристалічною грат-  
кою (кислота борна, стрептоцид), передбачає попереднє тонке  
подрібнення препаратів перед застосуванням РПА. У будь-якому  
разі його використання дозволяє економити час, електроенер-  
гію і знижувати кількість допоміжних речовин порівняно з тра-  
диційними методами приготування мазей.

Технологічний процес приготування мазей може бути пері-  
одичним і безперервним. Періодичний процес може бути багато-  
ступеневим і залежить від кількості апаратів, в яких послідов-  
но проводять окремі стадії.

**395 —**

*ГЛАВА 11*

1. СТАНДАРТИЗАЦІЯ  
   М’ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Внутрішньоцеховий контроль мазей здійснюється на кож-  
ній стадії та операції, особливо перед фасуванням препарату  
з тим, щоб переконатися в якісному виготовленні продукту.  
Остаточний висновок за всіма показниками якості готової про-  
дукції дає відділ контролю якості (ВКЯ) підприємства.

МЛЗ зазвичай контролюють за такими показниками якос-  
ті: опис, ідентифікація', мікробіологічна чистота', кількісний вміст.  
Якщо необхідно, додатково контролюють розмір частинок, рН,  
кислотне та перекисне числа, супутні домішки, стерильність,  
герметичність контейнера.

Фармакопеї багатьох країн вимагають випробування мазей  
на мікробіологічну чистоту. У це поняття входить кількісне ви-  
значення життєздатних бактерій і грибів, а також виявлення  
певних видів мікроорганізмів, наявність яких неприпустима  
в нестерильних лікарських засобах.

М’які лікарські засоби, призначені для застосування на  
шкіру з важкими ушкодженнями, дитячі та очні засоби мають  
бути стерильними (!) або відповідати вимогам етапі ДФУ «Ефе-  
ктивність антимікробних консервантів» і вимогам статті «Мік-  
робіологічна чистота лікарських засобів».

Відхилення в масі мазей, розфасованих у банки чи туби,  
перевіряють шляхом зважування 10 доз.

Для суспензійних мазей визначається дисперсність части-  
нок за допомогою мікроскопа з окуляр-мікромером. Норми  
ступеня дисперсності твердих частинок є індивідуальними для  
кожної мазі і повинні бути зазначені в НД.

Ступінь дисперсності в емульсійних мазях також може бути  
встановлений за допомогою електронного мікроскопа з оку-  
ляр-мікрометром за умови забарвлення дисперсної фази. При  
цьому визначають діаметри 1000 крапель, а потім розрахову-  
ють у відсотках вміст крапель різного розміру. Метод легко  
виконується, проте норми якості для емульсійних мазей поки  
що в жодній фармакопеї не вказані.

Кількісний вміст ЛР виражають у грамах, міліграмах або  
одиницях активності (ОА) в 1 г лікарського засобу. Для консер-  
вантів регламентують і контролюють верхню і нижню межі  
вмісту. Для інших допоміжних речовин, здатних негативно  
впливати на фізіологічні функції, контролюють і регламенту-

**— 396 —**

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

ють верхню межу вмісту. Якщо допоміжна речовина впливає  
на біодоступність АФІ, регламентують верхню і нижню межі  
вмісту і проводять кількісне визначення.

Методика визначення герметичності контейнера. Відбирають  
10 туб лікарського засобу і ретельно витирають їх зовнішню  
поверхню фільтрувальним папером. Туби поміщають у горизон-  
тальному положенні на аркуш фільтрувального паперу і ви-  
тримують у термостаті при температурі 60±3 °С протягом 8 гол.  
На фільтрувальному папері не повинно бути слідів протікань  
ні з однієї туби. Якщо такі сліди спостерігаються лише з однієї  
туби, випробування проводять додатково ще з 20 тубами. Якщо  
сліди протікань спостерігаються більше ніж з однієї туби, ре-  
зультати випробувань вважають незадовільними. Результати  
випробувань вважають задовільними, якщо не спостерігають-  
ся сліди протікань з перших 10 туб або спостерігаються вони  
лише для однієї з ЗО туб.

Інші випробування МЛЗ проводяться відповідно до вимог  
чинної НД на окремі найменування мазей. Так, згідно з НД  
іноді в мазях потрібно визначити рН. Для цього наважку мазі  
заливають 50 мл води очищеної (50—60 °С) і струшують на віб-  
раторі протягом ЗО хв. Отриману водну витяжку фільтрують  
і потенціометрично визначають рН.

Інколи в мазях необхідно визначити їх структурно-механіч-  
ні властивості (консистенцію), ступінь вивільнення ЛР з мазей  
та стабільність їх за різних умов зберігання.

1. ФАСУВАННЯ І ПАКУВАННЯ  
   М’ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ЗБЕРІГАННЯ

Пакують МЛЗ у паковання з різних матеріалів. Мазі, шо  
містять водну фазу або леткі компоненти, пакують у посудини,  
що запобігають їх випаровуванню. Для пакування мазей часто  
використовуються алюмінієві і полімерні туби, а також банки  
скляні або з полімерних матеріалів місткістю 10, 20, 30, 50  
і 100 мл, які закриваються загвинчуваними кришками. Для фа-  
сування мазей ангро використовують бочки (50 і 100 кг), жер-  
стяні банки (по 5, 10 і 20 кг). Докладніше про паковання МЛЗ  
наведено в главі 2.

Мазі фасують за допомогою шнекових і поршневих дозу-  
вальних машин.

— 397

*ГЛАВА 11*

Найбільш зручним та сучасним пакованиям для мазей є  
туби, виготовлені з металу або полімерних матеріалів. Туба —  
найгігієнічніше і найзручніше паковання, на неї можна нано-  
сити поділку, шо припускає дозування мазі, до неї можуть до-  
даватися насадки (аплікатори) з пластмаси, шо дозволяють  
вводити мазь у порожнини і т. д. Для металевих туб використо-  
вують алюміній марок А6 і А7. їхня внутрішня поверхня покри-  
вається лаком (ФО-559), а зовнішня — емалевою фарбою, на  
яку потім наноситься марковання. Як полімерні матеріали для  
виготовлення туб використовують поліетилен низької та висо-  
кої густини, поліпропілен, полівінілхлорид. З метою герметиза-  
ції отвір туби закривають суцільною тонкою алюмінієвою плів-  
кою, зверху нагвинчують конічний бушон. Усередині бушона є  
гострий шип, яким проколюють отвір туби при користуванні.

Для наповнення туб використовують тубонаповнювальні  
машини лінійного і карусельного типу.

Послідовність роботи тубонаповнювальної машини. На ро-  
торному столі змонтовані попарно тубоутримувачі. Порожні  
туби з лотка за допомогою подавального пристрою встановлю-  
ються на розтулений тубоутримувач. Тут же проводиться про-  
дування туб і їх вакуумування з метою видалення пилу, залиш-  
ків пакувального матеріалу та ін. Після переміщення ротор-  
ного стола на певний заданий кут відбувається операція  
підтягування ковпачків для туб і їх рихтування (вдавлювання  
туб в тубоутримувачі до упору). Потім за допомогою фотоелек-  
тричного пристрою проводиться орієнтація туби за етикеткою.  
Цей же пристрій відіграє і контрольно-блокувальну функцію,  
відключаючи подачу мазі в разі відсутності туби в тубоутриму-  
вачі. У наступній позиції роторного стола відбувається напов-  
нення туби маззю, яка з бункера подається по шлангах через  
наповнювальні сопла. Сопло входить у тубу перед початком  
наповнення і піднімається в міру її наповнення. Після закін-  
чення відбувається зворотне відсмоктування мазі, завдяки чому  
вона не випливає з сопла в проміжках між стадіями наповнен-  
ня. Далі відбувається герметизація туби. Краї її сплющуються,  
і туба фальцюється один раз на 180°. Потім проводиться оста-  
точне фальцювання, стиснення фальца, нанесення на нього  
рифлення, цифр, що позначають дату випуску, серію тощо.  
Після цього туби подаються на транспортер або до спускового  
жолоба.

— 398 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

Рис. 11.4. Загальний вид  
тубонаповнювальної ма-  
шини ’

Тубонаповнювальні машини можуть мати пристрої, шо до-  
зволяють наповнювати туби мазями в середовищі інертного газу  
(антибіотики, легкоокиснювані речовини). Машини часто ком-  
плектуються в лінії з машинами, що подають порожні туби,  
машинами, які пакують у паперові пачки, складають їх у кар-  
тонні ящики. Ці машини одночасно наносять марковання. су-  
провідні написи тощо.

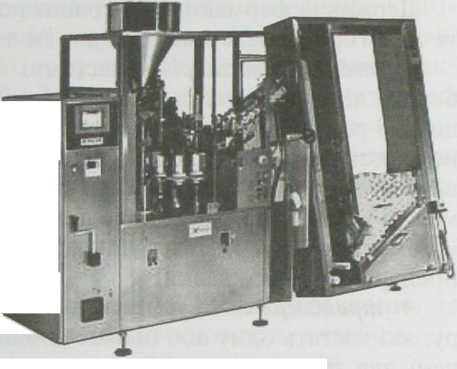
Зберігання. МЛЗ, незалежно від виду паковання, мають збе-  
рігатися в захищеному від світла місці при температурі не ниж-  
че нуля і не вище ЗО °С. Мазі, що містять дубильні речовини,  
йод, ртуть, не повинні стикатися з металевими предметами.

Серед перспективних напрямів розвитку необхідно відзна-  
чити подальше створення трансдермальних систем, що містять  
МЛЗ, які можуть бути більш ефективними і стати конкурента-  
ми багатьох інших способів уведення ліків. Нині також розро-  
бляються нові склади і технології мазей для лікування та про-  
філактики вірусних інфекцій, пухлин, захворювань серцево-  
судинної системи, ЦНС тощо.

1. ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ  
   ПЛАСТИРІВ

Пластирі (Етріаьіга) — лікарська форма для зовнішнього  
застосування, здатна прилипати до шкіри. Вони діють на шкі-  
ру, підшкірні тканини і в деяких випадках впливають на орга-  
нізм у цілому.

— .399 —



*ГЛАВА 11*

Державна фармакопея України розрізняє пластирі медичні  
та пластирі трансдермальні і дає їм такі визначення:

♦ медичні пластирі — епастичні ЛЗ, які містять одну або  
більше діючих речовин. Вони призначені для застосування на  
шкірі і розроблені для утримання ЛР або інших речовин у тіс-  
ному контакті зі шкірою так, шоб вони могли вільно адсорбу-  
ватися чи діяти як захисні або кератолітичні засоби. Пластирі  
мають щільно прилипати до шкіри при м’якому натисненні  
і зніматися без помітних ушкоджень шкіри або відшарування  
препарату від підкладки;

+ трансдермальні пластирі — еластичні ЛЗ різного розмі-  
ру, які містять одну або більше діючих речовин. Вони призна-  
чені для перенесення ЛР через шкірний бар'єр у системний  
кровотік при аплікації на неушкоджену шкіру. Вони забезпе-  
чують довге і безперервне надходження ліків без коливань кон-  
центрації і пов’язаних з цим несприятливих реакцій.

Пластирі можуть мати вигляд твердої маси при кімнатній  
температурі. При температурі тіла вони розм’якшуються, а при  
температурі 65—100 °С плавляться і утворюють густі рідини. За  
цих умов їх можна сплавляти з різними лікарськими та допо-  
міжними речовинами і змішувати з порошкоподібними мате-  
ріалами. Крім того, пластирі можуть випускатися у вигляді рі-  
дин, які фасують у скляні флакони, алюмінієві туби, аерозоль-  
ні балони. Нині номенклатура пластирів і їх призначення  
відрізняються великим різноманіттям.

Залежно від медичного призначення шкірні плас-  
тирі поділяють на епідерматичні, ендерматичні і діадерма-  
тичні.

Епідерматичні пластирі застосовують для оберігання шкіри  
від шкідливих впливів, для закриття дефектів шкіри, для збли-  
ження країв ран і фіксування пов’язок на поверхні шкіри.

Ендерматичні пластирі містять ЛР, що поверхнево вплива-  
ють на хвору шкіру.

Діадерматичні пластирі містять АФІ, що проникають крізь  
шкіру і впливають на глибоко залеглі тканини або чинять за-  
гальну дію на організм.

Епідерматичні пластирі повинні мати добру липкість, щільно  
приставати до шкіри і не подразнювати її. Вони можуть не мі-  
стити ЛР, виступаючи як перев’язувальний матеріал. Унаслі-  
док «парникового» ефекту епідерматичні пластирі сприяють

— 400 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

розм'якшенню шкіри, посилюють процеси кровообігу і роз-  
смоктування. Ендерматичні і діадерматичні пластирі є більш  
м’якими за консистенцією, тому шо мають забезпечувати мак-  
симальне вивільнення ЛР і їх проникнення на різну глибину  
тканини або надання резорбтивної дії.

Пластирі можуть випускатися у вигляді пластичної маси на  
підкладці, яка ще називається опорним покриттям (з полотна,  
коленкору, папіра, полімерних матеріалів тощо); твердих пла-  
стирних мас (циліндрів, брусків, плиток, паличок); рідких роз-  
чинів (шкірних клеїв).

До складу пластирної маси входять лікарські речовини та  
основа. Як лікарські речовини використовують антибіотики,  
сірку, кислоту саліцилову, екстракти, настойки та ін.

Шкірні пластирі складаються з липкої основи, яка може бути  
забарвлена і містить одну або більше ДР, нанесених однорід-  
ним шаром на відповідну підкладку, виготовлену з натураль-  
них або синтетичних матеріалів. Липкий шар має бути покри-  
тий відповідним захисним шаром, який видаляють перед аплі-  
кацією пластиру на шкіру. При видаленні захисного шару  
препарат не повинен відшаровуватися від підкладки.

Пластирі трансдермальні зазвичай складаються з опорного  
шару — носія ЛЗ, який містить діючу речовину (речовини).  
Пластирі з боку поверхні вивільнення АФІ покриті захисною  
плівкою, яку видаляють перед аплікацією на шкіру. Пластирі  
містять такі допоміжні речовини, як стабілізатори, розчинники  
і речовини, шо модифікують швидкість вивільнення або збіль-  
шують трансдермальну абсорбцію. Це можуть бути одно- або  
багатошарові тверді або м’які матриці, і в цьому випадку склад  
і структура матриці визначають криву дифузії діючих речовин  
на шкіру. Матриця може містити липкі, чутливі до тиску речо-  
вини, шо забезпечують прилипання до шкіри. Лікарський за-  
сіб може існувати як м’який резервуар, одна сторона якого  
являє собою мембрану, шо контролює вивільнення і дифузію  
ЛР із системи пластиру. Чутливі до тиску липкі речовини  
в цьому випадку можуть бути нанесені на деякі або всі частини  
мембрани або біля краю мембрани на підкладку. До чистої,  
сухої непошкодженої шкіри трансдермальний пластир щільно  
приліплюється легким натисканням руки або пальців. Зазви-  
чай захисна плівка складається з шару синтетичного або мета-  
левого матеріалу.

**— 401**

*ГЛАВА 11*

Пластирні основи можуть містити натуральні (каніфоль)  
і синтетичні смоли, віск, парафін, церезин, вазелін, ланолін,  
свинцеві солі вищих жирних кислот (свинцеве мило), жири,  
каучук, нітроцелюлозу, кополімери вінілпіролідону з вінілаце-  
татом, поліметакрилат і акрилати, леткі розчинники (етер, бен-  
зин, етанол). До її складу входять пластифікатори (лінетол, олії  
рослинні, дибутилфталат, спирт цетиловий тощо), антиокси-  
данти, наповнювачі тощо.

Залежно від складу пластирі класифікують на свинцеві  
(свинцево-смоляні і свинцево-воскові); смол я но-воскові', ка-  
учукові', рідкі (шкірні клеї).

1. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПЛАСТИРІВ

У процесі виготовлення пластирів речовини, які входять  
до складу, зазвичай розплавляють, потім змішують і фільтру-  
ють. Пластирна маса може бути сплавами, розчинами, суспен-  
зіями, емульсіями або комбінованими системами. Нерозчин-  
ні речовини спочатку подрібнюють у порошок. Добавляють  
їх, як і леткі речовини, до розплавленої, фільтрованої і напів-  
охолодженої маси при безперервному перемішуванні. Одно-  
рідну суміш виливають у відповідні форми, намазують на  
підкладку (товщина шару не має перевищувати 1 мм) або  
розливають у флакони чи аерозольні балони. Відмінність  
технології пластирів залежить від того, до якої групи вони  
належать.

Пластирі свинцеві. У хімічному відношенні це суміш свин-  
цевих солей вищих жирних кислот із залишком жирів, що не  
розклалися. За основу промислового способу виробництва свин-  
цевих пластирів узята реакція омилення жирів свинець окси-  
дом у присутності води при температурі кипіння маси. Плас-  
тирі свинцеві містять у своєму складі свинцеві мила, які спла-  
вляються зі смолами, воском, різними ЛР. Для їх приготування  
використовують емальовані котли або котли з нержавіючої сталі,  
які забезпечені оболонкою і мішалкою.

До цієї групи входять простий свинцевий пластир (Emplast-  
rum Plumbi Simplex), який застосовують самостійно або вико-  
ристовують як основу для приготування свинцево-смоляних (пла-  
стир свинцевий складний) і свинцево-воскових (пластир епілі-  
новий 4 %-вий, «Уреапласт» тощо) пластирів.

— 402 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

Пластирі смоляно-воскові. Основами смоляно-воскових пла-  
стирів є сплави смол і воску. До складу можуть уходити також  
жири та вуглеводи. Представником цього виду пластирів є мо-  
зольний пластир.

Мозольний пластир (Emplastrum ad clavos pedum) має в своє-  
му складі: кислоти саліцилової — 20 частин; каніфолі — 27 ча-  
стин; парафіну —26 частин; петролатуму — 27 частин. Являє  
собою однорідну м’яку липку, але не в’язку масу жовтого або  
темно-жовтого кольору. Температура плавлення — не вище 60 °С.  
Розплавлений пластир має характерний запах каніфолі. Засто-  
совується як засіб для видалення мозолів (кератолічний засіб).

Каучукові пластирі. Каучукові або гумові пластирі вперше  
були запропоновані в 1888 році і являють собою суміш каучуку  
зі смолами, лікарськими і допоміжними речовинами. Вони  
набули широкого розповсюдження завдяки багатьом перева-  
гам порівняно з іншими пластирами. Каучукові пластирі три-  
валий час зберігають свою клейкість; до них можна додавати  
в значній кількості ЛР, не змінюючи їх консистенцію; вони  
нешкідливі для людського організму, не вступають у взаємодію  
з АФ1 і зручні в застосуванні.

До каучукових пластирів належать лейкопластир, лейкопла-  
стир бактерицидний, мозольний «Саліпод», перцевий, крово-  
спинний «Феракрил», гірчичники.

Лейкопластир (Leucoplastrum) має такий склад: каучуку на-  
турального — 25,7 частини; каніфолі — 20,35 частини; цинк  
оксиду—32 частини; ланоліну безводного — 9,9 частини; па-  
рафіну рідкого — 11,3 частини; неозону Д — 0,75 частини.

Усі вихідні речовини мають бути вільні від води. Залишко-  
ва волога в матеріалах не повинна перевищувати 0,5 %, тому  
що пластир спочатку буде липким і марким, а потім буде від-  
ставати від тканини, кришитися. Каніфоль надає пластирній  
масі більшу липкість і містить смоляні кислоти, які виявляють  
подразнювальну дію на шкіру. Для нейтралізації цих кислот  
у масу вводять цинк оксид, у результаті чого утворюються ре-  
зинати. Цинк оксид чинить підсушувальну дію, тим самим за-  
побігає зайвій маркості пластиру. Ланолін і вазелінове масло  
виконують роль пластифікаторів. Для усунення процесу «ста-  
ріння» у масу вводять антистарителі — речовини, що уповіль-  
нюють окиснення каучуку. Це неозон Д (феніл-(3-нафтиламін),  
параоксидефініламін, еджрайт (альдоль-ос-нафтиламін). Як роз-  
чинник застосовують бензин.

**— 403 —**

*ГЛАВА 1І*

Технологія приготування. Лейкопластирі отримують шляхом  
простого тривалого змішування (упродовж 6 год) окремо при-  
готовлених:

* гумового клею (розчину каніфолі та каучуку в бензині);
* пасти антистарителів (гомогенізованої суміші ланоліну

з антистарителем);

* цинкової основи (гомогенізованої суміші ланоліну, вос-  
  ку та цинк оксиду).

Приготовлена пластирна маса наноситься на рухому стріч-  
ку підкладки за допомогою клеєпромазувальної (шпредінг)  
машини (рис. 11.5). Підкладку намотують на валик 3. Кінець  
стрічки протягують через верхню сушильну камеру з порожни-  
стими плитами /, які нагріваються парою, повертають назад  
через нижню камеру охолодження і закріплюють на приймаль-  
ному валику 2. На заправлену стрічку опускають ніж 5, устано-  
влюючи зазор 0,35—0,40 мм. На тканину перед ножем нано-  
сять пластирну масу з бункера. При русі стрічки ніж рівномір-  
но розподіляє лейкомасу по всій ширині тканини. Швидкість  
руху стрічки 7,5—8,5 м/хв.

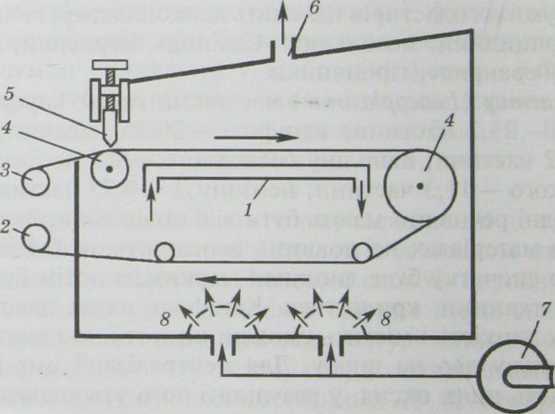


Рис. 11.5. Принцип роботи клеєпромазувальної машини

При проходженні стрічки над нагрітою плитою (температу-  
ра 100—105 °С) з нанесеного шару лейкомаси випаровується  
бензин, пари його відсмоктуються через трубу 6. Для більш  
повного випаровування бензину назустріч руху стрічки пода-

— 404 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

ють під тиском гаряче повітря. Далі стрічка через ведучий вал 4  
проходить над струменем холодного повітря (4—16 °С), шо  
подається через отвір 8 вентилятором 7, після чого намотуєть-  
ся на приймальний валик. По закінченні приймання стрічки  
на валик 2 машину виключають, а валики міняють місцями,  
повторюючи знову процес нанесення лейкомаси на тканину.  
Необхідний шар пластирної маси досягається в результаті 5—  
6 намазувань. Стрічки з валика перемотують за допомогою роз-  
мотувальної машини на картонні шпулі в рулони довжиною  
1 і 5,2 м. Далі рулони розрізають на котушки різних розмірів.  
Лейкопластир може випускатися в дрібній розфасовці у вигля-  
ді смуг розміром 4x10 см і 6x10 см на штапельному полотні,  
покритому захисним шаром целофану, по 10 штук у пакеті.

Відсмоктані пари бензину пропускають через адсорбер,  
де вони поглинаються, а потім десорбуються. Регенерований  
бензин знову вводять у виробництво.

У готовому пластирі контролюють: рівномірність намаза-  
ного шару (на 1 м2 пластиру має бути не менше 120 г лейко-  
маси); відривна клейкість (не менше 100 г/см2); кислотне чис-  
ло (32—37); кількість цинк оксиду (29—34 %).

Лейкопластир може служити основою для нанесення лікар-  
ських речовин. Таким є, зокрема, лейкопластир бактерицидний  
(Emplastrum adhaesivum bactericidum), який складається з марле-  
вої прокладки, просоченої розчином антисептика (фурацилі-  
ну — 0,02 %; синтоміцину — 0,08 %; брильянтового зеленого —  
0,01 % у 40 %-вому спирті етиловому), і має фіксуючу лейко-  
пластирну стрічку. Зверху пластир покривається захисним  
шаром з різних матеріалів. Пластир випускається різних роз-  
мірів.

Перцевий пластир (Emplastrum capsici). Являє собою однорід-  
ну липку масу жовто-бурого кольору, своєрідного запаху, на-  
несену на тканину розміром 12x18, 10x18, 8x18 см, а в пакет  
укладається по дві пари пластирів, перекладених захисним  
шаром целофану. Застосовується як знеболювальний засіб при  
подагрі, артриті, радикуліті, люмбаго і як відвол і кальний засіб  
при простудних захворюваннях.

Для нанесення на підкладку пластирної маси та її сушіння  
застосовують установку УСПЛ-І. В основу руху стрічки в су-  
шильній камері покладена завиткоподібна траєкторія. Сушар-  
ка компактна, невеликих розмірів і в технологічному циклі має

**— 405 —**

*ГЛАВА 11*

три тони. У перших двох зонах використовується нагріте по-  
вітря (35—40 °С і 65—75 °С відповідно, швидкість руху полот-  
на — 0,8—1 м/с). У третій зоні пластир охолоджується. Загаль-  
на тривалість висушування пластирної маси — 50 хв.

Ще більш перспективна камерно-гіетльова сушильна уста-  
новка (рис. 11.6), яка дозволяє використовувати будь-які під-  
кладкові матеріали (папір, неткані матеріали). Стрічка з плас-  
тирною масою 3 рухається і за допомогою опорних роликів 4  
проходить сушильні блоки /, де обігрівається нагрітим повіт-  
рям через газорозподільні касети 2. Пароповітряна суміш над-  
ходить в адсорбер для регенерації бензину.

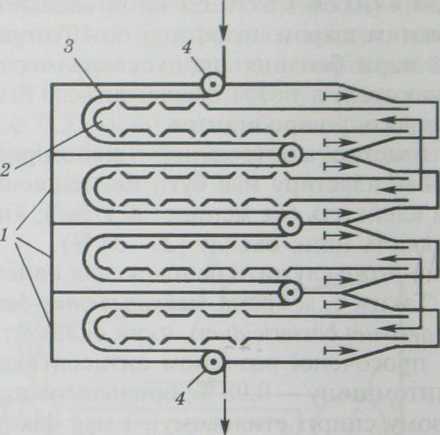


Рис. 11.6. Принцип роботи камерно-петльо-  
вої сушильної установки

В останній час каучуковий клей замінили на акрилатний.  
Нова технологія дозволяє успішно конкурувати нашій продук-  
ції з імпортними пластирами. Основні переваги нових пласти-  
рів: гіпоалергенний клейовий шар не викликає подразнення;  
надійна фіксація на поверхні тіла та ізоляція рани; безболісне  
видалення; повітропроникність; водостійкість; тілесний колір  
менш помітний на шкірі. Вони випускаються на чотирьох різ-  
них видах основ-підкладок: нетканому полотні, водостійкій плі-  
вці, еластичній віскозі та «фібрелі» різних розмірів і форми.

Дослідники Гарвардської медичної школи створили полі-  
мер під назвою РОБА — еластичний матеріал, здатний розсмок-

— 406 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

туватися протягом кількох днів або тижнів. З полімеру вчені  
отримали тканину, поверхня якої покрита мікроскопічними  
ворсинками — близько мільйона на 1 мм2 (таких як і в ящірки  
гекон, здатної переміщатися по стінах завдяки найдрібнішим  
ворсинкам на її лапках). Під дією сил Ван-дер-Ваальса лапки  
гекона можуть приклеюватися практично до будь-якої поверх-  
ні, ворсинки значно збільшують площу поверхні, роблячи ма-  
теріал клейким. Щоб пластир міг приклеюватися на вологі  
поверхні, його покривають тонким шаром полісахариду дек-  
страну. Новий матеріал не токсичний і не викликає запалення.  
У майбутньому він може бути використаний при операціях на  
серці, сечовому міхурі, легенях, шлунку, а також застосовува-  
тися для заклеювання ран.

1. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ГІРЧИЧНИКІВ

Гірчичники (Sinapismata) являють собою різновид каучуко-  
вих пластирів і випускаються у вигляді прямокутних аркушів  
паперу розміром 8x12,5 см, покритих порошком знежиреного  
насіння гірчиці товщиною 0,3—0,55 мм.

До складу гірчичників входять: порошок гірчичний — 98 час-  
тин; каучук натуральний до отримання маси — 100 частин; бен-

зин авіаційний марки Б-70 —

100 частин; папір. Застосову-  
ються як відводі кальний про-  
тизапальний засіб. Зовнішній  
вигляд гірчичників показаний  
на рис.11.7.

Сировиною для отримання  
порошку гірчиці служить зне-  
жирене насіння сарептської (5е-  
тіпа sinapis junceae) і чорної  
(Semina sinapis nigrae) гірчиці,  
яке містить глікозид синігрин,  
що розщеплюється під дією

ферменту мірозину на глюкозу, калій гідросульфат та етерну  
гірчичну олію (алілізотіоціанат). Етерна олія спричиняє силь-  
не подразнення і гіперемію шкіри. Насіння після обрушування  
(видалення) оболонки піддають подрібнюванню до середньої  
дрібності і з нього в гідравлічних пресах вичавлюють жирну

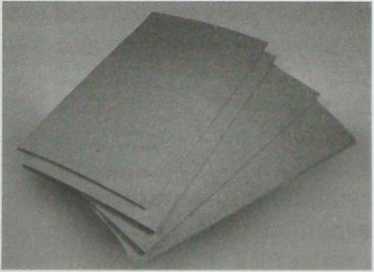


Рис. 11.7. Зовнішній вигляд гірчич-  
ників

— 407 —

*ГЛАВА 11*

олію. Залишки жирної олії з макухи екстрагують в апаратах  
типу «Сокслет». Присутність жирної олії негативно познача-  
ється на якості гірчичників — уповільнюється терапевтичний  
ефект і знижується їх стійкість при зберіганні (порошок гірчи-  
ці гіркне і відшаровується від паперу).

Технологія виготовлення гірчичників складається з таких  
стадій: приготування каучукового клею, гірчичної маси; про-  
цесів намазування, сушіння та різання рулонів на окремі гір-  
чичники; стандартизації готової продукції.

Для приготування каучукового клею в клеємішалку поміша-  
ють розпарений протягом 24—36 год і розрізаний на шматочки  
каучук, додають бензин і включають лопатеву мішалку на ЗО—  
40 хв. Потім масу фільтрують. Отриманий клей (1,35—2 %-вий  
розчин каучуку в бензині) являє собою густу малорухливу масу,  
що легко перетворюється в желеподібну масу в міру випарову-  
вання бензину.

Приготування гірчичної маси. Гірчична маса являє собою  
суміш гумового клею та гірчичного порошку в співвідношенні  
1 :1 — 1,1: 1. Вміст ефірної олії в макусі має бути не менше 1,11 %.  
Гумовий клей помішають в масомішалку, додають просіяний  
від великих частинок і сторонніх домішок гірчичний порошок  
і перемішують до отримання однорідної маси. Готову гірчичну  
масу насосом подають на вузол для намазування.

Процеси намазування, сушіння та різання виконуються на  
установці безперервної дії. Папір, згорнутий у рулон, прохо-  
дить через зазор між плитою столу і ванною. Проходячи під  
ванною, папір зверху покривається шаром гірчичної маси тов-  
щиною 0,3—0,5 мм, потім надходить у сушильну камеру (час  
сушіння 45 хв, температура повітря 80 °С). Утворена в камері  
пароповітряна суміш із бензином поступово відсмоктується  
і подається на рекуперацію бензину. Висушену стрічку розрі-  
зають на листорізальній машині на окремі гірчичники, некон-  
диційні відбраковують.

Є ще один спосіб виготовлення гірчичників, при якому  
паперову стрічку спочатку змащують розчином каучукового  
клею, а потім на неї просівають порошок гірчиці, що покриває  
тонким рівним шаром свіжонамазану клейку поверхню. Зго-  
дом папір пропускають між вальцями, які ущільнюють шар  
гірчиці, і сушать.

— 408 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

Наступна операція — різання рулону на окремі гірчичники за-  
даних розмірів і бракування некондиційних гірчичників.

Гірчичники фасують у пакети по 10 штук. Кожен десятий  
гірчичник має на задній стороні напис про спосіб застосуван-  
ня. Пакети укладаються в пачки по 600 штук і зберігають у су-  
хому місці, тому що в присутності вологи відбувається гідроліз  
синігрину і гірчичники втрачають активність. Термін зберіган-  
ня гірчичників — 8 міс.

Стандартизація готової продукції проводиться за кількіс-  
ним вмістом алілізотіоціанату, якого в гірчичниках (100 см2)  
має бути не менше 0,0119 г. Гірчичник, опущений у воду на  
5—10 с при температурі 37 °С і прикладений щільно до шкіри  
руки, Повинен викликати сильне печіння і почервоніння шкі-  
ри не пізніше ніж через 5 хв.

Нині випускають також гірчичник-пакет, який являє со-  
бою термозварений пакет з пористого паперу, шо не розмокає,  
з двох або одного боку і комбінованого матеріалу на паперовій  
основі з іншого боку. Гірчичник-пакет випускається розміром  
11x10 см і розділений на чотири рівних пакетики. Кожен паке-  
тик рівномірно наповнений гірчичною сумішшю. Загальний  
вигляд гірчичного пакета

показаний на рис. 11.8.

Гірчичник-пакет — міс-  
цевоподразнювальний засіб,  
дія якого зумовлена реф-  
лекторними реакціями, що  
виникають у зв’язку з подраз-  
ненням нервових закінчень  
шкіри. Також гірчичники  
застосовують для стимуляції  
місцевого кровообігу. Зруч-  
на форма випуску оберігає  
шкіру від прямого контакту

з гірчичним порошком, тому немає необхідності обмивати тіло  
після застосування гірчичників-пакетів. Гірчичник-пакет до-  
зволяє одному хворому використовувати його багаторазово.

Український ринок гірчичників представлений в основно-  
му продукцією Донецької фармацевтичної компанії «Сарел-  
та». Свою продукцію ця компанія представляє кількома вида-  
ми гірчичників: гірчичник-пакет традиційний, активований,  
перцевий тощо.

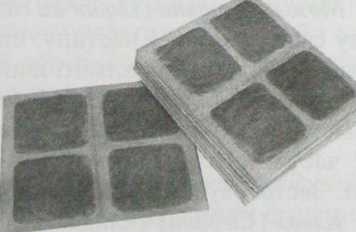


Рис. 11.8. Загальний вигляд гірчичного  
пакета

— 409 —

*ГЛАВА 11*

1. РІДКІ ПЛАСТИРІ

Рідкі пластирі (Emplastra liquida), або шкірні клеї — це в'язкі  
рідини, що залишають на шкірі після випаровування легколет-  
кого розчинника еластичну липку міцну плівку. Вони частіше  
застосовуються як епідерматичні та ендерматичні пластирі.  
У них пластирна плівка утворюється (за рахунок плівкоутво-  
рення) при висиханні розчинів каніфолі, нітроклітковини  
(у формі колодію), перхлорвінілової і формальдегідної смол  
в органічних розчинниках (етер, етанол, ацетон, рідше хлоро-  
форм, диметилформамід). Для додання плівці більшої еластич-  
ності до складу клеїв уводять олії рослинні, лінетол, дибутил-  
фталат, триацетин, спирт цетиловий. Рідкі пластирі випускають  
у флаконах і в аерозольному пакованні. Останні широко вико-  
ристовуються як стерильний перев’язувальний матеріал при ста-  
ціонарному та амбулаторному лікуванні в гінекології, дермато-  
логії та хірургії.

Клеї умовно поділяються на колодієві, до яких відносяться  
колодій, колодій еластичний, мозольна рідина, рідина Новіко-  
ва, колапласт і мікропласт, і смоляні — клеол, фурапласт, клей  
БФ-6, церигель.

Мозольна рідина ( Liquor ad davos) містить у своєму складі кис-  
лоту саліцилову — 1 частину; етанол 96 %-вий — 1 частину; ко-  
лодій — 8 частин; брильянтовий зелений — 0,01 частини.

Рідина Новікова (Liquor Novicovï) має такий склад: таніну —  
2 частини; брильянтового зеленого і етанолу 96 %-вого — по  
0,2 частини; олії рицинової — 0,5 частини; колодію — 20 час-  
тин. Застосовується для обробки саден і тріщин.

Клеол (Cleolum) складається з каніфолі — 45 частин; спирту  
етилового 95 %-вого — 37 частин; етеру медичного — 17 частин;  
олії соняшникової — 1 частини. Клеол являє собою прозору  
клейку густувату рідину жовтувато- або червонувато-бурого ко-  
льору із запахом етеру, слабкокислої реакції. Застосовується  
для фіксації хірургічних пов’язок на поверхні шкіри.

Фуратаст (з перхлоровінілом) (Luraplastum cum Perchlorvinylo)  
містить фурацилін — 0,25 частини, смолу перхлоровінілову —  
100 частин (плівкоутворювач), диметилфталат — 25 частин (пла-  
стифікатор), ацетон — 400 частин, хлороформ — 475 частин.  
Являє собою рідину світло-жовтого кольору сиропоподібної  
консистенції з запахом хлороформу. Випускається в склянках

— 410 —

М’які лікарські засоби. Медичні пластири

з темного скла по 50 мл. Застосовується для обробки дрібних  
травм шкіри з утворенням еластичної плівки, стійкої до дії води.

Клей БФ-6— 20 %-вий етанольний розчин синтетичної фо-  
рмальдегідної смоли з групи резолів. Як пластифікатор містить  
полівінілбутираль (бутвар). Випускається у флаконах по 10  
і 20 мл. Застосовується для обробки саден і тріщин, фіксації  
пов’язок.

1. ПЛІВКИ І ГУБКИ

У сучасній медицині використовується група препаратів, які  
можна умовно віднести до пластирів,— це гемостатичні і рано-  
загоюбальні препарати, виготовлені з тканин тварин у вигляді  
плівок і губок.

Плівка фібринна ізогенна (Membranula fibrinosa isogena) — це  
фібрин, отриманий з фібриногену плазми крові людини і про-  
сочений розчином гліцерину. Надає гемостатичну дію, сприяє  
регенерації тканин і загоєнню ран. Плівка, залишена в органі-  
змі, розсмоктується. Випускається у вигляді плівки в стериль-  
них скляних пробірках.

Губка фібринна ізогенна (Spongia fibrinosa isogena) — порис-  
тий фібрин, отриманий із плазми крові людини. За зовнішнім  
виглядом являє собою суху пористу пластину білого або кре-  
мового кольору розміром 2x2x1 або 6x2x1 см. Застосовується  
місцево для гемостазу при травмах і операційних кровотечах.  
Розсмоктується в ранах. Випускається в стерильних скляних  
флаконах.

Губка гемостатична колагенова (Spongia haemostatica collagen ica)  
готується з 2 %-Boro розчину колагену з додаванням фурацилі-  
ну і кислоти борної. Суха пориста маса жовтого кольору у фор-  
мі пластин, м’якої еластичної консистенції, добре вбирає ріди-  
ну. Виявляє гемостатичну і антисептичну дію, стимулює реге-  
нерацію тканин. Випускається у вигляді пластин розміром 5x5  
або 10x10 см, упакованих у пакети з поліетилену.

Плівка «Облекол» (Membranula “Oblecolum”) являє собою  
пластину з колагену з додаванням олії обліпихи ( І : 100). Засто-  
совують зовнішньо для лікування ран. Випускають пластини  
розміром 5x5 або І Ох 10 см у поліетиленових пакетах.

Губка желатинова (Spongia gelatinosa) виготовлена зі спеці-  
ально обробленого желатину харчового. Являє собою суху по-

— 411 —

*ГЛАВА 11*

ристу масу білого кольору. Виявляє гемостатичну дію. Випус-  
кається в розфасовці по 0,6 г.

Губка антисептична з канаміцином ( Spongia antiseptica сит  
Капатусіпо) — суха пориста маса жовтуватого кольору. Містить  
желатин з додаванням канаміцин сульфату, фураниліну, каль-  
цій хлориду. Виявляє гемостатичну і протимікробну дію. Ви-  
пускається у вигляді шматків масою 0,5—0,7 г у прозорому  
папері і полівінілхлоридних пакетах; по 10 губок у пакованні.

1. НАПРЯМИ ВДОСКОНАЛЕННЯ ПЛАСТИРІВ

Загально відомо, що один з перспективних шляхів уведен-  
ня ЛЗ — черезшкірний, або перкутанний, тобто застосування  
ліків через неушкоджену шкіру. Однак донедавна перкутанний  
шлях уведення використовувався практично тільки для локаль-  
ної (місцевої) дії на патологічний процес, але завдяки застосу-  
ванню прискорювачів усмоктування цей спосіб уведення ліків  
в організм набув великої значимості. Нині випускають низку  
лікарських препаратів деяких гормонів, вітамінів, ферментів,  
антибіотиків для перкутанного призначення. На сьогодні най-  
більш перспективними с ранозагоювальні пластирі місцевої дії,  
що містять біорозчинні БАР, виділені з сировини тваринного  
походження на основі природних полімерів — колагену, елас-  
тину, хітину тощо. Заслуговують також уваги пластирі, в яких  
поєднується дія АФІ з впливом магнітного поля, які ефективні  
при лікуванні міозиту, невралгії та ін.

Перспективним напрямом подальшого розвитку та вдоско-  
налення пластирів також є розробка трансдермальних терапев-  
тичних систем ( TTC), які здійснюють черезшкірний пролонго-  
ваний транспорт ЛР для системної дії на організм. Питання їх  
створення та виробництва викладені в главі 16.

ГЛАВА 12

Лікарські засоби для ректального  
і вагінального застосування

Лікарські засоби для ректального застосування (ректальні ЛЗ)  
призначені для введення в пряму кишку з метою отримання  
системної або місцевої дії. Вони можуть також використовува-  
тися з діагностичною метою. Лікарські засоби для ректального  
застосування класифікують:

* на ректальні супозиторії;
* ректальні капсули;
* ректальні розчини, емульсії та суспензії;
* порошки і таблетки для приготування ректальних роз-  
  чинів або суспензій;
* м’які лікарські засоби для ректального застосування;
* ректальні піни;
* ректальні тампони.

Лікарські засоби для вагінального застосування (вагінальні ЛЗ)  
можуть бути рідкими, м’якими або твердими, які призначені  
для застосування в піхву з метою забезпечення місцевої дії.  
Вони містять одну або більше діючих речовин у відповідній  
основі. Лікарські засоби для вагінального застосування класи-  
фіковані в ДФУ як:

* песарії;
* вагінальні таблетки;
* вагінальні капсули;
* вагінальні розчини, емульсії та суспензії;
* таблетки для приготування вагінальних розчинів і сус-  
  пензій;
* м’які лікарські засоби для вагінального застосування;
* вагінальні піни;
* вагінальні медичні тампони.

Найбільш популярною ЛФ, яка застосовується в проктоло-  
гії і гінекології, вважають супозиторії (від лат. Бирройііогіа —  
підставляти, підкладати). Ця лікарська форма відома людству  
не одне тисячоліття. З пам’яток, то дійшли до нас, відомо, що

— 413 —

*ГЛАВА 12*

мешканні Месопотамії та Єгипту лікувались супозиторіями, які  
складались з рослинних олій і тваринних жирів, меду, ладану,  
соків рослин, смол тощо. Ці речовини використовувалися як  
основи приблизно до XVIII століття, потім до кінця другого  
десятиліття XX століття як супозиторна основа використовува-  
лося лише масло какао. Нині впроваджено велику кількість  
супозиторних основ, які замінили попередню і мають незапе-  
речні переваги перед маслом какао.

1. ХАРАКТЕРИСТИКА  
   І ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ

Супозиторії — дозовані ЛФ, тверді при кімнатній темпера-  
турі, але такі, шо розплавляються або розчиняються при тем-  
пературі тіла. ДФУ дає їм таке визначення: супозиторії — твер-  
ді однодозові лікарські засоби, форма, об’єм і консистенція  
яких повинні відповідати застосуванню. Вони можуть містити  
одну або більше АФІ, диспергованих або розчинених у відпо-  
відній основі, яка може розчинятися або диспергувати у воді  
чи плавитися при температурі тіла.

До складу супозиторіїв, якщо необхідно, можуть входити  
допоміжні речовини, такі як розріджувачі, адсорбенти, поверх-  
нево-активні і змащувальні речовини, антимікробні консерван-  
ти, а також барвники, дозволені до медичного застосування.

Термін «супозиторії» об’єднує групу ЛФ, призначених для  
введення в порожнини тіла. Розрізняють супозиторії ректальні  
(свічки), вагінальні і палички.

Ректа.іьні супозиторії (Биррозіюгіа гесіаііа) призначені для  
введення в пряму кишку (рис. 12.1, а). Вони можуть мати фор-  
му конуса, циліндра з загостреним кінцем, торпеди або сигари  
з максимальним діаметром 1,5 см. Маса одного супозиторія  
має бути в межах від 1 до 4 г. Довжина свічок 2,5—4 см при  
ширині не більше 1,5 см. Маса супозиторія для дітей повинна  
бути від 0,5 до 1,5 г.

Вагінальні супозиторії (БиррозіЮгіа vaginalia) використову-  
ють для введення в піхву (рис. 12.1, б). Супозиторії, що засто-  
совуються в гінекології, прийнято називати песаріями. Це тве-  
рді однодозові лікарські засоби. Вони можуть бути сферични-  
ми (кульки —globuli), яйцеподібними (овулі — оуиїї) або мати  
форму язика — плоского тіла з заокругленим кінцем (песарії —

— 414 —

Лікарські засоби для ректального і вагінального застосування

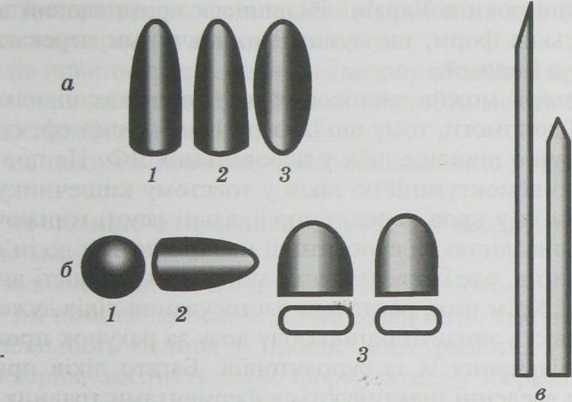


Рис. 12.1. Різновиди форм супозиторіїв:

а — ректальні: 1 — циліндр с загостреним кінцем; 2-у фор-  
мі конуса; 3— у формі торпеди; б — вагінальні: І— куль-  
ки; 2— овулі; 3— песарії; в —палички

реззагіа), а за об’ємом і консистенцією мають відповідати вагі-  
нальному застосуванню. Такі ЛЗ містять одну або кілька дію-  
чих речовин, диспергованих, або розчинених у відповідній ос-  
нові. Маса одного вагінального супозиторія коливається в ме-  
жах від 1,5 до 6 г.

Палички (Бїу/і) призначені для введення в сечовипускаль-  
ний канал, канал шийки матки, норицеві та ранові ходи, слу-  
ховий отвір (рис. 2.1, в). Вони мають форму циліндрів із загос-  
треним кінцем товщиною 2—5 мм і довжиною до 10 см, які  
повинні розчинятись або плавитись при температурі тіла. Урет-  
ральні палички і палички для введення в рани мають бути сте-  
рильними.

Загальна властивість супозиторіїв — їхня здатність при кім-  
натній температурі перебувати в стані твердих тіл, а при темпе-  
ратурі тіла перетворюватися на рідину. Ця властивість має важ-  
ливе значення при медичному застосуванні цих ЛФ. Твердість  
супозиторіїв дає можливість подолати рефлекторний опір  
м’язів і тканин, а рідка консистенція в порожнинах тіла — рів-  
номірно розподілити по слизовій оболонці лікарські речови-  
ни, які можуть чинити на організм як місцеву (локальну), так  
і резорбтивиу (системну) дію.

415 —

*ГЛАВА 12*

В останні роки в Україні збільшився промисловий випуск  
них лікарських форм, що зумовлено значними перевагами їх  
порівняно з іншими.

Супозиторії можна застосовувати у випадках швидкої не-  
відкладної допомоги, тому шо їх фармакологічний ефект вияв-  
ляється значно швидше, ніж у пероральних ЛФ. Це пов’язано  
зі швидкою всмоктуваністю ліків у товстому кишечнику і по-  
траплянням їх у кров через гемороїдальні вени, минаючи пе-  
чінку. За тривалістю дії супозиторії наближаються до ін’єкцій-  
них препаратів, але їх введення не порушує цілісності шкірно-  
го покриву. Крім того, ректальне застосування ліків дуже часто  
дає можливість знизити одноразову дозу за рахунок пролонго-  
ваного вивільнення їх із супозиторіїв. Багато ліків при пер-  
оральному введенні інактивуються ферментами травних соків,  
можуть травмувати ШКТ і печінку — цих недоліків позбавлені  
ректальні ЛФ.

У вигляді супозиторіїв призначають лікарські речовини  
з різноманітними фармакологічними та фізико-хімічними влас-  
тивостями, але найчастіше — спазмолітики, серцеві глікозиди,  
сечогінні, антипіретики, анальгетики, алкалоїди, барбітурати,  
антибіотики, гормони, вітаміни. Особливо швидко зростає кіль-  
кість дитячих супозиторіїв.

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВ  
   І ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

З фізико-хімічної точки зору супозиторії розглядають як  
дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середови-  
ща, представленого основою, і дисперсної фази, у ролі якої  
виступають ЛР. Залежно від їх властивостей супозиторії мо-  
жуть створювати різні дисперсні системи. Гомогенні системи  
утворюються в тих випадках, коли АФІ розчиняються в основі  
або сплавляються з нею. Гетерогенні системи утворюються  
у випадках, коли лікарські речовини вводяться в основу за ти-  
пом емульсії або суспензії.

У структурі супозиторіїв розрізняють основні (лікарські ре-  
човини) і допоміжні (носії або основа) компоненти.

До супозиторних основ висувається низка вимог:

+ вони мають зберігати достатню твердість при кімнатній

температурі;

— 416 —

Лікарські засоби для ректального і вагінального застосування

+ температура плавлення або розчинення має бути близь-  
кою до температури людського тіла;

+ не повинні подразнювати слизову оболонку прямої киш-  
ки або спричиняти інші небажані дії, тобто мають бути фізіо-  
логічно індиферентними;

+ не повинні перешкоджати вивільненню і терапевтичній  
дії ЛР;

+ не повинні взаємодіяти з АФІ, шо вводяться в супози-  
торную масу.

Із зазначеними загальними вимогами тісно пов’язані і тех-  
нологічні вимоги до основ. До них належать: хімічна та фізич-  
на стабільність основи в процесі виготовлення і зберігання  
супозиторіїв; здатність легко формуватися і зберігати необхід-  
ну твердість при введенні; спроможність емульгувати необ-  
хідну кількість розчинів; мати певну пластичність, в’язкість,  
час повної деформації, тобто певні структурно-механічні влас-  
тивості.

Ці вимоги задовольняють застосовувані у фармацевтичній  
галузі різних країн ліпофільні, гідрофільні основи та їхні суміші.

Ліиофільні основи. Фармакопеї багатьох країн світу рекомен-  
дують використовувати як супозиторні основи масло какао,  
сплави його з парафіном і гідрогенізованими жирами, рослин-  
ні і тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир, ланоль, спла-  
ви гідрогенізованих жирів з воском, твердим парафіном.

Масло какао, як фармакопейна основа, складається із сумі-  
ші тригліцеридів: тристеарину, трипальметину, триолеїну, три-  
лаурину, триарахіну. Склад масла какао пояснює поліморфні  
модифікації цієї основи з різними фізичними властивостями.

Плавлення цієї основи вище 36 °С і подальше охолодження  
в різних умовах, а також зберігання при температурі вище 10 °С  
призводить до переходу масла какао в модифікацію з низькою  
точкою плавлення (23—24 °С) і низькою температурою засти-  
гання (17—18 °С), що викликає труднощі при формуванні су-  
позиторіїв. Також масло какао погано емульгує водні розчини,  
схильне до згіркнення через великий вміст кислоти олеїнової  
(близько ЗО %) і може містити життєздатні мікроорганізми. Для  
поліпшення структурно-механічних властивостей і здатності до  
вивільнення ЛР до цієї основи додають різні допоміжні речо-  
вини: лецитин, білий віск, крохмаль, мікрокристалічну целю-

— 417 —

*ГЛАВА 12*

лозу, аеросил, пальмову олію. Приблизно такі ж властивості,  
як і масло какао, мають олії лавра черешкового і коріандру.

Гідрогенізовані жири дозволяють створювати супозиторні  
основи, позбавлені вад масла какао. Зараз широко викорис-  
товуються сплави гідрогенізованих жирів з жироподібними  
речовинами, емульгаторами або вуглеводневими продуктами.  
У промисловому виробництві супозиторіїв використовується  
основа, до складу якої входить ЗО % масла какао, 49—60 % гід-  
рованої соняшникової олії і 10—21% парафіну; ланолева осно-  
ва, шо складається з 60—80 % ланолю (суміш естерів фталієвої  
кислоти і високомолекулярних спиртів), 10—20 % кулінарного  
жиру і 10—20% парафіну.

Певний інтерес для промислового випуску супозиторіїв ста-  
новить твердий кондитерський жир на пальмоядровій основі  
і на основі пластифікованого саломасу. Ці жири мають дрібно-  
зернисту кристалічну структуру, плавляться у вузькому темпе-  
ратурному інтервалі без помітних фазових перетворень, що  
вигідно відрізняє їх від масла какао та низки інших супозитор-  
них основ.

Для підвищення температури плавлення сплавів викорис-  
товуються віск, парафін, озокерит і спермацет. Ланолін, леци-  
тин, холестерин уводять для кращого емульгування рідин. Жирні  
та жироподібні основи залежно від складу мають різну в’яз-  
кість і пластичність, і від цього залежить вибір методу виготов-  
лення супозиторних форм.

З відомих зарубіжних ліпофільних основ особливо цікаві  
основи, представлені торговими марками «Вітепсол», «Естарі-  
нум», «Лазупол». Ці основи добре емульгують водні розчини  
ЛР, швидко тверднуть, мають температуру плавлення, близьку  
до температури тіла.

Вітепсол, або імхаузен (Німеччина), являє собою суміш три-  
гліцеридів лауринової і стеаринової кислот, шо містить добав-  
ки емульгатора моногліцеринового естеру лауринової кислоти.  
Температура плавлення 33,5—35,5 °С. Час повної деформації —  
у межах 15 хв. Випускається Вітепсол різних груп: Н, V, Б, Е,  
що розрізняються інтервалом фізико-хімічних властивостей,  
в основному пов’язаних з температурою плавлення (розчинен-  
ня) і застигання основи.

Естаринум випускається у вигляді кількох модифікацій, шо  
розрізняються фізико-хімічними характеристиками. У хіміч-

— 418 —

Лікарські засоби для ректального і вагінального застосування

йому відношенні ця основа — суміші МОНО-, ди- і триглінери-  
дів насичених жирних кислот.

Лазупол складається з естерів кислоти фталієвої з вищими  
спиртами (наприклад, цетиловим і/або стеариловим). Випус-  
кається кілька модифікацій, що розрізняються температурою  
плавлення (34—37 °С), застигання і здатністю до емульгування  
водних розчинів.

Французькими виробниками на міжнародному ринку пред-  
ставлені основи під торговою маркою «Супоцирі», подібні до  
основ марок вітепсола, лазупола і естаринума.

Для гідрофобних основ характерні фармакологічна індифе-  
рентність, добре всмоктування, здатність змішуватися з багать-  
ма лікарськими речовинами і легко їх вивільняти. Однак вони  
недостатньо стійкі, гіркнуть (гідрогенізовані жири більш стій-  
кі), а продукти згіркнення жирів можуть взаємодіяти з ЛР,  
подразнювати слизові оболонки.

Гідрофільні основи. Сучасні гідрофільні основи представле-  
ні переважно поліетиленгліколями — конденсованими поліме-  
рами етиленоксиду і води. Вітчизняною промисловістю випус-  
каються поліетиленгліколі, шо розрізняються молекулярною  
масою: ПЕГ-400, ПЕГ-1500, ПЕГ-2000, ПЕГ-4000, ПЕГ-6000.  
За кордоном поліетиленгліколеві основи відомі під назвою «Кар-  
бовакс» (США), «Скурол» (Франція), «Постонал», «Супофарм»  
(Німеччина). Ця група основ здатна розчинятися в секретах  
слизових оболонок, повністю вивільняти ЛР, не подразнюючи  
слизову оболонку, має великий термін придатності, високу  
фізіологічну індиферентність, порівняно дешева.

ПЕГ-основи добре розчиняють багато АФІ, а також самі  
розчиняються у воді, забезпечуючи добрий контакт уведених  
до складу субстанцій зі слизовими оболонками, шо значно під-  
вищує їх всмоктуваність. Вони легко вивільняють ЛР на відмі-  
ну від гідрофобних основ, знижують стійкість мікрофлори до  
антисептиків. Такі основи можуть зберігатися тривалий час,  
не гіркнучи. Однак ці основи мають і негативні властивості: їх  
не можна поєднувати з багатьма речовинами, які мають гідро-  
ксильні та карбоксильні групи. Крім того, вони зневоднюють  
слизові оболонки, спричиняючи дискомфорт.

Желатиново-гліцеринові і мильно-гліцеринові основи значно  
рідше використовуються у виробництві супозиторіїв у зв’язку

419 —

ГЛАВА 12

з коротким терміном придатності, хоч і включені в фармакопеї

ряду країн.

Для забезпечення оптимальних структурно-механічних ха-  
рактеристик супозиторних основ до них додають алюміній  
і магній стеарати та інші солі жирних кислот, а також твіни,  
емульгатори Т-2, № 1, бентоніт, глюкозу, крохмаль, аеросил тощо.

1. СПОСОБИ ПРИГОТУВАННЯ СУПОЗИТОРІЇВ  
   У ПРОМИСЛОВИХ УМОВАХ

Технологія ректальних і вагінальних супозиторіїв аналогіч-  
на. Супозиторії і песарії в промисловому виробництві вигото-  
вляють способами виливання розплавленої маси у форми та  
пресуванням на спеціальному обладнанні.

Метод виливання. Найчастіше вживаний спосіб — це вили-  
вання розплавленої супозиторної маси у форми. Промислове  
виробництво супозиторіїв цим способом проводиться за тех-  
нологічною схемою, зображеною на рис. 12.2.

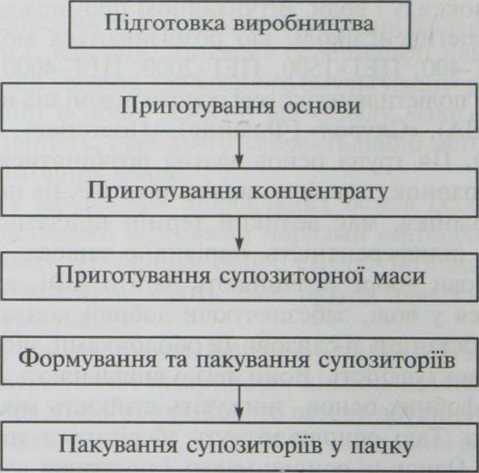


Рис. 12.2. Технологічна схема одержання супозиторіїв

Приготування супозиторіїв починається з підготовки вироб-  
ництва. Рекомендований клас чистоти приміщень для цього  
виробництва — не нижче О. Підготовка устаткування — реак-

— 420 —

Лікарські іасоГш для ректального і нагінальмого застосунаніїя

горім. збірників, насосі», трубопроводів га ііпніїх пристроїв  
здійснюється шляхом ретельної обробки їх парою, гарячою  
водою з мийними засобами, ополіскування і сушіння. Прово  
дягь санітарну обробку приміщені., иідттовку повітря га ро  
бочого персоналу.

Приготування основи: у реакторі » нержавіючої сталі з паро  
мою оболонкою і мішалкою відважені компоненти основи силам  
ляють при иеремішуманні при температурі 60 70 "Г протягом  
40 60 хм по повного ро »плавлення речовин.

У готовій основі визначають температуру плавлення і час  
повної деформації. Якщо температура плавлення основи біль  
ша або менша заданої. її виправляють додаванням впсоко-  
і ми іькоплавкпх компонентів (парафіну або гідрожнру) при ре  
гсльному перемішуванні в підігріту до 60 -70 "С основу. Потім  
основу фільтрують черед фільтр, використовуючи сітку або  
бельтинг, і передають у реактор, де відбувається приготування  
суло шторної маси.

11 рп приготуванні сучо шторної маса лікарські речовини вво  
дить в основу у вигляді водних розчинів (водорозчинні), жиро  
вих розчинів (жиророзчинні) або суспензій диспергованих  
порошків в частині основи (нерозчинні у воді і жирах), тобто  
враховують фізико хімічні властивості компонентів. Отримані  
розчини чи суспензії навівають концентратами.

Водорозчинні компоненти ро зчиняють у воді, нагрітій до 45 °С'  
(новокаїн, резорцин, цинкх сульфат), етанолі (йод крисгаліч  
ний). Часто до складу супозиторіїв входять густі екстракти, які  
розчиняють при перемішуванні в рівній кількості води при  
температурі 45 48 °С.

Жиророзчинні компоненти розчиняють у частині розплавле-  
ної жирової основи. Отримані концентрати фільтрують через  
капронові сітки, а потім імітують » рештою основи.

Речовини, нерозчинні у воді ù основі (цинк оксид, вісмут НІ 1  
раз, сухий рослинний ексіракі іа інші речовини), вводять  
у вигляді суспензії. Попередньо подрібнені лікарські речовини  
імішуюіь у реакторі » рівною або полуторною кількістю фі ни  
ронаної основи, нагрітої до температури 40 50 "С. Отриманий  
коппепіраї охолоджують і, якщо потрібно, роїмелююгь на коло  
їди их млинах до отримання необхідного подрібнення іа оцю  
рід і юс її.

121

*ГЛАВА 12*

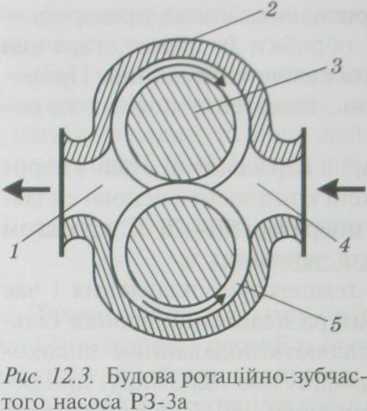
Для одержання суспензій-  
концентратів можна викорис-  
товувати ротаційно-зубчастий  
насос, будову якого наведено  
на рис. 12.3. Принцип роботи  
насоса полягає в тому, шо су-  
міш основи і порошку Л Р з ре-  
актора подається в усмокту-  
вальну порожнину насоса 4  
за рахунок обертання шесте-  
рень і і 5 назустріч одна од-  
ній. Концентрат заповнює про-  
світи між зубами, і за рахунок  
цього частинки подрібнюють-  
ся, після чого через нагнітаю-

чу порожнину 1 надходить у реактор. Розмелювання в насосі  
продовжують 40—60 хв до отримання необхідного здрібнення  
лікарських речовин.

Гомогенізований концентрат за допомогою насоса (крізь  
капроновий фільтр) подають у реактор з підігрівом і, як пра-  
вило, системою мішалок (якірною або рамною, лопатевою  
і турбінною). Туди ж надходить крізь фільтр і решта жирової  
основи. Від залишків концентрату порожнину насоса очища-  
ють подачею жирової основи. Приготування супозиторної маси  
проводиться при безперервному перемішуванні і підігріванні  
до температури 45—50 °С. Використання трьох мішалок різної  
конструкції дозволяє достатньо швидко й якісно гомогенізува-  
ти супозиторную масу. Будову реактора-гомогенізатора італій-  
ської фірми “ОІ^А” зображено на рис. 12.4.

Крім того, для отримання якісних супозиторних мас у ви-  
гляді суспензій можна використовувати й інше обладнання для  
гомогенізації — багаторядні роликові гомогенізатори, роторно-  
пульсаційні апарати, колоїдні і роторно-бильні млини та інше  
обладнання. Час диспергування концентрату триває від 2 до  
4 год для отримання необхідного ступеня дисперсності лікар-  
ської речовини, шо вводиться в основу за типом суспензії.

Після задовільного аналізу (однорідність змішування ком-  
понентів, температура застигання і плавлення) масу вакууму-  
ють (для видалення бульбашок повітря) і подають на виливан-  
ня супозиторіїв.



— 422 —

Лікарські засоби для ректального і вагінального застосування

Для формування (виливан-  
ня) та пакування свічок су-  
позиторіїв, песаріїв і паличок  
використовуються автомати-  
зовані лінії “Servac 200S” і “Sa-  
rong 200S” німецької фірми  
«Хефлінгер і Карг», лінії фір-  
ми “Dott. Вопарасе & С Sri”

(Італія), фірми “Luxun Inter-  
national Group” (Китай) серії  
GY (UXZ3A) продуктивністю  
від 8000 до ЗО 000 шт/год та  
багато' інших.

Автоматична лінія “Servac  
200S” має кілька вузлів, які  
здійснюють формування пер-  
винного паковання (блісте-  
ри), безпосереднє дозування  
розплавленої маси у формо-  
вані комірки, їх герметизацію  
з подальшим укладанням

продукції в пачки. Продуктивність цієї автоматичної лінії скла-  
дає 16 000—20 000 шт/год.

Принцип роботи лінії: з двох рулонів стягуються по одній  
вертикально поставленій ПВХ-стрічці або алюмінієвої фольги.  
Обидві стрічки спочатку проходять окремо, а в різальному блоці  
розрізаються у вертикальному напрямі, щоб виконати бездо-  
ганне формування. Крім того, завдяки розрізам полегшується  
подальше відривання пакованих супозиторіїв зі смуги. Далі  
обидві стрічки формуються у чашоподібні половини, які нада-  
лі з’єднуються в комплектну форму і термозварюються. При  
цьому зверху кожної форми залишається відкритим отвір, че-  
рез який наповнювальна голка вливає рідку супозиторну масу.  
Таким чином, сформоване з фольги або ПВХ-плівки пакован-  
ня одночасно служить ливарною формою (рис. 12.5). На-  
повнювальний двостінний бункер містить майже 30л маси.  
Необхідна температура маси підтримується сталою за допомо-  
гою водяного обігрівання при безперервно діючій мішалці.  
Дозування проводиться дозатором за допомогою точно пра-  
цюючого насоса. На наступній позиції паковання герметично

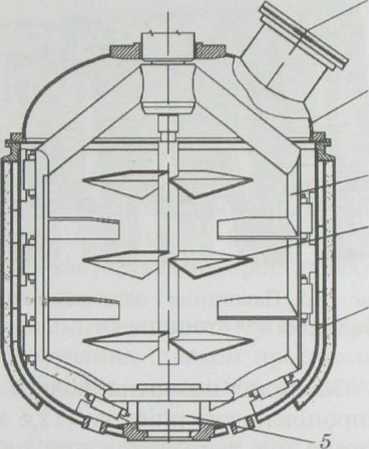


Рис. 12.4. Схема вакуумного змішу-  
вача-гомогенізатора фірми “ОЬБА”:

1 — корпус; 2— кришка; 3— мішалка рам-  
на; 4— мішалка лопатева; 5—мішалка  
турбінна; 6 — люк

— 42Д —

*ГЛАВА 12*

закривається і забезпечу-  
ється додатковими попе-  
речними ребрами жорст-  
кості між окремо зварени-  
ми супозиторіями (холодне  
тиснення). Далі від стріч-  
ки нарізають смужки з пев-  
ною кількістю супозито-  
ріїв. Відрізана смужка над-  
ходить на охолоджувальну  
ділянку, після проходжен-  
ня якої утворюється гото-  
ве паковання.

Зовнішня поверхня фольги (товщина 40 мкм) покрита по-  
ліпропіленовою плівкою (12,5 мкм). Внутрішня сторона полі-  
рована під зварювання при нагріванні або нашарована полі-  
етиленом високого тиску масою 20 г/м2.

Для виливання супозиторіїв використовується також авто-  
матична лінія “Раггпо Оиі РО 22/и” (Італія), яка має прибли-  
зно таку ж схему. Продуктивність цієї лінії становить 22 000  
25 000 шт/год.

При виготовленні супозиторіїв методом виливання маса їх  
залежить від величини гнізда форми (місткості), питомої маси  
використаних лікарських речовин і основи. У разі, коли ЛР  
входять до складу супозиторіїв у кількості до 5 % або речови-  
ни, що добре розчиняються в основі, то можна не брати до  
уваги той незначний об’єм, який вони займуть у формах. Але  
в тих випадках, коли речовини входять до супозиторної осно-  
ви у великих кількостях, не можна нехтувати тим об’ємом ос-  
нови, який вони при виливанні у форми витіснять. У цих ви-  
падках необхідно знайти точне співвідношення між об’ємом,  
шо займають ЛР, і основою, інакше точність дозування буде  
порушена. Це співвідношення виражається «коефіцієнтом за-  
міщення» і «оберненим коефіцієнтом заміщення».

Коефіцієнтом заміщення Еж називають кількість ЛР, яка за-  
міщає одну масову частину жирової основи з питомою масою  
0,95, тобто ця кількість ЛР займає такий же об'єм, як і одна  
масова частина жирової основи.

Оберненим коефіцієнтом заміщення 1 /Еж називають кількість  
жирової основи, яка заміщає одну масову частину ЛР, тобто

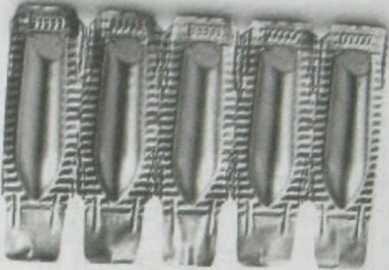


Рис. 12.5. Паковання і одночасно лива-  
рна форма для супозиторіїв

— 424 —

Лікарські засоби для ректального і вагінального застосування

кількість жирової основи, еквівалентну за об’ємом 1,0 г лікар-  
ської речовини.

Коефіцієнти заміщення жирових і желатин-гліцеринових  
основ для багатьох лікарських речовин наводяться в спеціаль-  
них довідниках.

Після формування супозиторії відбраковуються за зовніш-  
нім виглядом, проводиться їх аналіз. Якісні супозиторії, песа-  
рії і палички надходять на пакування за допомогою пакуваль-  
них автоматів, де вони укладаються по 10 штук у картонні пач-  
ки, куди вкладають інструкцію для застосування, проставляють  
на пачці номер серії і термін придатності.

Важливе значення в удосконаленні технології супозиторіїв  
має спосіб їх нетермічного приготування шляхом пресування  
композицій охолоджених і подрібнених основ з лікарськими  
речовинами.

Метод пресування. Перевага методу полягає в можливості  
запобігти деструкції термолабільних ЛР і завдяки відсутності  
седиментації діючої речовини уникнути її можливої несуміс-  
ності з розплавленою супозиторною основою.

Приготування супозиторіїв цим методом грунтується на  
перетворенні охолоджених жирових супозиторних мас у поро-  
шок, який вільно висипається з завантажувальної лійки. По-  
дібно до таблеток, з нього- формують супозиторії методом  
пресування, використовуючи матриці і пуансони відповідної  
форми. Для досягнення точності дозування і сипкості із заван-  
тажувального бункера супозиторну основу охолоджують у хо-  
лодильній камері до температури 3—5 °С, подрібнюють і про-  
сіюють крізь сито. Суху лікарську речовину або ліофілізований  
порошок АФІ ретельно змішують з просіяною основою до од-  
норідного стану. Для поліпшення технологічних властивостей  
у масу вводять розріджувачі (лактозу, сахарозу, аеросил) у кіль-  
кості до 10—20 %, ковзні речовини — крохмаль і аеросил (до  
3—5 %) тощо.

Цим методом на пресувальних машинах при охолодженні  
пуансона, матриці і кожуха можна отримувати від 40 до 100 ти-  
сяч супозиторіїв за годину. У процесі виготовлення пресова-  
них супозиторіїв потрібно докладати незначних зусиль для ви-  
штовхування, оскільки частинки жирової основи відіграють роль  
ефективного мастила в пристінковому шарі внаслідок їх інтен-  
сивного пластичного витікання.

**— 425 —**

*ГЛАВА 12*

Метод пресування може бути особливо придатним у вироб-  
ництві супозиторіїв з серцевими глікозидами, деякими тер-  
молабільними гормональними препаратами, біогенними сти-  
муляторами, протизапальними нестероїдними речовинами  
(кислота мефенамінова, парацетамол), тому шо в процесі їх  
приготування забезпечується висока точність дозування, щад-  
ні технологічні умови отримання та стабільність ЛР.

У зв’язку з низькою ефективністю супозиторіїв з послаблю-  
вальною дією, а також подразненням гліцерином слизової обо-  
лонки прямої кишки проводяться дослідження зі створення но-  
вих прописів шипучих супозиторіїв, одержуваних методом пресу-  
вання. Як газоутворювальні компоненти використовують кальній  
глюконат, кальцій лактат, залізо лактат, натрій гідрокарбонат,  
кислоту аскорбінову, ревеню екстракт та інші речовини, шо  
в присутності вологи виділяють вуглекислий газ, який рефлек-  
торно різко посилює рухову активність кишечнику. Такі супо-  
зиторії готують і контролюють їх якість подібно до таблеток.

До перспективних напрямків розвитку ректальних і вагіна-  
льних ЛЗ відносять появу ліофілізованих і пористих супозито-  
ріїв, які завдяки пористій структурі і великій внутрішній по-  
верхні швидко розпадаються в незначній кількості секрету сли-  
зової прямої кишки і вивільняють ЛР, що містяться в них.  
Порожнисті супозиторії, шо заповнюються емульсіями, суспен-  
зіями або розчинами АФІ, також сприяють більш швидкому  
вивільненню ЛР. Контрольована доставка ЛР може здійснюва-  
тися шляхом використання супозиторіїв з плівковим покриттям,  
що регулюють дифузію активного компонента.

У ряді країн запатентовані дво- і багатошарові супозиторії.  
Коли зовнішній шар містить ЛР місцевої дії (анестезин, екст-  
ракт беладони) і основу з невисокою температурою плавлення.  
У стрижень (внутрішній шар) уводять речовини, які резорб-  
тивно діють на організм і використовують основу, шо має більш  
високу температуру плавлення.

1. ВИРОБНИЦТВО ІНШИХ РЕКТАЛЬНИХ  
   І ВАГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Окрім супозиторіїв і песаріїв для діагностики, профілакти-  
ки і лікування ректальних і вагінальних захворювань застосо-  
вують інші лікарські форми, перелічені на початку глави. Роз-  
глянемо їх більш детально.

— 426 —

Лікарські засоби для ректального і вагінального застосування

Капсули, що застосовуються в проктології та гінекології.—  
одна з перспективних ЛФ. Вони являють собою оболонки з же-  
латинової плівки, що наповнені однією дозою ЛР у вигляді  
неводного розчину, емульсії, суспензії. М'яка оболонка капсул,  
як правило, готується з желатину, який забезпечує еластич-  
ність і пружність капсул, а також відносно швидке їх розчи-  
нення в піхві або прямій кишці. Ректальні капсули мають фо-  
рму «витягнутої краплі», вагінальні — можуть мати сферичну,  
овальну або яйцеподібну форму й уміщати до 7,5 мл вмісту.  
Такі капсули, на відміну від жирових супозиторіїв, стійкі в умо-  
вах підвищених температур (45—50 °С), хоча значно швидше  
вивільняють лікарські речовини, не спричиняючи подразливої  
дії на слизову оболонку кишечнику

До переваг цієї форми також належить можливість пролон-  
гованої місцевої дії, нанесення плівкових оболонок з різними  
властивостями, більш широкий інтервал температури зберігання  
і використання порівняно з супозиторіями, повна механізація  
та автоматизація процесу капсулювання. Методи виготовлен-  
няя і контролю якості желатинових капсул описані в главі 5.

Желатинові капсули відповідають усім вимогам шодо іде-  
альних супозиторіїв, їх успішно застосовують у медицині для  
лікування проктологічних і гінекологічних захворювань.

Розчини, емульсії і суспензії для ректального чи вагінального  
застосування — рідкі ЛФ, призначені для введення у пряму  
кишку або піхву з метою забезпечення системної або місцевої  
дії, зрошування чи з діагностичною метою. Випускаються в одно-  
дозових контейнерах місткістю від 2,5 до 2000 мл. Контейнер  
має бути пристосований для ректального чи вагінального вве-  
дення ЛЗ або обладнаний підхожою насадкою.

Ці лікарські засоби можуть містити допоміжні речовини для  
забезпечення необхідної в’язкості, створення відповідного рН,  
стабілізації системи. Допоміжні речовини не мають негативно  
впливати на АФІ або у використовуваних концентраціях не  
мають чинити надмірне місцеве подразнення. Емульсії можуть  
розшаровуватися, однак при збовтуванні мають легко віднов-  
люватися. Суспензії можуть утворювати осад, шо має швидко  
ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи стабільну суспен-  
зію для забезпечення необхідної дози при введенні. При вироб-  
ництві розчинів, емульсій і суспензій використовують методи  
одержання й обладнання, які описані в главах 6 і 10.

— 427 —

*ГЛАВА 12*

Порошки и таблетки для приготування розчинів або суспензій

для ректального чи вагінального застосування — це однодозові  
ЛЗ, шо розчиняють або диспергують у воді або в інших підхо-  
жих розчинниках безпосередньо перед застосуванням. Вони  
можуть містити допоміжні речовини, які сприяють розчиненню  
або диспергуванню чи запобігають агрегації частинок. Після роз-  
чинення або диспергування вони мають відповідати вимогам,  
які ставляться до ректальних і вагінальних розчинів і суспензій.

Таблетки вагінальні — тверда однодозова ЛФ, подібна до  
таблеток без оболонки або таблеток, покритих плівковою обо-  
лонкою, що застосовують вагінально.

Методи одержання і контролю якості таблеток описані  
в главі 3. За винятком випробування на розпадання, таблетки  
мають відповідати вимогам, наведеним в статті ДФУ «Таблет-  
ки» або в главі 3.

Палички — тверді ЛЗ місцевого застосування у формі цилін-  
дра або конуса. Складаються з однієї чи більше діючих речо-  
вин або АФІ, розчинених чи диспергованих у підхожій основі,  
яка розчиняється або плавиться при температурі тіла. Уретраль-  
ні і вагінальні палички та палички для введення в рани мають  
бути стерильними.

Ректальні та вагіншьні м’які ЛЗ звичайно являють собою  
однодозовані мазі, креми, гелі для ректального і вагінального  
застосування в контейнерах (тубах), забезпечених підхожою  
насадкою (аплікатором). Вони мають відповідати вимогам за-  
гальної фармакопейної статті «М’які лікарські засоби для зов-  
нішнього застосування».

їх використовують в основному з метою впливу на локаль-  
ний процес у прямій кишці, піхві або анальному отворі (мазі  
з гормонами, антибіотиками, антисептиками, фунгіцидами та  
іншими речовинами), для полегшення дефекації (особливо  
в дітей) і рідше для резорбтивної (загальної) дії.

Ректальні та вагінальні ЛЗ випускають на гідрофобних і гід-  
рофільних основах. Як гідрофільні основи використовують  
емульсії 1-го роду (о/в), поліетиленгліколі, похідні метилцелю-  
лози тощо. Технологія їх приготування не відрізняється від за-  
гальних технологічних принципів виготовлення МЛЗ.

Ректальні та вагінальні тампони — тверді однодозові ЛФ,  
призначені для уведення у нижню частину прямої кишки або  
в піхву на певний час. Повинні відповідати вимогам загальної

**— 428 —**

Лікарські засоби для ректального і вагінального застосування

статті ДФУ «Тампони медичні». Як правило, являють собою  
пластмасовий стрижень, обгорнутий ватою з адсорбованими  
на ній ЛР. Ватний тампон може бути покритий тонким шаром  
альгінату. Перед вживанням тампон на деякий час занурюють  
у воду, унаслідок чого оболонка з альгінату набухає і не пере-  
шкоджає процесу дифузії ЛР.

Тампони застосовують для зняття болю і запалення слизо-  
вої оболонки прямої кишки та піхви, полегшення відтоку ек-  
судату або тривалої фіксації ЛР у певній ділянці піхви чи пря-  
мої кишки.

Піноутворювальні препарати в аерозольному пакованні зараз

отримали широкий розвиток. Піни вигідно відрізняються від  
інших ЛФ, застосовуваних у гінекології та проктології: мазі  
і креми не проникають у складки слизових оболонок і в більш  
глибші зони кишечнику; супозиторії не забезпечують лікуван-  
ня ділянок анального каналу, для них характерний більш ко-  
роткочасний терапевтичний ефект порівняно з піною.

Піни утворюються при виході з аерозольного паковання,  
якщо до складу концентрату входять піноутворювач (його роль  
виконують ПАР) і заемульгований або розчинений пропелент  
(як правило, зріджений під тиском газ). Після видачі через  
клапанно-розпилювальну систему аерозольного балона пропе-  
лент випаровується і бульбашки газу, збільшуючись в об'ємі,  
утворюють піну— грубу дисперсію парів пропеленту в емуль-  
сійній або будь-якій іншій системі. Піни займають великий  
об’єм при низькій питомій масі. Це дозволяє невеликим кіль-  
костям емульсії, переведеній у піну, обробляти значні поверхні  
або заповнювати великі об’єми. Піна локально і безболісно  
наноситься на вражену ділянку, забезпечуючи тепло- та газо-  
обмін і створюючи бар’єр для інфікування рани ззовні. Наяв-  
ність ПАР надає їй добру адгезію і здатність очищати вражену  
поверхню від некротичних тканин; значно розширюючись, піни  
проникають у ранові кишені і порожнини. При правильному  
виборі допоміжних речовин піни тривалий час зберігають ста-  
більність і забезпечують пролонгацію дії лікарського препара-  
ту. Невелика кількість препарату при переході в піну займає  
великий об’єм, проте концентрація І1Р у міжплівковій рідині  
залишається при цьому високою.

У піну можна переводити різні дисперсні системи: розчи-  
ни, емульсії, суспензії, що відкриває великі можливості для

— 429 —

*ГЛАВА 12*

створення комбінованих препаратів. Пінні препарати в аеро-  
зольному пакованні, шо застосовуються в проктології та гіне-  
кології, містять у своєму складі антисептики, анестетики, корти-  
костероїди, протизапальні речовини нестероїдної структури.  
Більш детально про пінні препарати в аерозольному пакованні  
викладено в главі ІЗ.

Технології виготовлення ректальних і вагінальних капсул,  
таблеток, розчинів, емульсій і суспензій, мазей, шо застосову-  
ються в гінекології і проктології, детально описані у відповід-  
них підрозділах підручника.

1. СТАНДАРТИЗАЦІЯ  
   РЕКТАЛЬНИХ І ВАГІНАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Ректальні і вагінальні ЛЗ контролюють за такими парамет-  
рами: опис, ідентифікація; для твердих ЛЗ — однорідність дозо-  
ваних одиниць (ДФУ, 2.9.40) або однорідність маси/вмісту (ДФУ,  
2.9.6), розпадання або розчинення, температура плавлення або  
час розм ’якшення ліпофільних супозиторіїв і/або стійкість песа-  
ріїв до руйнування, супровідні домішки, мікробіологічна чистота  
(ДФУ, 5.1.4) або стерильність (ДФУ, 2.6.1), кількісне визначен-  
ня. Якщо необхідно, додатково контролюють кислотне і пере-  
кисне числа (ДФУ, 2.5.1, 2.5.5).

Опис, тверді ректальні і вагінальні ЛЗ повинні мати гладку  
поверхню, без ушкоджень і видимих повітряних і механічних  
включень, однорідний вигляд, однакову форму і мати твер-  
дість, що забезпечує зручність застосування. їх зовнішній ви-  
гляд має відповідати вимогам відповідних НД. Однорідність  
супозиторіїв перевіряється візуально на поздовжньому зрізі за  
відсутністю вкраплень. На зрізі мають бути відсутні вкраплен-  
ня, допускається наявність повітряного стрижня або лійкопо-  
дібної заглибини.

Однорідність маси (ДФУ, 2.9.5) — середня маса і відхилення  
від неї визначаються для супозиторіїв, песаріїв, капсул, вагіналь-  
них таблеток та таблеток для приготування розчинів і суспен-  
зій. Відхилення середньої маси від зазначеної маси не має пе-  
ревищувати ±5 %.

Розпадання (ДФУ, 2.9.2) — якщо ЛЗ не призначені для моди-  
фікованого вивільнення або пролонгованої місцевої дії, вони  
мають витримувати випробування розпадання: для супозиторіїв

— 430 —

Лікарські засоби для ректального і вагінального застосування

і песаріїв на жировій основі, ректальних і вагінальних капсул  
час розпадання не має перевищувати ЗО хв, для супозиторіїв  
і песаріїв на гідрофільній основі час розпадання не має пере-  
вищувати 60 хв, якщо не має інших зазначень в окремій статті.

Якщо вагінальні таблетки не призначені для пролонгованої  
місцевої дії, вони мають витримувати випробування розпадан-  
ня (спеціальний метод для вагінальних таблеток — ДФУ, 2.9.2).  
Час розпадання не має перевищувати ЗО хв.

Таблетки для приготування ректальних і вагінальних роз-  
чинів або суспензій мають розпадатися протягом 3 хв, якщо  
випробування проводять за методикою розпадання таблеток  
і капсул (ДФУ, 2.9.1). Випробування вважають витриманим,  
якщо розпалися всі шість таблеток.

Якщо проводять випробування за показником «Розчинен-  
ня», випробування розпадання не вимагається.

Розчинення, для підтвердження відповідного вивільнення  
діючої речовини або речовин з твердих однодозових ЛЗ випро-  
бування може бути проведено одним із способів, описаних  
у статті «Тест розчинення для твердих дозованих форм» (ДФУ,  
2.9.3) або «Тест розчинення для твердих ліпофільних дозова-  
них форм» (ДФУ, 2.9.42).

Для супозиторіїв і песаріїв, виготовлених на ліпофільних  
основах, визначають температуру плавлення (ДФУ, 2.2.15), яка  
не повинна перевищувати 37 °С. Якщо визначити температуру  
плавлення важко, визначають час розм'якшення ліпофільних  
супозиторіїв (ДФУ, 2.9.22). Стійкість до руйнування (ДФУ,  
2.9.24) супозиторіїв і песаріїв на ліпофільних основах контро-  
люють, лише якщо про це зазначено в окремій статті.

Зберігають готову продукцію в сухому, захищеному від світ-  
ла місці при температурі не вище 20 °С.

Узагальнюючи викладене, введення АФІ з метою загальної  
дії на організм у вигляді ректальних і вагінальних мазей від-  
криває великі можливості в фармакотерапії. За наявності про-  
стих пристроїв, дозованих капсул, звичайних мазевих основ  
тощо, можна ефективно використовувати переваги ректаль-  
ного і вагінального шляхів призначення ліків. А успішне кон-  
сервативне лікування запальних захворювань у гінекології та  
проктології неможливе без використання нових ефективних  
препаратів у раціональних лікарських формах, які нині ство-  
рюються.

— 431 —

***ГЛАВА 13***

Препарати, що знаходяться під тиском.  
Спреї. Піни медичні

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
   І КЛАСИФІКАЦІЯ АЕРОЗОЛІВ

Аерозолі (грец. аег— повітря + лат. 5о/м//о — розчин) — дис-  
персні системи, шо складаються з газового середовиша, в яко-  
му зависли тверді або рідкі частинки. Вони широко розповсю-  
джені в природі (тумани, хмари, дим грунтовий і вулканічний,  
рослинний пил тощо), а також утворюються в процесі вироб-  
ничої діяльності людини при отриманні, переробці та застосу-  
ванні різних матеріалів.

Термін «аерозоль» відноситься до всіх аеродисперсних сис-  
тем, якщо їх розглядати з точки зору фізичної хімії. З медичної  
точки зору, це спосіб застосування ліків, дія яких виявляється  
в розпилених дисперсних системах. А у фармації аерозоль —  
це лікарський засіб, що міститься в герметичному балоні під  
тиском.

Перші патенти на пристрої для одержання аерозолю були  
видані в Норвегії та США у 30-х роках XX століття. Однак  
справжній розвиток виробництва аерозолів відноситься до  
1941 року, коли під час Другої світової війни в США були за-  
патентовані контейнери під тиском, так звані «бог-бомб»,  
що містять суміші фтороводнів, хлороводнів та інсектицидів.  
З цього часу почався бурхливий ріст промислового виробни-  
цтва аерозолів.

Нині в багатьох галузях застосовується принцип аерозоль-  
ного паковання для розпилення рідин, порошків, піни, паст,  
кремів. Значну частку серед них посідають препарати санітар-  
но-гігієнічного призначення, дезодоранти, косметичні засоби  
та репеленти і ветеринарні препарати.

Промислове виробництво фармацевтичних аерозолів упер-  
ше було організовано в Україні на дослідному заводі ДНЦЛЗ  
(м. Харків), коли в 1969 році було випущено першу промисло-  
ву партію препарату «Інгаліпт». Потім в Україні виробництво  
аерозолів було освоєне на різних заводах. Основним розроб-

— 432 —

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

ником препаратів цієї групи була лабораторія медичних аеро-  
золів ДНЦЛЗ (засновник — професор Г. С. Башура), в якій було  
розроблено майже 20 аерозольних препаратів («Лівіан», «Ка-  
метон», «Камфомен», «Гіпозоль» тощо) і закладено основи по-  
дальшого розвитку цього напряму.

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 важ-  
  кодоступні місця на шкірі, слизових оболонках і в дихаль-  
  них шляхах;
* забезпечення точного дозування ліків за допомогою дозу-  
  вальних пристроїв;
* аерозольний балон герметично закритий, що запобігає за-  
  брудненню лікарського препарату ззовні, він захищає пре-  
  парат від висихання, дії світла і вологи;
* протягом усього терміну зберігання лікарські засоби, що  
  знаходяться під тиском, є стерильними.

Аерозолям характерні деякі вади: можливість вибуху бало-  
на при ударі або дії високої температури; забруднення повітря  
приміщення лікарськими препаратами і пропелентом при ма-  
ніпуляціях; порівняно висока вартість. Однак, незважаючи на  
недоліки, застосування аерозолів вважається прогресивним яви-  
щем у медичній практиці.

Відповідно до ДФУ аерозольні препарати — це лікарські за-  
соби, які знаходяться в спеціальних контейнерах під тиском  
газу і містять одну або більше діючих речовин та являють со-  
бою розчини, емульсії або суспензії, призначені для місцевого  
нанесення на шкіру, слизові оболонки або інгаляції. Ці ЛЗ при  
виході з контейнера після натискання на клапанно-розпилю-  
вальну 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 про-  
пеленти.

*ГЛАВА 13*

Вихідною сировиною для приготування цієї групи ЛЗ є різ-  
номанітні активні і допоміжні речовини, шо дозволяють вида-  
вати їх з контейнера в різних формах відповідно до призначен-  
ня (на шкіру, всередину, ректально, вагінально тошо).

Лікарські аерозолі поділяються на фармацевтичні і медичні.

Фармацевтичні аерозолі — не лікарська форма, шо склада-  
ється з балона, клапанно-розпилювальної системи та вмісту  
різної консистенції, здатна за допомогою пропеленту виводи-  
тися з балона. До складу аерозолю входять лікарські, допоміж-  
ні речовини та один або кілька пропелентів. Аерозольні препа-  
рати бувають дозовані і недозовані.

За призначенням фармацевтичні аерозолі розподіля-  
ють на інгаляційні, отоларингологічні (назальні і вушні), дерма-  
тологічні, стоматологічні, проктологічні, гінекологічні, офталь-  
мологічні, спеціального призначення (діагностичні, перев'язу-  
вальні, кровоспинні тощо).

Медичні аерозолі — це аерозолі одного або кількох лікар-  
ських препаратів у вигляді твердих або рідких частинок, отри-  
мані за допомогою спеціальних стаціонарних установок та при-  
значені здебільшого для інгаляційного введення.

1. БУДОВА АЕРОЗОЛЬНОГО ПАКОВАННЯ

Для переведення лікарських речовин в аерозольний стан  
використовуються пристрої, що працюють під тиском і вмон-  
товані в контейнери. Схему будови аерозольного паковання  
наведено на рис. 13.1.

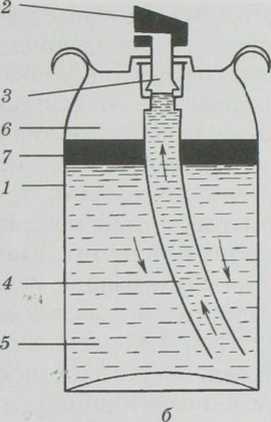
Аерозольне паковання герметично закрите і складається  
з балона (контейнера), клапанно-розпилювальної системи, лі-  
карського засобу (концентрату) і пропеленту. Видача вмісту  
з балона відбувається по сифонній трубці до отвору штока кла-  
пана за допомогою пропеленту.

1. Аерозольні балони

Залежно від матеріалу, з якого виготовлені контейнери, їх  
поділяють на кілька груп: металеві, скляні, пластмасові і ком-  
біновані. Кожен вид балонів має свої недоліки і переваги. При  
їхньому використанні враховують в основному індиферентність  
матеріалу, вартість, доступність матеріалів для їх виготовлен-

— 434 —

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. ГІіни медичні



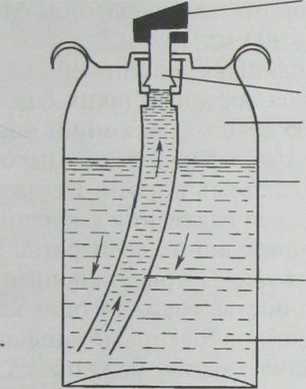


Рис. 13.1. Складові аерозольного паковання:

а — двофазна система; б — трифазна система; 1 — балон;

2—розпилювач; і—клапан; 4— сифонна трубка;

5—розчин лікарської речовини; 6—пари пропеленту;

7— пропелент

ня, а також можливість пакування в них тих чи інших продук-  
тів. 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, антико-  
розійні лаки або кополімери.

За конструкцією металеві балони розрізняють як моно-  
блочні, дводетальні та тридетальні.

Тридетальні балони з’явилися одними з перших і зараз на-  
були широкого розповсюдження. Вони складаються з жерстя-  
ного корпуса з подовжнім поясом або зварним швом, дна  
і кришки з жерсті, привальцьованих до корпуса подвійним швом  
із застосуванням для герметизації ущільнювальної маси. Бало-  
ни зі зварним швом трохи дорожчі, але мають деякі перева-  
ги: велику міцність, можливість виготовлення з чорної жерсті.  
Максимальна місткість — 650 мл.

Дводетальні балони міцніші та герметичніші, ніж тридеталь-  
ні. Безшовний корпус таких балонів виготовляють або з листо-  
вої жерсті методом глибокого витягування, або з алюмінієвої

**— 435 —**

*ГЛАВА 13*

плоскої заготовки метолом ударного видавлювання. Макси-  
мальна місткість таких балонів — 900 мл.

Моноблочні алюмінієві балони найбільш прийнятні для аеро-  
зольного паковання. Максимальна місткість таких балонів —  
1360 мл, хоча є балони і місткістю 2040 мл. Алюміній має низ-  
ку позитивних властивостей: не має запаху, смаку, нетоксич-  
ний, практично стерильний, протистоїть корозії. Це дозволяє  
його використовувати як матеріал для пакування харчових про-  
дуктів, хімічних речовин та фармацевтичних препаратів. Пере-  
ваги моноблочного балона перед дво- і тридетальними: без-  
шовність конструкції; висока міцність; високий опір корозії;  
висока атмосферостійкість; легкість паковань; можливість ви-  
готовлення балонів великої місткості; великі можливості отри-  
мання естетичного зовнішнього вигляду. Моноблочні аеро-  
зольні балони виготовляють з алюмінієвих заготовок (рондолі)  
з вмістом алюмінію 99,5 % методом холодного пресування на  
спеціальному устаткуванні.

Наступний етап — нанесення на внутрішню поверхню ба-  
лонів шару захисного лаку (ЕрохурИепоІ золотий, ЕрохурИепоІ  
пігментований і МікоАех), який підбирають залежно від про-  
дукту, що буде поміщений у балони. На зовнішню поверхню  
балонів наносять білий грунт, після чого їх шліфують і поліру-  
ють. Друк на зовнішній поверхні балонів здійснюється мето-  
дом кольорової літографії, після чого зовнішню поверхню ба-  
лона покривають захисним лаком, який може бути глянсовий,  
матовий або змішаний. Формування шийки — заключний етап  
у виробництві балонів, який здійснюється на спеціальних ба-  
гатошпиндельних конусоутворювальних автоматах. За рахунок  
поєднання різних варіантів плеча і шийки можна досягнути до  
30 варіантів остаточного зовнішнього вигляду балонів. Оформ-  
лення краю шийки балонів можливе у двох варіантах — оби-  
чайка або обичайка з фаскою.

Більшість лікарських речовин і багато парфумерно-косме-  
тичних продуктів не можуть бути поміщені в металеві балони.  
Для паковання цих речовин мають використовуватися більш  
інертні матеріали.

Скляні контейнери виготовляють з нейтрального скла мар-  
ки НС-1 і НС-2. При виготовленні скляних балонів необхідно  
враховувати дві основні умови: контейнери мають витримува-  
ти надмірний внутрішній тиск, створений пропелентом (не

— 436 —

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні



Рис. 13.2. Різновиди аерозольного паковання

менше 2МПа), і бути стійкими до удару. Скляні контейнери  
зверху покривають захисною полімерною оболонкою, яка в разі  
руйнування втримує уламки. Крім того, скляні балони повинні  
бути хімічно та термічно стійкими, не мати внутрішньої на-  
пруги скла, мати рівномірну товщину стінок, дна і мінімум  
плоских поверхонь.

Виготовляють скляні балони на автоматичних високопро-  
дуктивних склоформувальних машинах. Процес їх виробни-  
цтва 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 по-  
ліетиленовим або полівінілхлоридним захисним покриттям.

Нині застосовується великий асортимент пластмасових  
контейнерів з поліпропілену, нейлону, поліетилену, поліфор-  
мальдегіду, дельрину, целкону та інших речовин. Але, незва-  
жаючи на цілу низку переваг, пластмаси проникні для деяких  
речовин та прогіелентів і погано зберігають свою форму при  
великому внутрішньому тискові. Пластмасові аерозольні бало-  
ни виготовляють методом вакуумформування (моноблочні) або  
лиття під тиском (дводетальні) на формувальних або ливарних  
машинах.

**— 437 —**

*ГЛАВА 13*

1. Клапанно-розпилювальні пристрої

Призначення аерозолю, стан вмісту контейнера, його кон-  
систенція, склад і шлях уведення вимагають застосування різ-  
них, у кожному разі точно визначених типів клапанно-роз-  
пилювальних систем, які складаються із запірної частини  
(клапана) і розпилювача або розпилювальної насадки. Клапан  
аерозольного паковання має забезпечувати його герметич-  
ність при тискові в балоні до 2 МПа та евакуацію препарату  
з контейнера.

Існує багато конструкцій клапанних пристроїв. їх класифі-  
кують за конструкцією запірного механізму, принципом дії, спосо-  
бом кріплення на балоні, способом евакуації вмісту і призначенням.

За принципом дії їх поділяють на групи:

* пружинні, шо діють при натисканні на розпилювальну  
  головку вертикально вниз (пружинні, у свою чергу, поділяють  
  на одно- і багаторазові; безперервні і дозувальні);
* безпружинні качальні, шо діють при натисканні на роз-  
  пилювальну головку збоку;
* клапани з гвинтовим вентилем.

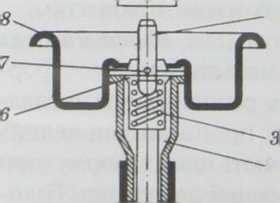
За призначенням клапани класифікують: стандартні для рід-  
ких продуктів; для пін; в’язких продуктів; порошків і суспен-  
зій; спеціального призначення; дозувальні.

Стандартну клапанно-розпилювальну систему для рідких  
продуктів наведено на рис. 13.3.

Принцип дії аерозольного клапана. Клапан приводиться в дію  
натисканням на розпилювальну головку вертикально вниз, ра-

D:\Home\e210677zav\AppData\Local\Temp\FineReader12.00\media\image96.jpeg

зом з яким шток рухається донизу,  
стискаючи пружину. Отвір у штоку ви-  
ходить з-під гумової внутрішньої про-



2 кладки в порожнину кармана кор-  
пуса, заповненого продуктом. У цей  
отвір спрямовується продукт і через по-  
рожнину штока направляється в роз-

1. Рис. 13.3. Складові пружинного клапана:

/ — розпилювальна головка (насадка); 2—шток;

1. 3— пружина; 4— корпус клапана; 5—забірна

сифонна трубка; 6 — зовнішня прокладка; 7— отвір  
у штоку, що закривається внутрішньою проклад-  
кою; 8 — капсула (чашка)

**— 438 —**

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

пилювач. При звільненні тиску на розпилювач пружина піді-  
ймає шток вгору і дія клапана припиняється.

Капсула (чашка) клапана служить для складання і подаль-  
шого кріплення його на балон. Капсули клапанів виготовля-  
ються з жерсті, нержавіючої сталі, алюмінію штампуванням  
у 5—6 операцій. Для уникнення корозії і в декоративних цілях  
їх покривають захисним лаком або гальванічним покриттям (хро-  
мування або нікелювання).

Корпус клапана в аерозольних клапанах, що мають пружи-  
ну, служить гніздом для пружини й утримує разом деталі кла-  
пана, за винятком розпилювальної головки. Сифонна трубка  
може .вставлятися в корпус або надіватися на нього. Зазвичай  
цю деталь виробляють з капрону, нейлону або поліетилену низь-  
кого тиску.

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

Пружина повертає шток з розпилювачем в початкове поло-  
ження, тобто закриває клапан. Виготовляють її з пружинного  
нержавіючого дроту.

Гумові проісіадки (внутрішня і зовнішня): внутрішня при-  
значається для герметизації місця з’єднання штока з отвором  
у корпусі клапана та одночасно служить манжетою, шо закри-  
ває або відкриває клапан. Коли отвір у штоку знаходиться вище  
манжети, клапан закритий; якщо отвір шляхом натиснення на  
розпилювальну головку змістити нижче: продукт надходить в по-  
рожнину штока і далі в розпилювальну головку. Гумова про-  
кладка, за допомогою якої закривається клапанний шток, має  
вирішальне значення в клапані, тому вимоги до точності виго-  
товлення манжет на всіх заводах дуже жорсткі. Другу (зовніш-  
ню) гумову прокладку ставлять у місці з’єднання кромки кор-  
пуса клапана на шийці балона. Виготовляють ці прокладки  
з різних полімерних матеріалів (неопрену, бутилу, вітону) за-  
лежно від природи хімічних речовин, з якими буде контакту-  
вати ця деталь під час експлуатації аерозольного балона.

Складовою частиною клапанно-розпилювальної системи є  
розпилювачі (насадки), призначені для приведення клапана

— 4Й9 —

*ГЛАВА ІЗ*

в дію і розпилення ліків. Вони можуть бути різної конструкції  
залежно від того, який агрегатний стан повинен мати препарат  
і який шлях його введення (рис. 13.4). Розпилювачі мають за-  
безпечувати: повне з’єднання клапана зі штоком, шоб уникну-  
ти підтікання лікарського засобу при натисканні штока; утво-  
рення аерозолю необхідної дисперсності; необхідні шляхи вве-  
дення лікарського засобу.

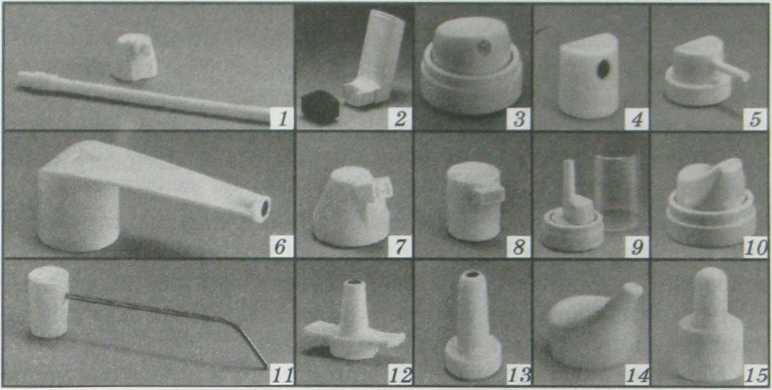


Рис. 13.4. Типи аерозольних розпилювачів:

/—гінекологічного призначення; 2 —для протиастматичних препаратів; 3—5 —  
для рідких препаратів; 6 — для орального застосування; 7—9 —для пінних препа-  
ратів; 10— для гелів; // — стоматологічного призначення; 12—15— для назальних  
препаратів

Для отримання аерозолів з досить великим або малим роз-  
міром частинок у розпилювачі вставляють додаткові металеві  
або пластмасові форсунки для механічного дроблення ліків,  
що виходять з паковання. Регулюючи калібровані отвори в пев-  
них межах, можна отримати високоякісне розпилення ліків.

1. ПРОПЕЛЕНТИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ  
   В АЕРОЗОЛЬНИХ ПАКОВАННЯХ

Важливе значення для видачі аерозольного продукту мають  
розсіювальні або евакуаційні гази, за допомогою яких усере-  
дині посудин створюється тиск. Такі гази називаються пропе-  
лентами.

— 440 —

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

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 (вініл1 і метилхлорид тощо);

1. . стиснені (важкозріджувані) гази (азот, азот оксиди, вуг-  
   лець діоксид);
2. легколеткі органічні розчинники (метиленхлорид, етилен-  
   хлорид тощо).

Хладони (фреони) — насичені фторовуглеводні або поліфто-  
ровуглеводні (часто містять також атоми СІ, рідше — Вг). їхні  
торгові назви складаються з фірмової назви (в Україні — хладон,  
у США — фреон, за міжнародним стандартом — літера Я) і циф-  
рового позначення. У лікарських засобах, що знаходяться під  
тиском, найчастіше застосовуються зріджені гази — хладони 11  
(СС13Р) і 12 (СС12Р2).

У зв’язку з впливом на стратосферний озон їх застосування  
зменшується. Зважаючи на це, ведуться розробки нових, еко-  
логічно безпечних хладонів (типу 123, 134 та ін.), що мають  
необхідні експлуатаційні властивості і легко руйнуються в ат-  
мосфері з утворенням малоактивних речовин.

За фізико-хімічними властивостями хладони — газоподібні  
або рідкі речовини, шо розчиняються в органічних розчинни-  
ках, погано або мало розчиняються у воді; деякі з них утворю-  
ють кристалогідрати.

Насичені парафінові вуглеводні порівняно з хладонами ста-  
більні 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 агре-  
гатним станом, а й за властивостями. Тиск стиснених газів

— 441

*ГЛАВА ІЗ*

значно менше залежить від температури. Однак тиск в балоні  
в міру витрачання продуктів падає, шо може призвести до  
неповного витрачання вмісту. Стиснені гази зазвичай практич-  
но нерозчинні або відрізняються досить обмеженою розчинні-  
стю. Тому останніми роками проводяться дослідні роботи  
у сфері підвищення розчинності стиснених газів.

Кількість стисненого газу, необхідного для видачі вмісту  
паковання, незначна. Тому такі паковання дуже чутливі до  
витоку газу, викликаного або недостатньою герметичністю, або  
необережним поводженням. Для усунення цієї вади розробле-  
но аерозольні паковання з розгалуженими або такими, шо пе-  
ревертаються, сифонними трубками, які запобігають видачі  
препарату в перевернутому положенні. Пропеленти цієї групи  
негорючі, дешеві, агресивно не впливають на металеві та полі-  
мерні матеріали.

1. ТИПИ АЕРОЗОЛЬНИХ СИСТЕМ

Вихідними речовинами для приготування ліків, шо знахо-  
дяться під тиском, служать різноманітні діючі та допоміжні ре-  
човини, які дозволяють видавати їх з паковання в різних видах  
дисперсних систем відповідно до їх призначення.

Двофазні аерозольні системи. В аерозольному пакованні про-  
пелент 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, а). Газове середовище в балоні складається з пари  
пропеленту та стисненого газу і летких компонентів аерозоль-  
ного концентрату.

Тиск газової фази пропеленту поширюється рівною мірою  
на всі внутрішні стінки паковання. Видача вмісту відбувається  
в тому випадку, якщо атмосферний тиск буде нижче внутріш-  
нього тиску в балоні. При видачі зріджений пропелент швидко  
випаровується і спричиняє розпилення продукту у вигляді най-  
дрібніших 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 сти-  
снений газ, у ролі розчинників можуть бути застосовані вода,  
гліцерин, гліколі, поліетиленоксид та інші речовини. Тому зале-

— 442 —

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

жно від природи розчинників концентрат-розчини поділяють-  
ся на водні, спиртові, водно-спиртові і неводні. Прикладом  
аерозолів-розчинів можуть служити препарати «Інгаліпт», «Ка-  
метон», «Камфомен», «Ефатін» і т. ін.

Двофазні аерозольні системи можуть бути видані з пако-  
вання у вигляді розчину з подальшим утворенням плівки,  
у вигляді піни або крему.

У світовій практиці відома велика кількість плівкоутворю-  
вальних аерозолів. їх застосовують у гінекології, педіатрії, ото-  
ларингології, дерматології, ветеринарії. В аерозольному балоні  
плівкоутворювального препарату зазвичай міститься розчин  
полімеру, лікарської речовини, пластифікатора і пропеленту,  
при розпиленні яких на поверхні шкіри або тканини утворю-  
ється плівка, що швидко висихає та щільно прилягає.

Як водорозчинні плівкоутворювальні речовини застосову-  
ють кополімери типу вінілпіролідону з вінілацетатом, ацетобу-  
тират целюлози, полівінілпіролідону тощо. Для неводних плів-  
коутворювальних систем застосовують вінілацетат, бензойну  
і метакрилову смоли, ацетобутират целюлози, поліметакрилат,  
акрилати, етилцелюлозу, поліакрилат, різні хірургічні клеї  
на основі естерів кислоти ціанакрилової, желатиново-ре-  
зорциновий клей та інші речовини, які за наявності вологи  
полімеризуються. їх застосовують для склеювання ран і ушко-  
джень шкіри, слизових стінок шлунку, кишок, нирок, печін-  
ки, легенів та інших органів.

Речовини, які використовують як плівкоутворювачі, не по-  
винні подразнювати шкіру або бути токсичними. Плівка, шо  
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: за-  
хист пошкодженої поверхні від інфікування та повторного  
ушкодження (наприклад, тканиною одягу), економія часу при  
масовій обробці хворих, зручність, простота і легкість засто-  
сування.

Трифазні аерозольні системи. Більшість фармацевтичних аеро-  
золів являє собою системи, в яких концентрат-розчин, емуль-  
сія або суспензія не змішуються з рідким пропелентом і в кон-

— 443 —

*ГЛАВА ІЗ*

тейнері знаходяться три окремі фази: газоподібна, тверда і рід-  
ка (див. рис. 13.1, б).

Значна кількість ЛЗ, шо випускаються в нашій країні і за  
кордоном, являють собою емульсійні системи і видаються  
у вигляді пін. Згідно з ДФУ медичні піни (\fusci теШсаІі) скла-  
даються з великого об’єму газу, який диспергований у рідині.  
Концентрація гіропеленту 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 най-  
різноманітніші поверхнево-активні речовини, які через свої фі-  
зико-хімічні властивості в поєднанні з пропелентом утворю-  
ють піни.

Піна позбавлена деяких вад, властивих іншим ЛФ. Вона  
забезпечує економічне дозування, краще контактує зі слизо-  
вою оболонкою, надає лікам пролонгованої дії. Під дією тем-  
ператури 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 протя-  
гом чотирьох годин забезпечувати високу концентрацію АФІ.  
Тому пінні препарати мають багато сфер застосування в меди-  
цині. У гінекології вони отримали широке розповсюдження  
для лікування запалення матки, для особистої гігієни жінок  
і як протизаплідні засоби, а також як препарати, що запобіга-  
ють венеричним хворобам. У проктології пінні препарати по-  
казані як ефективні засоби при лікуванні геморою, тріщин зад-  
нього проходу, проктитів, колітів та інших хвороб. Піни, при-  
значені для застосування на великих відкритих ранах, опіках  
або на дуже ушкодженій шкірі, мають бути стерильними. Такі  
піни виготовляють з використанням методів, сировини і мате-  
ріалів, які забезпечують стерильність і запобігають забруднен-  
ню ЛЗ і розвитку в них мікроорганізмів.

Для отримання піноутворювальних аерозолів потрібні ефек-  
тивні піноутворювачі, які в малих концентраціях забезпечують  
отримання великої піни. До складу піни як АФІ можна вво-  
дити стероїди, речовини фунгіцидної дії, діуретики, антибіо-  
тики, гормони, вітаміни, антитоксини, антигени, судинозву-  
жувальні, кровоспинні, гістамінні, седативні, протиревматичні  
засоби. Прикладом пінних аерозолів можуть служити препара-  
ти «Гіпозоль», «Кортонітол», «Пантенол», «Олазоль» та багато  
інших.

— 444 —

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

Аерозолі-суспензії також є представниками трифазних сис-  
тем. Це гетерогенні дисперсні системи, які характеризуються  
присутністю твердої фази, нерозчинної в рідкому аерозольно-  
му концентраті. Пропелент може бути включений або в дис-  
персну фазу, або в дисперсійне середовище. У будь-якому ви-  
падку 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 лікар-  
ського засобу при нанесенні на поверхню, порушується точ-  
ність дозування при його застосуванні тощо.

Перевагами цієї групи препаратів можна вважати: можли-  
вість використання речовин, як розчинних, так і нерозчинних,  
у цьому середовищі; лікарські речовини мають виражений  
пролонгований ефект, тривалість їх дії можна регулювати шля-  
хом зміни розміру частинок.

Основна вада суспензій в аерозольних пакованнях — їхня  
термодинамічна нестійкість, яка є природним станом суспен-  
зій. З часом усі без винятку суспензії розшаровуються, тому  
основною характеристикою їх є дисперсність та наявність аг-  
регативної і кінетичної (седиментаційної) стійкості.

1. СПРЕЇ

До препаратів, що знаходяться під тиском, також належать  
і спреї. На відміну від аерозолів вони не містять пропелентів,  
а тиск, необхідний для виходу вмісту у вигляді дисперсного  
струменя, досягається за допомогою механічного розпилюва-  
ча — клапана насосного типу (мікронасоса) або за рахунок фі-  
зичної сили стискання полімерного балона (так званий «роз-  
пилювач»). Порівняльний аналіз характеристик свідчить, що  
аерозоль і спрей достатньо близькі і відрізняються розмірами  
розпилюючих частинок, у той час як «розпилювач» має прин-  
ципові недоліки: відсутність герметичності, неможливість до-  
зування, ймовірність контамінації під час використання та по-  
ява струменю (відсутність дисперсного розпилення) при відхи-  
ленні від вертикального положення.

На відміну від аерозольного паковання тиск усередині бал-  
лона спрею рівний атмосферному тиску, тому значно спрощу-

**— 445 —**

*ГЛАВА 13*

ються вимоги до матеріалу контейнера і його механічних влас-  
тивостей. Як матеріал для паковання найчастіше використову-  
ються скло і полімерні матеріали.

Видача вмісту спрею відбувається за допомогою мікронасоса  
(помпи, механічного пульверизатора), шо закріплюється на гор-  
ловину балона. Мікронасоси складаються з більшої кількості  
деталей, ніж клапани, тому технологічний процес їх виробни-  
цтва складніший і вимагає більшої кількості операцій. На відмі-  
ну від аерозольних клапанів, закріплення яких відбувається на  
шийках балонів вальцюванням (обтисненням), насоси можуть  
бути виготовлені не лише для закріплення на шийці вальцюван-  
ням, а й для нагвинчування або защипування. У цьому випадку  
контейнерами для продукції можуть бути різні пластикові, скляні  
або алюмінієві флакони.

Пакования спрею (рис. 13.5) складається з контейнера, гер-  
метично закритого мікронасосом, сифонної трубки і насадки

з розпилювачем.

Найбільш складним елементом паковання є мікронасос,  
який складається з дозатора і розпилювальної насадки. Для  
різних препаратів, у залежності від способу застосування, мо-

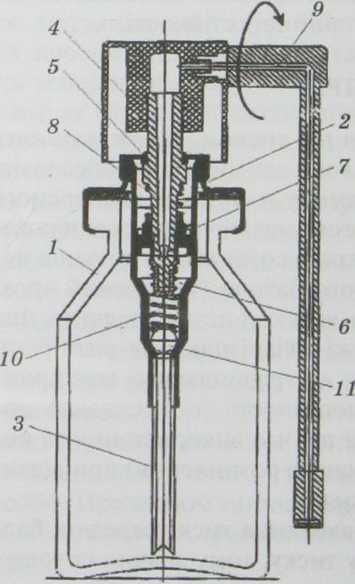
жуть бути використані насад-  
ки, шо відрізняються за кон-  
фігурацією:

* насадка для зовнішньо-  
  го застосування;
* насадка для місцевого за-  
  стосування у порожнині рота;
* насадка для інтраназаль-  
  ного введення.

Принцип роботи мікрона-  
соса полягає в наступному: при  
натисканні на насадку 4 шток 5

Рис. 13.5. Складові паковання спрею  
з мікронасосом:

/ — контейнер; 2— алюмінієва капсула;  
З — сифонна трубка; 4 — насадка з роз-  
пилювачем; 5—шток; 6—карман (по-  
рожнина) корпуса насоса; 7— гумова  
прокладка з отворм; 8— канал затвора;  
9— канал розпилювача; 10— пружина;  
// — запір-на кулька



— 446 —

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

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 5у вихідне положення здійс-  
нюється пружиною 10. При поверненні штока в початкове по-  
ложення в порожнині корпуса 6 створюється розрідження, тиск  
на запірну кульку 11 слабшає і рідина з флакона через сифон-  
ну трубку 3 знову заповнює цю порожнину. Потім цикл повто-  
рюється.

Застосування таких паковань ефективне не для всіх препа-  
ратів. Для розпилення суспензій з високим вмістом твердих  
речовин, плівкоутворювальних препаратів, пін тощо такі насо-  
си 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 випад-  
ках поєднують високий гідравлічний тиск, шо створюється мік-  
ронасосом, з малим проходом перерізу отвору клапанів (для  
цього використовують лазерні технології).

1. ТЕХНОЛОГІЯ  
   РІЗНИХ АЕРОЗОЛЬНИХ СИСТЕМ

Загальну схему технологічного процесу виробництва препа-  
ратів, що знаходяться під тиском, зображено на рис. 13.6.

Приготування концентрату. Під час приготування аерозоль-  
них концентратів можуть бути використані найрізноманітніші  
за своїми властивостями хімічні сполуки та їх суміші. Найчас-  
тіше концентрат складається з кількох індивідуальних речо-  
вин, які мають бути певної в’язкості, сумісними з пропелен-  
том, стійкі до дії низьких і високих температур і не повинні  
взаємодіяти з деталями контейнера. Як співрозчинники краще  
використовувати неполярні речовини, оскільки навіть малі кіль-  
кості води можуть спричинити гідроліз деяких пропелентів, шо  
призведе до виділення хлористого водню, розкладання актив-  
них речовин і корозії металевих деталей контейнерів.

Залежно від ступеня змішуваності компонентів  
основної рецептури з пропелентом, лікарські засоби, що зна-

**— 447 —**

*ГЛАВА 13*

Підготовка виробництва

Препарати  
в аерозольному  
пакованні

Підготовка

контейнерів

Спреї

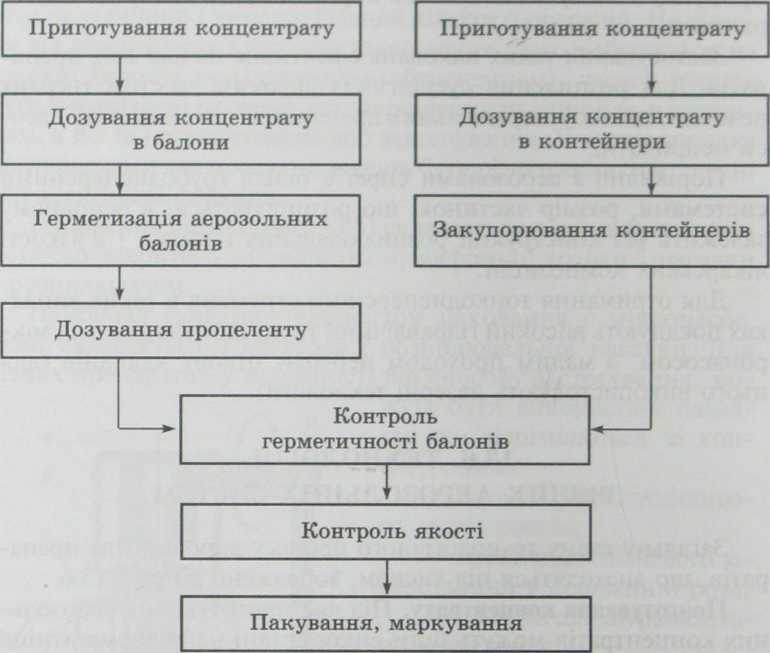


Рис. 13.6. Схема технологічного процесу отримання препаратів, що знахо-  
дяться під тиском

ходяться під тиском, поділяють на аерозолі-розчини, піни в аеро-  
зольному пакованні, аерозолі-суспензії та комбіновані системи.

Аерозолі-розчини. В аерозолях-розчинах активна речовина  
розчинена або в пропеленті, або в співрозчиннику, який доб-  
ре змішується з пропелентом. Після видачі вмісту з балона  
пропелент випаровується, а лікарська речовина залишається  
у вигляді туману в чистому вигляді або розчиненою в співроз-  
чиннику.

— 448 —

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

Концентрати-розчини готуються, як і звичайні розчини лі-  
карських речовин, у реакторах, забезпечених теплообмінною  
оболонкою і мішалкою. Звільнення розчинів від домішок здійс-  
нюється шляхом відстоювання, фільтрації або центрифугуван-  
ня. Якщо концентрати-розчини одержують за допомогою в’яз-  
ких розчинників (жирних олій), то розчинення проводять при  
нагріванні, очищення — під тиском. У разі застосування лет-  
ких розчинників (спирту етилового) розчинення речовин ве-  
дуть у закритих реакторах, а фільтрацію — під тиском. До складу  
аерозольних систем можуть входити стабілізатори та консер-  
ванти. Після контролю напівпродукту розчин фасують у підго-  
товлені балони.

Вирішальним чинником у технології аерозолів-розчинів є  
тиск усередині балона, контроль якого може слугувати кількіс-  
ною 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 ни-  
жчий тиск в аерозольному балоні.

У випадку застосування як пропеленту не стиснутого, а зрід-  
женого газу тиск у балоні залишається сталим, доки в ньому  
буде перебувати хоча б одна, крапля рідкого пропеленту.

Розчинність пропелентів у водних середовищах можна під-  
вищити не лише введенням співрозчинників, шо добре поєд-  
нуються з ними, а й за рахунок ПАР, які можуть солюбілізова-  
ти їх у процесі змішування. Чим більша здатність розчину ПАР  
до солюбілізації хладону, тим нижчий тиск усередині пакован-  
ня має суміш їхніх парів. Ступінь солюбілізації, стійкість отри-  
маних систем та їх основні фізико-хімічні властивості обумов-  
лені видом пропеленту і типом ПАР.

Склади, шо видаються з паковання у вигляді пін. Значна кіль-  
кість аерозольних складів є емульсійними системами, шо вида-  
ються у вигляді пін. Вони поділяються на три класи: водні,  
водно-спиртові і неводні піни. Для отримання піноутворюваль-  
них 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 се-  
редовища, в’язкість розчину, концентрація і тип пропеленту,  
наявність добавок.

— 449 —

*ГЛАВА 13*

Водні піни становлять найбільшу групу препаратів в аерозо-  
льних пакованнях. Вони складаються переважно з водної фази,  
яка містить поверхнево-активні речовини і заемульгований про-  
пелент. При видачі рідкий пропелент бурхливо скипає та утво-  
рює піну. Концентрація пропеленту у водних пінах може бути  
від 3,5 до 89 % і залежить від його типу. Найчастіше викорис-  
товують хладон 114, хладон 12, їх суміші (40 : 60), рідше хладо-  
ни 142, 152. Хладон 11 в водних аеро-зольних системах не за-  
стосовується у зв’язку з його легкою гідролізованістю в прису-  
тності води.

Водно-спиртові піни являють собою систему, шо складаєть-  
ся з води, спирту етилового, піноутворювача і пропеленту в та-  
ких співвідношеннях, в яких вони взаємно розчиняються. Під  
час приготування водно-спиртових пін піноутворювач має бути  
частково розчинний у системі «вода —спирт» і повністю в сис-  
темі «вода — спирт — пропелент».

Неводні піни дозволяють вводити до їхнього складу інгреді-  
єнти, чутливі до вологи. Властивості їх можна змінювати зале-  
жно 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, од-  
норідніші за розміром бульбашок газу, у деяких випадках на-  
ближаються до кремів. Суміш пропеленту і олії значно впливає  
на тиск всередині балона, знижуючи його, тому для забезпе-  
чення повної евакуації вмісту з балона вибір пропеленту віді-  
грає вирішальну роль.

Після контролю напівпродукту розчин фасують у підготов-  
лені балони.

Піну, отриману з аерозольних паковань, оцінюють за таки-  
ми показниками: зовнішній вигляд; тип видачі її з паковання  
(плавна, переривчаста, шумна); стабільність і час існування;  
пружні властивості; висушуваність (у відсотках у часі); змочу-  
вальні властивості; густина, в язкість і дисперсність.

Аерозолі-суспензії. Це гетерогенні дисперсні системи, які  
характеризуються присутністю твердої фази, нерозчинної в рід-  
кому аерозольному концентраті. У аерозолях-суспензіях про-  
пелент може бути включений у дисперсну фазу або в диспер-  
сійне середовище. У будь-якому випадку діюча речовина дис-  
пергована в нелеткому розчиннику.

**— 450 —**

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

Основні фактори, що впливають на якість аерозолів-суспен-  
зій: фізико-хімічні властивості речовин, що входять до складу  
аерозолів; співвідношення між компонентами наповнювача;  
конструктивні особливості аерозольного паковання; темпера-  
турні умови експлуатації балонів. На стабільність суспензій  
також впливають питома маса і в’язкість рідкої фази.

В аерозолі-суспензії вводять речовини інертні в хімічному  
відношенні, що зводить до мінімуму процеси взаємодії і підви-  
щує стійкість при зберіганні. Деякі аерозолі-суспензії можуть  
зберігатися тривалий час і не поступаються тривалістю збері-  
гання активної речовини в сухому вигляді.

Як переваги препаратів у вигляді аерозолів-суспензій мож-  
на виділити такі: можливість використання речовин як роз-  
чинних, 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 сис-  
тем є дисперсність та наявність агрегативної та кінетичної  
(седиментаційної) стійкості. З метою підвищення агрегативної  
і кінетичної стійкості суспензій застосовуються різні техноло-  
гічні прийоми і методи. Найбільш ефективний спосіб стабілі-  
зації 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 спів-  
розчинники для пропеленту (мінеральні масла, неіоногенні  
ПАР, гліколі та інші речовини).

В аерозолі-суспензії вводять здебільшого полярні речови-  
ни; суспендовані в хладонах, вони можуть утворювати агрега-  
ти. На агрегацію частинок впливає матеріал паковання. Най-  
менше агрегування частинок відбувається в металевих пако-  
ваннях, найбільше — у скляних аерозольних балонах.

Для аерозольних суспензій розмір частинок не має переви-  
щувати 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

— 451

*ГЛАВА 13*

бути гідрофобним, оскільки з часом частинки його будуть збіль-  
шуватися в розмірах. Після контролю напівпродукту суспензії  
фасують у підготовлені балони.

Наповнення балонів пропелентом. Після дозування в балони  
приготованого концентрату проводиться їх наповнення пропе-  
лентом. На фармацевтичні виробництва хладони (пропеленти)  
надходять у спеціальних посудинах, а подача їх на лінію напо-  
внення — це специфічні операції, які вимагають особливих умов  
і обладнання, що працює під тиском.

Нині існує два методи заповнення аерозольних балонів про-  
пелентом:

* низькотемпературний спосіб, або «холодне наповнення»;
* наповнення під тиском.

При низькотемпературному способі охолоджений балон за-  
повнюється попередньо охолодженими концентратом і рідким  
пропелентом, герметизується клапаном і підігрівається до кім-  
натної температури. Для запобігання великих втрат пропелент  
зазвичай охолоджують до температури, яка на 5 °С нижче тем-  
ператури його кипіння, і вводять у балон за один прийом. Якщо  
кількість пропеленту складає 5—15 %, то його змішують з кон-  
центратом і охолоджують, а потім суміш подають на лінію на-  
повнення і герметизації балонів.

Основною вадою цього методу є утворювання льоду на на-  
повнювальній головці, у результаті чого її необхідно періодич-  
но очищувати. Цей метод неможливо використовувати для кон-  
центратів з високою в’язкістю і розчинів, в яких присутня вода.  
Крім того, метод пов’язаний з експлуатацією техніки глибоко-  
го охолодження, тому при цьому способі не можна використо-  
вувати 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 прово-  
диться під тиском через клапан. При цьому методі стиснений  
газ не дозують, а в балон вводиться така його кількість, що  
забезпечує необхідний тиск у пакованні. Повітря з балона може  
бути видалене або уведенням інертного газу перед герметиза-  
цією, або введенням краплі хладону, або вакуумізацією.

**— 452 —**

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

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 по-  
глинання пропеленту концентратом. Уведення газу і струшу-  
вання тривають до повного насичення концентрату і встанов-  
лення рівноваги системи. Зазвичай це займає до 20 с. Цей спо-  
сіб використовують в основному для аерозольного паковання  
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 аерозолю і спрею  
сімейств NQDG, BQGF, GFF компанії “LUXUN” (Китай). Лінії  
можуть бути укомплектовані автоматом для перевірки герме-  
тичності балонів і пакувальними машинами. Серед світових  
лідерів у виробництві обладнання для отримання аерозолів  
фірми «Тегсо» (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 стіїї-накопичувач лінії напов-  
нення, а потім по конвеєрному стрічковому транспортеру над-  
ходять в автомат для продування стерильним стисненим повіт-  
рям. Далі автоматичний дозувальний пристрій наповнює балон  
концентратом, після чого з нього видаляється повітря. Для цих  
цілей автоматична головка дозує 1—2 краплі зрідженого про-  
пеленту, який, випаровуючись, витісняє повітря, що знаходить-  
ся в балоні. Далі балони герметизують (рис. 13.7).

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 тис-  
ком. Порційні дозатори можуть бути роторного або лінійного

**— 453 —**

*ГЛАВА 13*

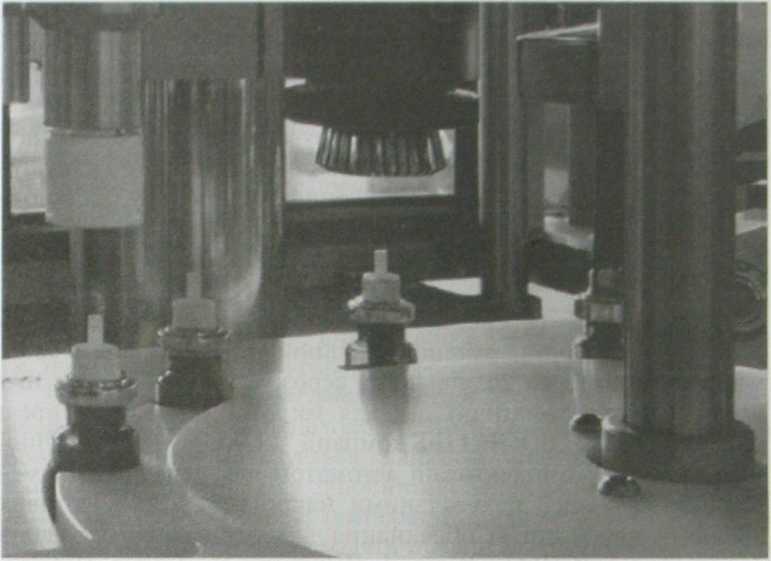


Рис 13. 7. Вузол герметизації аерозольних флаконів

типу. Після заповнення балонів пропелентом вони проходять  
перевірку на міцність і герметичність у водяній ванні при тем-  
пературі 45±5 °С протягом 15—20 хв (для скляних) або 5—10 хв  
(для металевих балонів). При нагріванні у ванні балонів у них  
створюється підвищений тиск, і вони або вибухають, або виді-  
ляють пропелент, помітний за бульбашками, які піднімаються  
у воді. Браковані батони витягують з ванни. Деякі лінії вироб-  
ництва аерозолів забезпечені спеціальними детекторами з га-  
зовими анат і заторами, які контролюють мінімальні кількості  
витоку прогтеленту з балонів. Негерметичні батони бракуються  
автоматично.

Даті батони по конвеєру надходять у сушильний тунель  
і просушуються після води, а потім проходять контрольне зва-  
жування на автоматичних вагах. При не відповідності маси  
батони бракуються автоматично. Якщо аерозольні паковання  
містять як пропелент стиснений газ, то їх контролюють на на-  
явність тиску газу за допомогою манометра. Балони, шо не  
містять газу, відбраковуються автоматично.

**— 454 —**

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

Балони обладнують розпилювачами, перевірка якості яких  
здійснюється на спеціальному автоматичному пристрої. За до-  
помогою орієнтуючого автоматичного пристрою на балони  
одягаються захисні ковпачки. Автомат маркує балони (серія,  
термін придатності та інші дані). Після цього балони надхо-  
дять на лінію пакування, де їх поміщають в пачки і додають  
інструкцію з використання. Потім ці пачки пакують у транс-  
портну тару.

1. СТАНДАРТИЗАЦІЯ  
   І ЗБЕРІГАННЯ ПРЕПАРАТІВ,

ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

Стандартизація аерозольних паковань на підприємствах  
проводиться відповідно до НД і включає в себе кілька видів  
контролю: органолептичний, фізико-хімічний, хімічний і біо-  
логічний (при вмісті в складі серцевих глікозидів та інших ре-  
човин).

Державна фармакопея України передбачає контроль лікар-  
ських препаратів, шо знаходяться під тиском, за такими показ-  
никами: опис, перевірка на герметичність контейнера; вимірю-  
вання тиску всередині контейнера', визначення відсотка виходу  
вмісту контейнера', ідентифікація', супровідні домішки', мікробіо-  
логічна чистота', кількісне визначення АФІ і антимікробних кон-  
сервантів', перевірка роботи клапана.

Для аерозольних паковань, оснащених дозувальним клапа-  
ном, додатково контролюють середню масу ЛЗ в одній дозі і кіль-  
кість доз, що видаються. Для ЛЗ, призначених для загальної  
дії, у вигляді суспензій або емульсій, шо знаходяться під тис-  
ком з клапаном дозувальної дії, додатково контролюють одно-  
рідність дозування. Для ЛЗ, що перебувають під тиском у ви-  
гляді суспензій, призначених для введення в бронхи і легені,  
додатково контролюють розмір частинок.

Піни, отримані з аерозольних паковань, додатково оціню-  
ють за такими показниками: відносна густина піни, час розши-  
рення (час досягнення максимального об'єму не має переви-  
щувати 5 хв).

Внутрішній тиск в аерозольному пакованні має відповідати  
вимогам окремої НД. Його визначають манометром, клас точ-  
ності якого повинен бути 2,5. Заповнені паковання перевіря-

**— 455 —**

*ГЛАВА ІЗ*

ють на міцність і герметичність. Відсоток виходу вмісту аеро-  
зольного балона X, %, аналізують за формулою

X = щ т\* ■100 , (13.1)

ть

де т, — маса всього паковання з вмістом, г; /я4 — маса порож-  
нього балона, г; т5 — маса вмісту, зазначеного на етикетці, г.

Значення середньої маси препарату в одній дозі тсер обчис-  
люють за формулою

'"сер =

\_ т2 - т3

п

(13.2)

де т2 — маса балона після перших п’яти натискувань, г; т3 —  
маса балона після 10—20 натискувань, г; « — кількість натис-  
кувань, 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, розрахову-  
ють за формулою

*N =*

*тх* - *т4*

т.

сер

(13.3)

Якісні аерозольні контейнери направляють на лінію паку-  
вання. Аерозолі пакують у міцні ящики, якщо препарат вогне-  
небезпечний, для менш небезпечних препаратів допускається  
транспортна тара з картону.

Аерозольні балони при їх транспортуванні мають специ-  
фічні умови порівняно з чинними правилами, прийнятими для  
інших лікарських форм. Слід дотримуватись зазначених на па-  
кованні та в НД умов зберігання (уникати ударів, дії прямих  
сонячних променів і високої температури).

1. 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 альтерна-  
тивного паковання. Ці роботи спрямовані: на створення пако-  
вання з механічним розпилювачем насосного типу; викорис-  
тання нешкідливих витиснювачів (пропелентів); розробку но-

**— 456 —**

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

вих методів розпилення; удосконалення існуючих конструкцій  
аерозольних контейнерів тощо.

При пошуку адекватного пропеленту було вивчено близько  
15 000 речовин. І лише гідрофторовуглеці були визнані єдини-  
ми речовинами, здатними замінити фреони. На відміну від  
фреону гідрофторовуглеці не містять атома хлору, не руйнують  
озоновий шар, практично не викликають «парникового ефек-  
ту», абсолютно не токсичні. Особливо це важливо при викори-  
станні безфреонових дозувальних аерозольних інгаляторів (ДАІ),  
які покращують відтворюваність інгаляційної дози, її доставку,  
спрощують техніку інгаляцій.

У сфері створення різних аерозольних паковань усе біль-  
шого'поширення набуває паковання, що отримало назву «ба-  
р’єрного». Суть його полягає в тому, що продукт відділений від  
пропеленту бар’єром — рухомою перегородкою, яка запобігає  
контакту між ними. При цьому різко розширюються можливо-  
сті паковання, оскільки виключається хімічна взаємодія між  
пропелентом і продуктом, а також стає неможливим надхо-  
дження пропеленту в атмосферу. Конструктивно двокамерні  
аерозольні паковання виконують у різних варіантах: з порш-  
нем, з вкладишем, з внутрішнім мішечком (рис. 13.8) тощо.

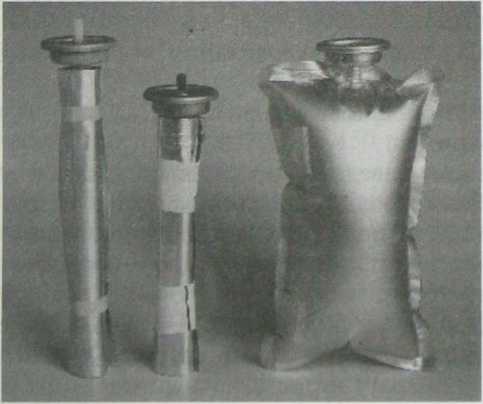


Рис. 13.8. Клапан з мішечком для бар’єрного  
паковання

Кількість пропеленту в таких пакованиях мала, тому стру-  
мінь, шо видається з них, недостатньо дисперсний. Для підви-  
щення дисперсності підбирають малов’язкі рецептури, змен-

— 457 —

*ГЛАВА ІЗ*

шують прохідні перерізи отворів і каналів клапанів або вводять  
дуже малі кількості пропеленту в препарат.

Також значного поширення находять стискні балони, що  
виготовляють з еластичних полімерів (поліолефінів, акрило-  
нітрилу, поліестеру, поліуретанових та інших смол). Принцип  
їхньої роботи базується на дії м’язової сили стискання такого  
балона і видавлюванні продукту через отвір з малим перері-  
зом. Такі паковання найдешевші, однак вони потребують знач-  
них зусиль для приведення їх у дію і видають грубодисперсні  
аерозолі.

Усім перерахованим пакованням притаманна одна спільна  
вада: неможливість досягнення достатнього внутрішнього тис-  
ку порівняно з тиском, створюваним звичайними аерозольни-  
ми пакованнями зі зрідженими пропелентами.

1. СУЧАСНІ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ  
   АЕРОЗОЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Нині в клінічній практиці для інгаляції використовуються  
кілька систем доставки аерозольних препаратів:

* дозовані аерозольні інгалятори під тиском (фреонові і без-

фреонові);

* комбінація дозованих аерозольних інгаляторів (ДАІ) зі спей-

сером;

* дозувальні порошкові інгалятори (ДПІ);
* небулайзери.

За допомогою наведених пристроїв рідкі або тверді ЛЗ у виг-  
ляді парів або аерозолів уводяться в легеніз метою досягнення  
місцевої або системної дії. Розмір частинок аерозолю для інга-  
ляції підбирається таким чином, щоб значна їх частина оса-  
джувалась в легенях.

Спейсер (аерозольний резервуар) — об’ємна камера, яка спо-  
лучає 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 ра-  
зів, не турбуючись про координацію вдиху з натисненням на  
клапан інгалятора.

Спейсери значно спрощують техніку інгаляцій, що дозво-  
ляє використовувати ДАІ практично для всіх пацієнтів, вклю-

**— 458 —**

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

чаючи дітей, людей похилого віку та осіб з незадовільною тех-  
нікою виконання інгаляційних процедур. У дітей до трьох ро-  
ків використовують спейсери, обладнані масками. Основна вада  
спейсерів — їхня відносна громіздкість, що ускладнює їх вико-  
ристання хворими поза домом.

У дозувальних порошкових інгаляторах лікарську речовину  
використовують у вигляді дрібнодисперсного порошку, по-  
міщеного в блістери з подвійної фольги, які симетрично роз-  
ташовані на диску. Для ефективного використання ДПІ хво-  
рий має здійснювати вдих через інгалятор з максимальним  
зусиллям.

Переваги ДПІ: портативність; зручність і відносна простота  
використання; відсутність пропелентів; відсутність необхідно-  
сті в синхронізації вдиху з натискуванням на клапан інгалято-  
ра; можливість використання дітьми, починаючи з п’ятирічно-  
го віку.

Проте в ДПІ є свої вади: необхідність досить потужного  
повітряного потоку на вдиху, що ускладнює їх використання  
при нападах задухи і дітьми до п’яти років; низька відтво-  
рюваність розміру частинок; згубна дія вологості на роботу  
і зберігання ДПІ; неможливість використовувати спейсер;  
погана сприйнятливість вдихання порошкоподібних форм  
деякими хворими, в яких при цьому виникає кашель і/або  
бронхоспазм.

Небулайзери (від лат. nebula — туман, або хмаринка) засто-  
совуються в медичній практиці майже 150 років. Переваги не-  
булайзерів: здатність генерувати аерозольні частинки респіра-  
бельного 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», оскіль-  
ки відсутня необхідність координації вдиху з надходженням  
аерозолю 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 пре-  
парат при проведенні небулізації не вдається використовувати

**— 459**

*ГЛАВА 13*

повністю, оскільки частина його залишається в так званому  
мертвому просторі небулайзера, навіть якшо його камера прак-  
тично повністю осушена. Залишковий об’єм залежить від конс-  
трукції небулайзера і зазвичай знаходиться в межах 1 мл. З ура-  
хуванням цієї величини об’єм наповнення небулайзерів має  
бути не менше 2 мл. У небулайзерах із залишковим об’ємом  
понад І мл початковий об’єм повинен бути близько 4 мл, шо  
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 ураховува-  
ти, шо більшість лікарських препаратів для небулізації розфа-  
сована по 2,2 мл. Тому підвищення об’єму наповнення може  
потребувати додаткових витратних матеріалів, шо збільшить ва-  
ртість терапії.

R. Carsten зі співробітниками з Ludwig-Maximilians University  
(Мюнхен, Німеччина) запропонували нову лікарську форму  
аерозолю, що отримала назву наномагнітозолю. У ній лікар-  
ську речовину змішано з наночастинками азот оксиду, який  
забезпечує магнітні властивості нової лікарської форми з фор-  
муванням золю у вигляді мікрокрапельок розміром приблизно  
50 нм. Нова форма аерозолю випробувана в експериментах на  
мишах. Інгаляції здійснювалися під контролем зовнішнього  
магнітного поля, що дозволяло спрямовувати аерозоль у по-  
трібну 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 підвищува-  
ти його дозу, шо загрожує високим ризиком небажаних побіч-  
них ефектів.

Поки шо рано робити прогнози, наскільки ефективним  
виявиться наномагнітозоль у людини через набагато більш  
розвинену систему бронхів. Крім того, доведеться також роз-  
в'язати проблему створення градієнтів магнітних полів навко-  
ло грудної клітки людини, що значно складніше, ніж у дрібних  
тварин.

— 460 —

Препарати, що знаходяться під тиском. Спреї. Піни медичні

Прогресивний напрям розвитку препаратів під тиском —  
розробка фахівцями Корейського інституту радіології і меди-  
цини спрею зі стовбурових клітин шкіри потерпілого. Препа-  
рат дозволяє ефективно лікувати значні ураження шкіри від  
опіків і дії радіації.

Таким чином, нині препарати, шо знаходяться під тиском,  
набувають усе більшого розповсюдження в медицині для ліку-  
вання різних патологічних станів організму людини і постійно  
удосконалюються.

***ГЛАВА 14***

Лікарські засоби

для парентерального застосування

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА.

КЛАСИФІКАЦІЯ. ВИМОГИ

Лікарські засоби для парентерального застосування — це сте-  
рильні препарати, призначені для введення шляхом ін’єкцій,  
інфузій або імплантацій в організм людини або тварини. До них  
належать водні і неводні розчини, емульсії, суспензії, порошки  
і таблетки для одержання розчинів та імплантації, ліофілізовані  
препарати, які вводяться в організм парентерального (підшкір-  
но, внутрішньом’язово, внутрішньовенно, внутрішньоартеріаль-  
но, ретробульбарно або субкон’юнктивально, у різні порожни-  
ни тощо).

Парентеральні лікарські засоби (ПЛЗ) — порівняно молода  
лікарська форма. Уперше підшкірні вприскування ліків були  
здійснені на початку 1851 року військовим лікарем П. Лазаре-  
вим. Сьогодні серед усіх ГЛЗ, що випускаються вітчизняною  
фармацевтичною промисловістю, на парентеральні препарати  
припадає близько ЗО %.

Парентеральний шлях уведення в організм ліків має чима-  
ло переваг перед іншими методами:

+ швидка дія і повна біологічна доступність лікарської ре-  
човини;

+ точність і зручність дозування;

+ можливість уведення лікарської речовини хворому, що  
знаходиться в непритомному стані, або коли ліки не можна  
вводити через рот;

+ відсутність дії секретів ШКТ і ферментів печінки, що  
має місце при внутрішньому вживанні ліків;

+ можливість створення великих запасів стерильних роз-  
чинів, що полегшує і прискорює їхнє відпускання з аптек.

Поряд із перевагами парентеральний шлях уведення має  
і деякі вади:

при введенні препаратів через ушкоджену шкіру в кров  
легко можуть потрапити патогенні мікроорганізми;

— 462 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

разом з парентеральним засобом в організм може бути  
введене повітря, що викличе емболію судин або розлад серце-  
вої діяльності;

<>■ навіть незначна кількість сторонніх домішок може нега-  
тивно вплинути на організм хворого;

-Ф- психоемоційний аспект, пов’язаний із болісністю парен-  
терального шляху введення;

-Ф- введення стерильних ліків повинне здійснюватися ква-  
ліфікованими фахівцями.

Уведення ПЛЗ здійснюється шляхом ін ’єкцій (уприскуван-  
ня незначного об’єму), інфузій (разове вливання понад 100 мл  
крапельно або струйно) або імплантацій за допомогою спеці-  
альних пристроїв з порушенням цілісності шкірних або сли-  
зових покривів. Таке застосування достатньо болюче, тому  
останнім часом використовуються менш болісні методи без-  
толкового введення ін’єкційних розчинів у вигляді якнайтон-  
шого (близько 0,1—0,12 мм діаметром) струменя під високим  
тиском, шо виприскується з отвору спеціального ін’єктора зі  
швидкістю 300 м/с і проникає через шкірний покрив на гли-  
бину 3 см.

Згідно з ДФУ лікарські засоби для парентерального засто-  
сування класифікують за такими групами.

Ін'єкційні лікарські засоби — це стерильні розчини, емульсії  
або суспензії. Розчини для ін’єкцій мають бути прозорими  
і практично вільними від частинок. Емульсії для ін’єкцій не  
повинні виявляти ознак розшарування. У суспензіях для ін’єк-  
цій може спостерігатися осад, який має швидко диспергувати  
при струшуванні, утворюючи суспензію. Суспензія, шо утво-  
рилася, має бути достатньо стабільною для того, шоб забезпе-  
чити необхідну дозу при введенні.

Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби — це стерильні  
водні розчини або емульсії з водою як дисперсійне середови-  
ще; мають бути вільними від пірогенів і зазвичай ізотонічними  
крові. Призначаються для застосування у великих дозах, тому  
не повинні містити ніяких антимікробних консервантів.

Концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузій-  
них лікарських засобів являють собою стерильні розчини, при-  
значені для ін’єкцій або інфузій після розведення. Перед за-  
стосуванням концентрати розводять до вказаного об’єму від-  
повідною рідиною. Після розведення отриманий розчин має

— 463 —

*ГЛАВА 14*

відповідати вимогам, шо висуваються до ін’єкційних або інфу-  
зійних лікарських засобів.

Порошки для ін'скційних або внутрішньовенних інфузійних лі-  
карських засобів — це тверді стерильні речовини, умішені в сте-  
рильний контейнер. При струшуванні із зазначеним об’ємом  
відповідної стерильної рідини вони мають швидко утворювати  
або прозорий, вільний від частинок розчин, або однорідну су-  
спензію. Після розчинення або суспендування вони мають від-  
повідати вимогам, шо висуваються до ін’єкційних або інфузій-  
них лікарських засобів.

Гелі для ін'єкцій являють собою стерильні гелі з визначеною  
в’язкістю, яка забезпечує модифіковане вивільнення ЛР після  
ін’єкції.

Імплантати — стерильні тверді лікарські засоби, шо мають  
придатні для парентеральної імплантації розміри й форму.  
Діючі речовини повинні вивільнятися протягом тривалого  
часу. Вони мають бути упаковані в індивідуальні стерильні  
контейнери.

Вимоги статті ДФУ не поширюються (/) на препарати, ви-  
готовлені з людської крові, імунологічні і радіофармацевтичні  
препарати, імплантуючі протези.

Парентеральне застосування препаратів припускає порушен-  
ня шкірного покриву, що пов’язано з можливим інфікуванням  
патогенними мікроорганізмами і введенням механічних вклю-  
чень. Тому стерильне виробництво препаратів порівняно з ін-  
шими напрямами фармацевтичної промисловості має специ-  
фічні особливості, шо диктуються вимогами до парентераль-  
них лікарських форм. Головні з них — відсутність механічних  
домішок, стерильність, стабільність, апірогенність, а для де-  
яких — ізотонічність, осмолярність або осмоляльність, ізоіоніч-  
ність, ізогідричність, певне значення в’язкості, шо вказується  
у відповідній НД.

1. СТВОРЕННЯ УМОВ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА  
   СТЕРИЛЬНОЇ ПРОДУКЦІЇ

Для створення оптимальних умов, що забезпечують випуск  
високоякісних лікарських препаратів, за останні десятиліття  
розроблені вимоги до виробництва стерильної продукції, ви-  
кладені в книгах «Належна виробнича практика лікарських

— 464 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

засобів» (1999 і 2001), Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 «Лі-  
карські засоби. Належна виробнича практика», GMP (Good  
Manufacture practice) ВООЗ і GMPGC.

Принципи GMP вимагають приділяти основну увагу не стіль-  
ки контролю готового продукту, скільки забезпеченню його  
якості за рахунок правильної організації і досконалої техноло-  
гії виробництва.

Для забезпечення всіх показників якості готової стерильної  
продукції повинні виконуватися спеціальні вимоги, що вису-  
ваються до документації, проведення технологічного процесу,  
чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного устат-  
кування, вентиляції і чистоти повітря, системи підготовки  
основної сировини і допоміжних матеріалів для зниження до  
мінімуму ризику контамінації мікроорганізмами, частинками  
і пірогенними речовинами. Висуваються також певні вимоги  
до персоналу і виробничої санітарії. Дотримання цих правил  
залежить, у першу чергу, від належної кваліфікації, освіти,  
рівня практичного досвіду і виробничої дисципліни всього  
персоналу.

Вимоги до виробничих приміщень. Виробництво ПЛЗ здійс-  
нюють на спеціальних, тільки для цих цілей призначених ділян-  
ках. Оснащення цих приміщень має забезпечувати мінімум  
можливості забруднення готового продукту виробництва, тоб-  
то мінімум місць скупчення пилу, подачу повітря контрольо-  
ваної чистоти, підтримку підвищеного тиску. У приміщенні  
підтримують певну температуру і вологість. Такі приміщення  
називають «чистими». Чисте приміщення може містити одну  
або кілька чистих зон, які можуть створюватися в локальних  
об’ємах: ламінарні шафи, модулі, ізолятори, блоки тощо.

Важливою характеристикою чистого приміщення є його  
клас, який характеризується класифікаційним числом, що ви-  
значає максимально допустиму облікову концентрацію аеро-  
зольних частинок певного розміру в 1 м3 повітря. Для одер-  
жання повітря з необхідними характеристиками мають вико-  
ристовуватися методи, що пройшли валідацію, внесені до  
виробничої документації і дозволені в установленому порядку  
вповноваженим державним органом. При виробництві стериль-  
них лікарських засобів використовують чотири класи чистоти,  
які позначають літерами А, В, С, D. Приміщення вищого кла-

**— 465 —**

*ГЛАВА 14*

су чистоти необхідно розташовувати всередині приміщень ни-  
жчого класу, а вхід у них — лише через повітряні шлюзи.

У чистих зонах усі відкриті поверхні повинні бути гладки-  
ми, непроникними і непошкодженими, шоб звести до мініму-  
му утворення і накопичення пилу і мікроорганізмів, а також  
забезпечити можливість багаторазового застосування очищу-  
вальних і дезінфікувальних засобів. Матеріали, які використо-  
вуються при обробці виробничих приміщень, мають бути та-  
кими, що не порошаться, не горять, легко миються і стійкі до  
дії дезінфікувальних речовин. Після завершення технологічних  
робіт приміщення слід обробляти дезінфікувальними засобами  
та УФ-опроміненням.

Приміщення (зокрема виробничі, складські, санітарно-по-  
бутові) мають бути об’єднані в окремі функціонально-техноло-  
гічні блоки, а за необхідності — з автономними системами ін-  
женерного забезпечення. Приміщення для виробництва мають  
використовуватися суворо за призначенням і бути досить про-  
сторими, щоб звести до мінімуму ризик змішування різних лі-  
карських засобів, перехресне забруднення або пропуск однієї  
зі стадій технологічного процесу. Вони мають бути оснащені  
необхідною кількістю устаткування. У кожному чистому при-  
міщенні має функціонувати сигнальна система, що попереджає  
про порушення або припинення процесу подачі стерильного  
повітря. У чистих приміщеннях має створюватися ламінарний  
потік повітря.

Приміщення для підготовки до роботи персоналу повинні  
бути спроектовані як повітряні шлюзи і використовуватись  
таким чином, щоб забезпечити розподілення різних етапів  
перевдягання і тим самим звести до мінімуму ризик конта-  
мінації технологічного одягу мікроорганізмами і механічними  
частинками. Остання частина приміщення для зміни одягу  
повинна мати той же клас чистоти, що й робоча зона, в яку  
вона веде.

Доступ персоналу і/або обладнання і матеріалів у чисті  
виробничі приміщення чи зони має відбуватися лише через  
повітряні шлюзи, в яких повітря, яке надходить, має очищува-  
тись з використанням фільтрів відповідної ефективності.

Забезпечення виробничих приміщень чистим повітрям. Повіт-  
ря виробничих приміщень — потенційне джерело забруднення  
ліків, тому його очищення є одним із ключових завдань підго-

— 466 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

товки виробництва. Рівень чистоти повітря, що знаходиться  
в приміщенні, визначає його клас чистоти.

У приміщення класу чистоти D подають повітря, яке прой-  
шло не менш ніж один ступінь очищення. Очищення повітря,  
яке подається в приміщення класу чистоти С, може бути дво-  
ступінчатим, а в приміщення класу чистоти А і В — лише три-  
ступінчатим. Для створення надчистих приміщень або окре-  
мих зон усередині їх розміщується спеціальний модуль або  
ламінар, в який подається автономно ламінарний потік стериль-  
ного повітря. Останнім часом широкого розповсюдження на-  
були ефективні повітряні фільтри НЕРА (High-efficiency particu-  
late air), VEPA, ULPA та інші типи.

У чисті приміщення для забезпечення стерильності вдува-  
ється повітря більше, ніж відсмоктується. Надмірне стерильне  
повітря просочується через нещільність в огорожах, дверях і за-  
побігає потраплянню до приміщення нефільтрованого повітря

ЗЗОВНІ.

Очищення витяжного повітря також має здійснюватися крізь  
фільтри грубої або тонкої очистки для захисту навколишнього  
середовища від можливих шкідливих або небезпечних викидів  
із виробничих приміщень. Система забезпечення повітрям  
в приміщеннях виробництва р-лактамних антибіотиків має бути  
повністю ізольована від повітряних систем виробництва інших  
лікарських засобів.

За необхідності будівля повинна мати систему забезпечення  
стисненим повітрям, азотом тощо, а також схему їхнього розпо-  
ділення по всіх виробничих приміщеннях, де це потрібно.

Вимоги до персоналу і технологічного одягу. Оснащення ви-  
робництва системами з ламінарним потоком і подача в примі-  
щення чистого й стерильного повітря ще не розв'язують проб-  
леми чистого повітря, оскільки працюючий у приміщенні пер-  
сонал також є активним джерелом забруднення. Тому в чистих  
виробничих приміщеннях під час роботи має перебувати мі-  
німальна кількість працівників, передбачена відповідними ін-  
струкціями.

Персонал, що входить у виробниче приміщення, повинен  
бути одягнений у спеціальний одяг, який відповідає виконува-  
ній виробничий операції. Технологічний одяг персоналу має  
відповідати класу чистоти тієї зони, в якій він працює, тобто  
максимально захищати продукт виробництва від частинок, які

— 467 —

*ГЛАВА 14*

виділяються людиною. Як правило, технологічний одяг скла-  
дається з костюма (суцільного або з двох частин) із шільно  
прилеглими манжетами до зап’ясть, високим коміром і відпо-  
відним взуттям або бахілами. Одяг і взуття не повинні виділяти  
ворс або інші частинки. Волосся (борода, вуси) мають бути  
закриті, на руках — гумові або пластикові рукавички.

До працівників у чистих зонах висуваються високі вимоги  
відносно їх особистої гігієни та чистоти. У чистих приміщен-  
нях забороняється носити наручний годинник, ювелірні виро-  
би, використовувати косметичні засоби. Робітники зобов’язані  
інформувати свого безпосереднього начальника про будь-які  
нездужання або інші обставини, які можуть підвищити ризик  
контамінації стерильних лікарських засобів.

Увесь персонал (включаючи тих, що займаються прибиран-  
ням і технічним обслуговуванням), який працює в чистих зо-  
нах, повинен регулярно проходити професійне навчання, по-  
в’язане з належною практикою виробництва стерильної про-  
дукції, гігієною та основами мікробіології.

Вимоги до технологічного процесу. Виробництво стерильної  
продукції має здійснюватися за методиками, чітко викладеними  
в технологічних регламентах і виробничих інструкціях, з ураху-  
ванням принципів і правил вМР як необхідної умови для отри-  
мання готової продукції високої якості відповідно до реєстра-  
ційної та ліцензійної документації.

Виробництво стерильної продукції залежно від способу до-  
сягнення стерильності поділяють на такі категорії:

* виробництво, що передбачає фінішну стерилізацію про-  
  дукту;
* виробництво, що здійснюється в асептичних умовах на од-  
  ному або всіх етапах приготування препарату.

На рис. 14.1 зображено послідовність технологічних опе-  
рацій, що передбачає різні умови виробництва стерильної про-  
дукції.

При виробництві продукції, що стерилізується в первинному  
пакованні, підготовку вихідної сировини і первинного пако-  
вання, а також одержання багатьох видів лікарських засобів  
необхідно проводити в чистих зонах з класом чистоти не ниж-  
че О, щоб забезпечити досить низький рівень ризику контамі-  
нації частинками і мікроорганізмами, потрібний для фільтра-  
ції і стерилізації. Якщо мікробна контамінація становить особ-

— 468 —

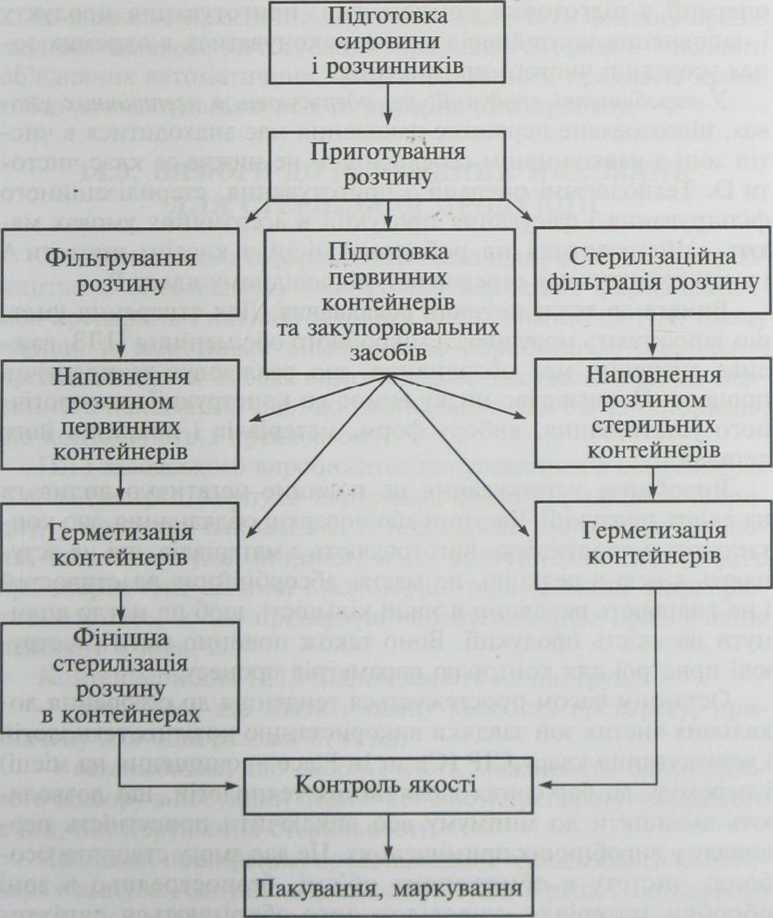
Лікарські засоби для парентерального застосування

Підготовка виробництва

Виробництво, Виробництво,

що передбачає фінішну що передбачає

стерилізацію продукту асептичні умови



D:\Home\e210677zav\AppData\Local\Temp\FineReader12.00\media\image104.jpeg

Рис. /4.1. Схема технологічного процесу виробництва стерильних препа-  
ратів для парентерального застосування

**— 469 —**

*ГЛАВА 14*

линий ри зик для продукції (наприклад, коли вона являє собою  
живильне середовише для росту мікроорганізмів, або до її сте-  
рилізації проходить досить тривалий період часу, або техноло-  
гічний процес ведеться у відкритих посудинах), приготування  
має здійснюватися в зоні з класом чистоти С. Фасування про-  
дукції в первинне паковання перед остаточною стерилізацією  
має здійснюватися в зоні з класом чистоти не нижче С. Різні  
операції з підготовки компонентів, приготування продукту  
і наповнення контейнерів мають виконуватися в окремих зо-  
нах усередині чистого приміщення.

У виробництві продукції, що одержують в асептичних умо-  
вах, підготовлене первинне паковання має знаходитися в чис-  
тій зоні з навколишнім середовищем не нижче за клас чисто-  
ти D. Технологічні операції з приготування, стерилізаційного  
фільтрування і фасування продукції в асептичних умовах ма-  
ють здійснюватися на робочому місці з класом чистоти А  
і в навколишньому середовищі, відповідному класу В.

Вимоги до технологічного обладнання. Для створення умов,  
що запобігають можливості мікробного обсіменіння ПЛЗ, важ-  
ливе значення має обладнання, що реалізовує технологічні  
процеси. Це визначає низку вимог до конструкції технологіч-  
ного устаткування, вибору форм, матеріалів і покриття його  
деталей.

Виробниче устаткування не повинне негативно впливати  
на якість продукції. Частини або поверхні обладнання, що кон-  
тактують з продукцією, виготовляють з матеріалів, які не всту-  
пають з нею в реакцію, не мають абсорбційних властивостей  
і не виділяють речовини в такій кількості, щоб це могло впли-  
нути на якість продукції. Воно також повинно мати реєстру-  
ючі пристрої для контролю параметрів процесу.

Останнім часом простежується тенденція до створення ло-  
кальних чистих зон завдяки використанню новітніх технологій  
і устаткування класу СІР (Clean In Place — очищення на місці)  
і переходу до бар’єрних ізоляційних технологій, що дозволя-  
ють зменшити до мінімуму або виключити присутність пер-  
соналу у виробничих приміщеннях. Це дає змогу створити осо-  
бливу чистоту в обмеженому об’ємі, безпосередньо в зоні  
обробки матеріалу, унаслідок чого зберігаються санітар-  
но-гігієнічні умови в усьому виробничому приміщенні. Об-  
меження об’ємів зон очищення не лише підвищує якість

— 470 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

оброблюваного повітря, а й найбільш доцільне з економічної  
точки зору.

Один з шляхів вирішення цих завдань — застосування су-  
часних автоматичних ліній ампулювання парентеральних пре-  
паратів. Такі потоково-автоматизовані лінії мають очевидні  
переваги перед устаткуванням, призначеним для виконання  
лише однієї якоїсь операції. Використання автоматизованих  
ліній дозволяє практично повністю виключити фізичну працю  
людини шляхом застосування приладів, автоматів і машин,  
об’єднаних автоматичним транспортуванням предметів праці,  
тобто автоматизацією всього виробничого процесу.

1. ВИМОГИ ДО ПЕРВИННИХ ПАКОВАНЬ  
   ДЛЯ СТЕРИЛЬНОЇ ПРОДУКЦІЇ

Завдання кожного фармацевтичного підприємства — вироб-  
ництво в оптимальних умовах високоякісних фармацевтич-  
них препаратів і надійна доставка їх до споживача. При цьому  
нарівні із жорсткими вимогами до виробництва стерильної  
продукції такі ж високі вимоги мають висуватися як до пер-  
винного паковання, так і до пакувальних засобів та матеріалів,  
шо контактують з препаратом.

ПЛЗ заводського виробництва випускаються в контейнерах  
зі скла (ампули, карпули-картриджі, флакони, пляшки, шпри-  
ци), у прозорих пакованнях із полімерних матеріалів (флако-  
ни, шприц-ампули, шприци, м’які контейнери). Інформацію  
про асортимент скляної і полімерної тари, а також закупорю-  
вальних засобів для препаратів парентерального призначення  
наведено в главі 2.

Контейнери для ПЛЗ підрозділяють на дві групи:

* однодозові, шо містять певну кількість препарату, при-  
  значену для одноразової ін’єкції;
* багатодозові, шо забезпечують можливість багаторазо-  
  вого відбору з посудини певної кількості препарату, уміщеного  
  в ній, без порушення стерильності.

Найбільш поширеним представником однодозового контей-  
нера є ампула. Ампули — це скляні посудини різної місткості (1;  
2; 3; 5; 10; 20 і 50 мл) і форми. Ампула складається з розширеної  
частини — корпуса (пульки), куди вмішуються лікарські речо-  
вини (у розчині або іншому стані), і 1—2 капілярів («стебел»).

**— 471**

*ГЛАВА 14*

які служать для наповнення та опорожнення ампул. Капіляри  
можуть бути рівними або з гіеребивкою. Перебивка на капілярі  
перешкоджає потраплянню розчину у верхню його частину при  
запаюванні і поліпшує умови розкриття ампул перед ін’єкцією.

Ампули, як правило, виготовляють з безбарвного скла, іно-  
ді — із жовтого і дуже рідко з кольорового. Зазвичай виготов-  
ляють ампули з плоским денцем, хоча з технологічних причин  
воно має бути ввігнутим усередину. Це забезпечує можливість  
осадити в цій «канавці» осколки скла, які утворюються при  
розкритті. Також дно повинно забезпечувати стійкість порож-  
ньої ампули з обрізаним стеблом на горизонтальній площині.  
Ампули мають відповідати формі й геометричним розмірам,  
зазначеним у комплекті технічної документації, затвердженої  
за встановленим порядком, і випускаються шести типорозмі-  
рів з різним маркованням (рис. 14.2).

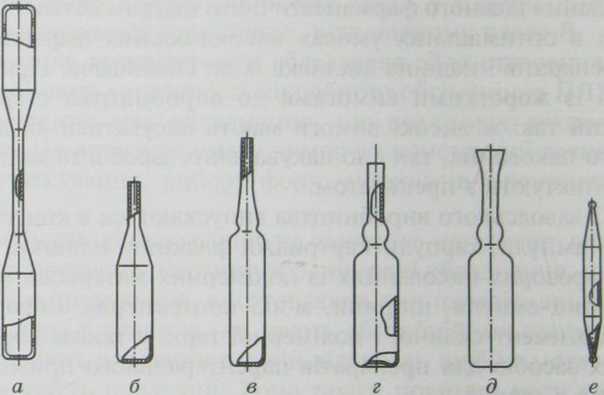


Рис. 14.2. Форма і типи скляних ампул:

а — тип С; б — тип ВВ; в — тип ВПВ; г — тип ІП-В; д — тип ІП-С;

е — тип Г (для гліцерину)

Фармацевтичні підприємства можуть користуватися готови-  
ми ампулами, виготовленими скляними заводами, або виробля-  
ти їх самі на склодувних дільницях.

Основним матеріалом для виготовлення ампул є скло. Скло —  
це твердий розчин, отриманий у результаті охолодження роз-  
плавленої суміші силікатів, оксидів металів і деяких солей. До  
його складу входять різні оксиди: Si02, Na,0, CaO, MgO, В,О,,

— 472 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

А1203 та інші сполуки. Серед видів неорганічного скла (боро-  
силікатне, боратне та інше) велика роль належить силікатному  
склу, сплавленому на основі кремнезему. Уводячи до його складу  
певні оксиди, одержують скло із заздалегідь заданими фізико-  
хімічними властивостями. Найпростіший склад має скло, отри-  
мане розплавленням кварцового піску (95—98 % силіцій ді-  
оксиду) до утворення склоподібної маси, з якої виготовляють  
так званий кварцовий посуд, що має велику термічну і хімічну  
стійкість.

Однак виготовити і запаяти ампулу з кварцового скла прак-  
тично неможливо через його високу температуру плавлення  
(1550—1800 °С). Тому для зниження температури плавлення до  
складу скла додають оксиди металів, введення яких також змен-  
шує його хімічну стійкість. Для підвищення хімічної стійкості  
до складу скла вводять бор та алюміній оксиди. Додавання до  
складу скла магній оксиду дуже збільшує його термічну стій-  
кість. Регулювання вмісту бору, алюміній і магній оксидів під-  
вищує ударну міцність і знижує крихкість скла. Змінюючи склад  
компонентів та їхню концентрацію, можна одержати скло із  
заданими властивостями.

До ампульного скла висувають такі вимоги: безбарвність  
і прозорість — для контролю на відсутність механічних вклю-  
чень і можливості виявлення ознак псування розчину; легко-  
плавкість — для здійснення якісної запайки ампул; водостій-  
кість; механічна міцність — для витримування навантажень при  
обробці ампул у процесі виробництва, транспортуванні та збе-  
ріганні (ця вимога має поєднуватися з необхідною крихкістю  
скла для легкого розкривання капіляра ампул); термічна стій-  
кість — здатність скла не руйнуватися при різких коливаннях  
температури, зокрема при стерилізації; хімічна (гідролітична)  
стійкість, яка гарантує незмінність складу всіх компонентів  
препарату.

Скло як складний сплав при тривалому контакті з водою  
або водними розчинами (особливо при нагріванні) виділяє зі  
своєї поверхні окремі складові частини, тобто піддається про-  
цесу видужування або розчиненню верхнього шару скла. Вилу-  
жування — це перехід зі структури скла переважно оксидів луж-  
них і лужноземельних металів у водний розчин завдяки своїй  
високій рухливості порівняно з високим зарядом чотиривалент-  
ного силіцію. При більш глибоких процесах видужування іони

**— 473 —**

*ГЛАВА 14*

лужних металів легко перемішуються з внутрішніх шарів скла  
на місце іонів, шо вступили в реакцію. Унаслідок цього поверх-  
невий шар скла повністю переходить у розчин, піддається гід-  
ролізу і призводить до зміни рН розчину. При цьому явиші  
стає можливим:

* випадання вільних основ алкалоїдів із їхніх солей;
* осадження речовин із колоїдних розчинів у результаті  
  зміни рН;
* осадження гідроксидів або оксидів металів з їхніх солей;
* гідроліз естерів, глікозидів та алкалоїдів, шо мають скла-  
  дну естерну будову (атропін, скополамін тошо);
* оптична ізомеризація активних речовин з утворен-  
  ням фізіологічно неактивних ізомерів, наприклад алкалоїдів  
  ріжків;
* окиснення речовин, чутливих до дії кисню в нейтраль-  
  ному або слабколужному середовищі, наприклад морфіну, ад-  
  реналіну тошо.

Хімічну стійкість внутрішньої поверхні ампул можна підви-  
щити, змінивши її поверхневу структуру. Найчастіше застосо-  
вується спосіб обробки поверхні ампул силіконами. Однак си-  
ліконізовані і пластмасові ампули донині не знайшли широко-  
го застосування в нашій країні.

Існують й інші шляхи усунення процесу вилужування: ви-  
користання неводних розчинників; роздільне ампулювання  
лікарської речовини і розчинника; зневоднювання препаратів;  
заміна скла іншими матеріалами.

Класи і марки скла. Залежно від якісного та кількісного скла-  
ду, а також отриманих властивостей, нині за гідролітичною  
стійкістю розрізняють кілька класів і марок скла, яке викори-  
стовується у виробництві ПЛЗ.

До вітчизняних марок (сортів) ампульного скла належать  
НС — нейтральне й АБ — безборне скло. Ампульне скло мар-  
ки НС-3 — найбільш хімічно стійке з нейтральних стекол зав-  
дяки великій кількості бор оксиду (6 %). Це скло використову-  
ється для виготовлення ампул і флаконів для розчинів речо-  
вин, що піддаються гідролізу, окисненню тощо (наприклад,  
розчини солей алкалоїдів). Нейтральне скло марки НС-1 міс-  
тить більшу кількість бор оксиду і меншу натрій оксиду порів-  
няно з марками НС-2 і НС-2А і використовується для ампулю-  
вання ЛР, менш чутливих до лугів (розчини натрій хлориду,

— 474 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

магній сульфату, кальцій хлориду тощо). Нейтральне скло ма-  
рок НС-2 і НС-2А зараз використовується в основному для  
виготовлення флаконів і пляшок для крові та інфузійних пре-  
паратів. Безборне ампульне скло марки АБ-1 лужне і вико-  
ристовується для виготовлення ампул і флаконів, в які помі-  
щають стійкі в олійних розчинах речовини, тому що при цьому  
вилужування практично не відбувається. Для світлочутливих  
субстанцій використовується скло марки СНС-1 — світло-  
захисне нейтральне скло. З 1996 року в Україні введена нова  
марка скла медичного для виготовлення ампул — УСП-1  
(ТУ У 480945—2002), що відповідає першому класу.

Виготовлення скляних ампул, флаконів і пляшок для інфу-  
зійних розчинів здійснюють на скляних заводах різними мето-  
дами формування (з попереднім виготовленням склодроту, стру-  
менево-видувним, пресовидуванням тощо) за допомогою ви-  
сокопродуктивних машин.

1. ПІДГОТОВКА КОНТЕЙНЕРІВ  
   І ЗАКУПОРЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ
2. Підготовка скляних ампул

Підготовка скляних ампул до наповнення включає такі опе-  
рації: їх миття, сушіння і/або стерилізація. Якщо в технологіч-  
ному процесі використовують спарені ампули, то зазначеним  
операціям передує розкриття капілярів, для чого застосовують  
спеціальні пристрої або окремі машини.

Способи миття ампул. Це одна з найвідповідальніших стадій  
ампульного виробництва, яка складається із зовнішнього і внут-  
рішнього миття ампул.

Для зовнішнього миття ампул застосовують метод душу-  
вання струменями гарячої води. Внутрішнє миття ампул може  
здійснюватися такими способами: вакуумними (різновиди: тур-  
бовакуумний, вихровий і пароконденсаційний), вібраційним,  
ультразвуковим і віброультразвуковим, термічним і шприцевим.

В останні роки широкого застосування набула технологія  
шприцевого (струминного) миття ампул, хоча вона також не за-  
безпечує високої якості їхньої очистки. Суть шприцевого мит-  
тя полягає в тому, що в ампулу, орієнтовану капіляром униз,  
уводять порожнисту шприцеву голку, через яку під тиском

**— 475 —**

*ГЛАВА 14*

подають воду. Турбулентний струмінь  
води з голки вимиває внутрішню по-  
верхню ампули і видаляється через  
зазор між голкою та отвором капіляра  
(рис. 14.3).

Очевидно, шо інтенсивність мит-  
тя багато в чому залежить від швид-  
кості циркуляції рідини всередині ам-  
пули, тобто від швидкості її надхо-  
дження і витіснення. Однак шприцева  
голка, уведена в отвір капіляра, змен-  
шує його вільний переріз, необхідний  
для евакуації води. Крім того, велика  
кількість голок ускладнює конструк-  
цію машин, а також посилює вимоги  
до форми і розмірів ампул. Продуктив-  
ність цього способу невелика, але для

підвищення ефективності його об’єднують з ультразвуковою  
обробкою. Поєднання шприцевого миття ампул із застосуван-  
ням ультразвуку широко використовують в автоматичних лініях  
підготовки і наповнення ампул різних зарубіжних виробників.

Для перевірки якості миття при проведенні завантаження  
мийного апарата в кожну касету з ампулами в кількох місцях  
поміщають контрольні ампули зі спеціально нанесеними все-  
редині забарвленими забрудненнями. Після миття ці ампули  
мають бути чистими.

Сушіння і стерилізація ампул. Після миття ампули досить  
швидко, шоб запобігти вторинному забрудненню, передають-  
ся на сушіння або стерилізацію (за винятком тих способів  
миття, шо містять у собі ці процеси) залежно від умов ампу-  
лювання.

Висушування може проводиться в спеціальних сушильних  
шафах при температурі 120—130 °С 15—20 хв. Якщо необхідна  
стерилізація, то обидві операції об’єднуються й ампули витри-  
мують у сухоповітряному стерилізаторі при 180 °С протягом  
60 хв. Стерилізатор установлюють між двома приміщеннями  
так, шоб завантаження вимитих ампул проводилося в мийно-  
му відділенні, а розвантаження висушених або простерилізо-  
ванних —у відділенні наповнення ампул розчином (у примі-  
щенні більш високого класу чистоти).

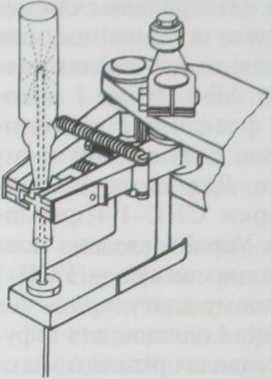


Рис. 14.3. Принципова схе-  
ма шприцевого миття ам-  
пул

— 476 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Цей метод сушіння і стерилізації має ряд вад. По-перше,  
у повітрі стерилізатора міститься велика кількість частинок  
у вигляді пилу й окалини, що виділяються нагрівальними еле-  
ментами. По-друге, температура в різних зонах камери неод-  
накова. По-третє, у стерилізатор при кожному завантаженні  
потрапляє нестерильне повітря.

Більш ефективно для стерилізації ампул застосовувати нові  
види стерилізаторів із ламінарним потоком нагрітого стериль-  
ного повітря. У них повітря з невеликим надлишковим тиском  
за допомогою вентилятора подається в калорифер, нагріваєть-  
ся до температури стерилізації 180—300 °С, фільтрується і че-  
рез розподілювальний пристрій надходить у стерилізаційну  
камеру у вигляді ламінарного потоку по всьому її перетину, шо  
створює рівномірне температурне поле по всьому перетину  
камери. Фільтрування крізь стерилізаційні фільтри і невели-  
кий підпор повітря гарантує відсутність механічних забруднень  
і мікрофлори в зоні стерилізації.

Для сушіння і стерилізації на великих фармацевтичних під-  
приємствах використовують тунельні сушарки, в яких касети  
з ампулами переміщаються по транспортеру при нагріванні  
інфрачервоними променями в сушильній частині до 170 °С,  
а в стерилізаційній — до 300 °С.

1. Підготовка скляних флаконів  
   і закупорювальних засобів

Скляні флакони і пляшки виготовляють, як правило, зі скла  
марки НС-2, яке має меншу гідролітичну стійкість, ніж ам-  
пульне, тому процес якісної підготовки скляних контейнерів  
і закупорювальних засобів має важливе значення у виробни-  
цтві інфузійних препаратів.

Процес підготовки флаконів і пляшок починається із замо-  
чування, миття зовнішньої і внутрішньої поверхонь і стерилі-  
зації. Під час замочування мийний розчин ПАР піддає деструк-  
ції частинки забруднень, що веде до їх відшаровування з по-  
верхні скла і видалення. Першим етапом миття здебільшого є  
миття внутрішньої поверхні флаконів, при якому відбувається  
механічне очищення забруднень.

Миття зовнішньої і внутрішньої поверхонь флаконів і пля-  
шок здійснюється із застосуванням струминного (шприцевого),

— 477 —

*ГЛАВА 14*

ультразвукового або контактно-ультразвукового методів або  
їхньою комбінацією. Більш ефективний контактно-ультразву-  
ковий спосіб очищення за рахунок безпосереднього контакту  
стінок пляшок із джерелом коливань. При цьому ультразвукові  
коливання збуджуються в самому очищуваному виробі, який  
стає випромінювачем, і очищення забруднень здійснюється за  
рахунок як специфічних ефектів, що виникають у рідині, так  
і механічних коливань самої пляшки. У промислових умовах  
миття флаконів здійснюється на типовому устаткуванні вітчи-  
зняного й імпортного виробництва. На деяких заводах вико-  
ристовують установки з пароконденсаційним способом миття  
пляшок.

Останнє обполіскування флаконів здійснюють водою для  
ін’єкцій, профільтрованою крізь мембранний фільтр з порами  
розміром не більше 5,0 мкм.

Після миття флакони надходять на стерилізацію. Для цього  
використовують сушильно-стерилізаційні установки тунельного  
типу, де флакони проходять три зони: нагрівання до темпе-  
ратури стерилізації (315±35°С), витримку при заданій тем-  
пературі протягом певного часу (5—30 хв) і охолодження про-  
фільтрованим крізь фільтр тонкого очищення стерильним  
повітрям.

Для закупорювання скляних флаконів і юіяшок застосовують  
гумові пробки, які одержують вулканізацією (поперечним зши-  
ванням) макромолекулярних еластомерів із введенням спеці-  
альних добавок. Еластомери одержують із природної або син-  
тетичної сировини в результаті процесу полімеризації або  
поліконденсації. До складу гумових сумішей можуть входити  
каталізатори (солі і оксиди металів), барвники, стабілізато-  
ри, пластифікатори, наповнювачі, здатні при міграції в роз-  
чини викликати зміну якості препаратів і чинити побічну дію  
на організм. Тому підготовці пробок приділяють велике зна-  
чення.

Гумові або еластомери і фасонні пробки фіксуються на скля-  
ному контейнері за допомогою алюмінієвих і пластикових ков-  
пачків з контролем розкриття, які закатуються або накручу-  
ються. Деякі фірми випускають ковпачки “Flip-OfT (шо скла-  
даються з металевої основи з пластмасовою кришкою, яка  
захищає ділянку введення голки) і комбіновані ковпачки “Combi  
Seals” (алюміній + пластик + еластомер).

— 478 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Миття пробок і ковпачків включає кілька послідовних опе-  
рацій обробки і обполіскувань. НД регламентує таку послідов-  
ність обробки: відмивання пробок від гумової крихти, миття  
в розчині мийного засобу, кип’ятіння в розчині натрій гідро-  
ксиду, соди кальцинованої або тринатрійфосфату, кислоти хло-  
ристоводневої. Після кожної операції проводять обполіскуван-  
ня пробок проточною водопровідною водою, а потім очище-  
ною. Останнє обполіскування проводять водою для ін’єкцій,  
профільтрованою крізь фільтр із порами розміром не більше  
5,0 мкм. Перед стерилізацією пробки силіконують. Стерилі-  
зують пробки і ковпачки насиченою парою в стерилізаторах  
із подальшим сушінням стерильним повітрям.

Для підготовки закупорювальних засобів використовують про-  
мислові машини з обертовим барабаном і котли для кип’ятіння,  
парові стерилізатори вітчизняного та зарубіжного виробництва,  
але перевагу віддають автоматичним лініям і поліфункціональ-  
ним апаратам, що поєднують усі операції миття і стерилізації  
(наприклад, виробництва фірм «Фарма-клин» (Швейцарія),  
“BOSCH” (Німеччина), “Talking Science & Technology Co., Ltd”  
(Китай) та ін.).

Стерильні флакони, пробки і ковпачки вивантажують у сте-  
рильні посудини з герметичними кришками і зберігають у чис-  
тій зоні з навколишнім середовищем щонайменше класу D  
не більше 24 год.

1. Полімерні матеріали для паковання  
   парентеральних лікарських засобів

Існуючі вади скляних посудин пов’язані з явищем видужу-  
вання і розчинення скла, впливом на стабільність і якість ін’єк-  
ційних та інфузійних розчинів; складністю транспортування  
і зберігання у зв’язку з крихкістю таропакувального матеріалу;  
відносно великою його тоннажністю тощо. Вони свідчать про  
необхідність пошуку і використовування для пакування ПЛЗ  
більш прогресивних матеріалів.

За останні десятиліття зросла зацікавленість учених у ство-  
ренні різного роду пластмасових паковань для зберігання сте-  
рильних лікарських форм. Зацікавленість пластмасами і взага-  
лі полімерними матеріалами пояснюється тим, що вони мають  
таке поєднання цінних властивостей, якого не має жодний

— 479 —

*ГЛАВА 14*

з інших матеріалів. Так, порівняно зі склом високополімерні  
матеріали виявляють меншу крихкість або зовсім позбавлені  
її при задовільній механічній міцності, жорсткості і поверхне-  
вій твердості. Багато пластмас інертні, нейтральні й водночас  
стійкі до дії лугів, кислот, багатьох окисників і відновників.  
Вони досить легко переробляються у вироби складної конфігу-  
рації, а еластичність деяких полімерів дозволяє створювати  
з них принципово нові конструкції тари та паковань (рис. 14.4).  
Ці обставини послужили поштовхом до подальшого широкого  
вивчення можливостей застосування пластмас у фармацевтич-  
ному виробництві. З полімерних матеріалів для виробництва  
первинних паковань ПІ13 найбільш перспективні і відпові-  
дають основним вимогам поліетилени, поліпропілен і полі-  
вінілхлорид.

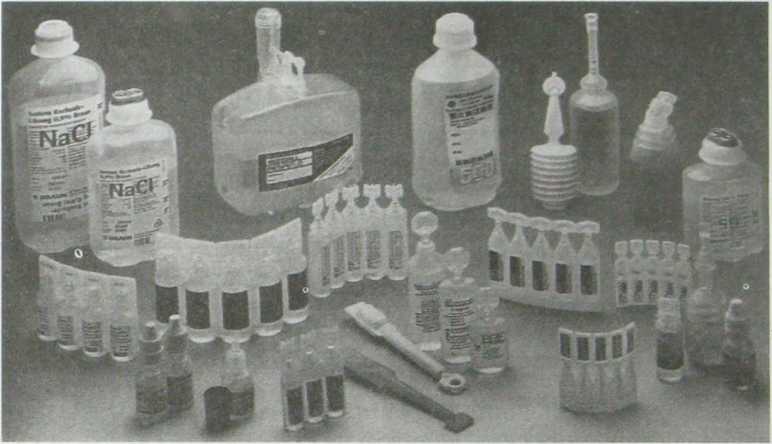


Рис. 14.4. Види полімерних паковань

Серед вимог, то висуваються до полімерних паковань, слід  
виділити такі: контейнери мають витримувати умови стерилі-  
зації. причому їх конструкція і метод стерилізації повинні за-  
безпечувати можливість стерилізації всіх елементів контейне-  
ра, які контактують з лікарським засобом. Закупорювальні за-  
соби є частиною контейнера. Після герметизації полімерні  
контейнери мають забезпечувати стерильність і збереження  
цілісності при зберіганні і транспортуванні. Для більш надій-

— 480 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

ного зберігання контейнер запаковують у захисну оболонку.  
Таке паковання повинно бути достатньо прозорим для того,  
щоб забезпечити візуальний контроль вмісту в будь-який мо-  
мент. Полімерні контейнери можуть мати пристосування для  
приєднання комплекту для вливання, конструкція якого за-  
безпечувала б надійне з’єднання.

Характерна особливість таких видів паковань — відсутність  
необхідності попередньої їх підготовки (миття і сушіння)  
перед наповненням, що істотно знижує витрати порівняно  
з виробництвом ПЛЗ у скляній тарі. Розчини ЛР поміщають  
у полімерні паковання і герметизують в одному автоматично-  
му комплексі устаткування, знижуючи ризик будь-якого виду  
забруднення.

У зв’язку з широким упровадженням полімерних паковань  
у виробництво ПЛЗ розроблені і принципово нові технології їх  
отримання, зокрема технологія BFS {Blow-Fill-Seal) «видуван-  
ня — наповнення — герметизація» (принцип “bottle раск”), осо-  
бливості якої будуть описані далі.

1. ВИМОГИ ДО ВИХІДНИХ РЕЧОВИН  
   І РОЗЧИННИКІВ

Усі вихідні і допоміжні речовини повинні мати дозвіл для  
медичного застосування і задовольняти вимоги НД. ПЛЗ ма-  
ють бути виготовлені із субстанцій найвищої чистоти. Для де-  
яких речовин, використовуваних для приготування розчинів  
парентерального призначення, НД висуває підвищені вимоги  
до чистоти від неприпустимих хімічних та інших домішок — це  
гатунок «для ін’єкцій». До них належать: магній сульфат, каль-  
цій хлорид, натрій кофеїн-бензоат, еуфілін, гексаметилентет-  
рамін, натрій цитрат і гідроцитрат, натрій гідрокарбонат та інші  
речовини. Для субстанцій глюкози і желатину введені високі  
вимоги мікробіологічної чистоти, оскільки вони добре живиль-  
не середовище для мікроорганізмів. Деякі АФІ не мають міс-  
тити пірогенні речовини.

Як розчинники лікарських речовин при одержанні парен-  
теральних розчинів застосовують воду для ін’єкцій, ізотонічні  
розчини деяких ЛР і неводні розчинники природного, синте-  
тичного і напівсинтетичного походження, що відповідають  
вимогам НД. До розчинників висуваються жорсткі вимоги:

**— 481**

*ГЛАВА 14*

висока розчинювальна здатність, необхідна хімічна чистота,  
фармакологічна індиферентність, хімічна сумісність з АФІ, тобто  
відсутність хімічної взаємодії, стійкість при зберіганні, доступ-  
ність і невелика ціна.

Вода для ін’єкцій — найбільш поширений розчинник для  
парентеральних препаратів. Вона найзручніший із фізіологіч-  
ної точки зору розчинник, оскільки в кількісному відношенні  
це головна складова частина всіх секретів організму й одночас-  
но основний агент, що транспортує поживні речовини та про-  
дукти обміну речовин в організмі.

Відомо, шо ряд препаратів через погану розчинність у воді  
або не можуть застосовуватися в медичній практиці, або знач-  
ною мірою втрачають свій терапевтичний ефект. До них мож-  
на віднести стероїдні сполуки, антисептики, фуранохромони,  
алкалоїди, глікозиди та інші речовини. Для покрашення їх роз-  
чинності застосовують неводні розчинники: спирти, етери, олії  
тощо. Неводні розчинники поряд з іншими вимогами повинні  
бути малотоксичними, прозорими, мати незначну в’язкість.

1. Одержання води для ін’єкцій  
   в промислових умовах

Згідно з нормативними вимогами вода для ін’єкцій (Aqua  
pro ingectionibus) повинна задовільняти всі вимоги, що висува-  
ються до води очищеної, а також має бути стерильною та апі-  
рогенною. Вода для ін’єкцій повинна бути вільною від меха-  
нічних видимих включень, які визначають відповідно до керів-  
них документів.

Термін використання води для ін’єкцій регламентується  
24 год з моменту отримання за умови її зберігання в асептич-  
них умовах. При більш тривалому зберіганні вода може погли-  
нати з повітря вуглекислий газ і кисень та надалі взаємодіяти  
з лікарськими речовинами, матеріалом паковання, спричи-  
няючи міграцію іонів металів, або бути середовищем для роз-  
витку мікроорганізмів. Тому найбільш переважним є вико-  
ристання свіжоприготованої води. Найнадійніше її зберігання  
гарантується спеціальними системами («петлями циркуляції»),  
виконаними з інертного матеріалу, в яких вода знаходиться  
при високій температурі (80—95 °С) і в безперервному русі  
(1—3 м/с).

— 482 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

У фармакопеях деяких країн воду для ін’єкцій поділяють:

* на воду для ін’єкцій “in bulk”, яку використовують як  
  розчинник при виробництві ПЛЗ;
* воду для ін’єкцій стерильну, розфасовану у відповідні  
  герметичні контейнери і стерилізовану тепловою обробкою, яку  
  використовують для розчинення або розведення субстанцій,  
  концентратів або ЛЗ парентерального застосування перед уве-  
  денням.

Для виробництва імунобіологічних, бактерійних і деяких  
ін’єкційних препаратів не завжди придатна вода для ін’єкцій,  
отримана дистиляцією. Тому часто виникає необхідність в до-  
очищенні води і отриманні високрочищеної води для ін’єкцій  
{Aqua valde purificata), тобто особливо чистої, стерильної, апі-  
рогеггної, вільної від домішок органічних і неорганічних речо-  
вин (питома електропровідність — не більше 1,1 мкСм/см при  
температурі 20 °С, вміст загального органічного вуглецю —  
не більше 0,5 мг/л, нітратів — не більше 0,00002 % (0,2 млн“1),  
важких металів — не більше 0,00001 % (0,1 млн-1), бактерійних  
ендотоксинів — менше 0,25 МО/мл, загальна кількість життє-  
здатних аеробних мікроорганізмів — не більше 10 у 100 мл води).  
Її отримують комбінованими методами мембранного розді-  
лення (наприклад, методом подвійного осмосу з деіонізацією  
та ультрафільтрацією) на спеціально сконструйованому облад-  
нанні. Для забезпечення належної якості такої води потріб-  
но використовувати валідовані процедури і регулярний конт-  
роль електропровідності та мікробної чистоти в процесі ви-  
робництва.

У промислових умовах одержання води для ін’єкцій і води  
очищеної (що використовують для підготовки виробництва  
і первинного паковання) здійснюють за допомогою високопро-  
дуктивних корпусних апаратів, термокомпресійних дистилято-  
рів різних конструкцій і багатоступінчатих установок зворот-  
ного осмосу.

Представниками колонних камерних апаратів є багатосту-  
пінчаті дистилятори, які бувають різної конструкції. Найчасті-  
ше використовуються три-шестиступінчаті колонні апарати  
з корпусами (випарниками), розташованими вертикально або  
горизонтально. Особливістю колонних апаратів є те, що лише  
перший випарник нагрівається парою, вторинна пара з першо-  
го корпуса надходить у другій як нагрівник, де конденсується

— 483 —

*ГЛАВА 14*

та утворюється вода очищена. З другого корпуса вторинна пара  
надходить у третю — як нагрівник, де також конденсується.  
Таким чином, воду очищену отримують з другого і третього  
корпусів (у триступінчатому дистиляторі). Продуктивність та-  
кої установки — до 10 т/год дистиляту. Якість отримуваного дис-  
тиляту задовільна, оскільки в корпусах достатня висота паро-  
вого простору і передбачене видалення краплинної фази з пари  
за допомогою сепараторів.

Для забезпечення апірогенності отримуваної води необхід-  
но створити умови, які запобігають потраплянню пірогенних  
речовин у дистилят. Ці речовини нелеткі і не переганяються  
з водяною парою. Забруднення ними дистиляту відбувається  
перекиданням крапельок води або виносом їх струменем пари  
в холодильник. Тому конструктивно вирішують питання під-  
вищення якості дистиляту застосуванням дистиляційних апа-  
ратів відповідних конструкцій, в яких виключена можливість  
перекидання крапельно-рідкої фази через конденсатор у збір-  
ник. Це досягається влаштуванням спеціальних пасток і відби-  
вачів, високим розташуванням паропроводів відносно поверх-  
ні паротворення. Доцільно також регулювати обігрівання ви-  
парників, забезпечуючи рівномірне кипіння та оптимальну  
швидкість паротворення, тому що надмірне нагрівання веде до  
бурхливого кипіння і перекидання крапельної фази. Прове-  
дення попередньої водопідготовки шляхом знесолювання та-  
кож зменшує піноутворення і, отже, виділення крапельок води  
в парову фазу.

На деяких хіміко-фармацевтичних підприємствах воду для  
ін’єкцій одержують за допомогою дистилятора “Мазсагіпі”(Іта-  
лія), продуктивність якого близько 1500 л/год. Він оснащений  
приладом контролю чистоти води, бактерицидними лампами,  
повітряними фільтрами, пристроєм для видалення пірогенних  
речовин, а також установкою подвійної дистиляції води про-  
дуктивністю 3000 л/год.

Дистшіятор «Вапонікс» (США) включає комбінацію спосо-  
бів: різка зміна швидкості потоку пари, його фільтрування крізь  
спеціальний фільтр з діаметром отворів 40 мкм і відділення  
крапель у відцентровому полі.

Трикорпусний аквадистилятор «Пппациа-300-8-4» (Фінляндія)  
функціонує за рахунок використання демінералізованої води  
і забезпечує чотирикратну її дистиляцію (рис. 14.5).

— 484 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Вода надходить через регулятор тиску в конденсатор, про-  
ходить теплообмінники камер попереднього нагрівання, а піс-  
ля нагрівання надходить в зону випаровування, яка складаєть-  
ся із системи трубок, що обігріваються всередині нагрівною  
парою. Нагріта вода подається на зовнішню поверхню трубок,  
що обігріваються, у вигляді плівки, стікає по них і нагрівається  
до кипіння. У випарнику за рахунок поверхні киплячих плівок  
утворюється інтенсивний потік пари, яка рухається знизу на-  
гору зі швидкістю 20—60 м/с. Відцентрова сила, що виникає  
при цьому, забезпечує стікання крапель у нижню частину кор-  
пуса, притискуючи їх до стінок.

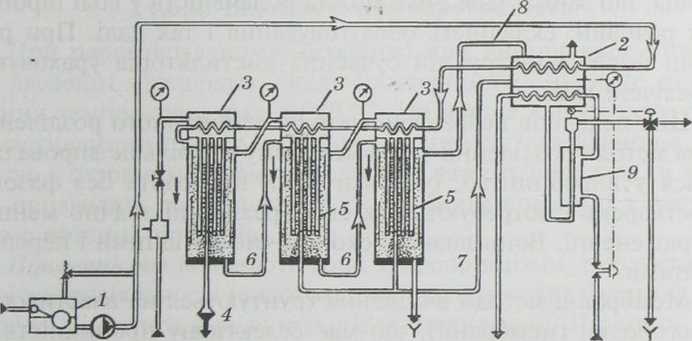


Рис. 14.5. Принцип роботи аквадистилятора «Фінн-аква»:

/ — регулятор тиску; 2—конденсатор-холодильник; 3 — теплообмінник камер  
попереднього нагрівання; 4— парозапірний пристрій; 5—зона випаровування;  
6, 7, 5і—труби; 9 —теплообмінник

Найбільш досконалі нині термокомпресійні дистилятори,  
конструкція яких розроблена італійською фірмою «Вопарасе».  
їхня перевага перед дистиляторами інших типів у тому, шо для  
одержання 1 л води для ін’єкцій необхідно витратити 1,1л хо-  
лодної водопровідної води. В інших апаратах це співвідно-  
шення складає 1:9—1:15. Принцип роботи апарата полягає  
в тому, шо пара, яка утворюється в ньому, перед тим як надійти  
в конденсатор, проходить через компресор і стискається. При  
охолодженні і конденсації вона виділяє тепло, за величиною  
відповідне прихованій теплоті пароутворення, що витрачаєть-  
ся на нагрівання охолоджувальної води у верхній частині труб-  
частого конденсатора. Живлення апарата водою здійснюється

**— 485 —**

*ГЛАВА 14*

в напрямі знизу вгору, вихід дистиляту — зверху вниз. Продук-  
тивність дистилятора — до 2,5 т/год. Якість отриманої апіроген-  
ної води висока, оскільки краплинна фаза випаровується на  
стінках трубок випарника. Нагрівання і кипіння в трубках від-  
бувається рівномірно, без перекидів, у тонкому шарі. Затриму-  
ванню крапель з пари сприяє також висота парового простору.  
Недоліки — складність конструкції та експлуатації.

Найбільш розповсюдженим до останніх років методом одер-  
жання води для ін’єкцій була дистиляція. Такий метод вимагає  
витрат значної кількості енергії, шо є великою вадою. Серед  
інших вад слід зазначити громіздкість устаткування і велика  
площа, що займається ним; можлива наявність у воді піроген-  
них речовин; складність обслуговування і так далі. При роз-  
робці нових конструкцій сучасних дистиляторів ураховують  
перелічені вади.

Цих недоліків позбавлені методи мембранного розділення.  
Нові методи розділення через мембрану все більше впроваджу-  
ються у виробництво, оскільки вони проходять без фазових  
перетворень і потребують для своєї реалізації значно менших  
витрат енергії. Вони визнані економічно вигідними і перспек-  
тивними.

Мембранні методи очищення грунтуються на властивостях  
перегородки (мембрани), що має селективну проникність, за  
рахунок чого можливе розділення без хімічних і фазових пере-  
творень. Завдяки розвитку мембранної технології з’явилася  
можливість одержувати стерильну, апірогенну воду за допомо-  
гою ультрафільтраційних установок. Такі системи очищення  
мають стерилізаційну установку, ультрафільтраційні мембрани  
та пристрій для озонування води, також можуть бути викорис-  
тані УФ-випромінювачі зануреного і незануреного типів. Комбі-  
нація методів УФ-випромінювання і озонування приводить до  
фотолізу озону з утворенням гідроксильних радикалів, які всту-  
пають у реакцію з органічними речовинами, уключаючи піро-  
гени, утворюють карбон діоксид, воду і незначну кількість ін-  
ших сполук. Крім того, УФ-випромінювання запобігає реплі-  
кації ДНК бактерій, а озонування завдяки високому потенціалу  
окиснення сприяє знищенню спорових форм мікроорганізмів.

На деяких підприємствах використовують сучасні установ-  
ки очищення води, які складаються з кількох механічних дис-  
кових фільтрів, керамічних фільтрів з автоматичним проми-

— 486 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

ванням, вугільних фільтрів, двох вузлів пом’якшення води, уста-  
новки зворотного осмосу з автопромиванням мембран, рецир-  
куляцією концентрату й очищеної води, системи фільтрації води  
(1 мкм). До їх складу також уходять електроіонізатор, циркуля-  
ційні насоси, ультрафіолетова система знезараження, засоби  
автоматичного регулювання і контролю технологічних пара-  
метрів. Такі установки високопродуктивні і відповідають ви-  
могам ОМР.

Вода для ін’єкцій, одержана будь-яким з перелічених мето-  
дів, повинна відповідати вимогам НД та бути апірогенною.

1. Відомості про пірогенність

При парентеральному, особливо при внутрішньосудинно-  
му введенні препаратів, іноді спостерігається швидке підви-  
щення температури тіла до 40 °С. Це явище супроводжується  
почастішанням пульсу, ознобом, рясним потовиділенням, ну-  
дотою і головним болем. В особливо важких випадках ці яви-  
ща призводять до летального кінця. Вони пов’язані з наявні-  
стю в розчині пірогенів.

Пірогенністю володіють живі мікроорганізми, продукти їх-  
ньої життєдіяльності (ендотоксини), тіла мертвих бактерій, які  
можуть міститися в розчинах після стерилізації. Пірогенні ре-  
човини прийнято розділяти на екзогенні (переважно бактері-  
альні) та ендогенні (клітинно-тканинні). Джерелом ендогенних  
пірогенів можуть бути лейкоцити і білки крові, які в певних  
умовах утворюють і виділяють біологічно активні речовини  
з пірогенними властивостями (лейкопірогени).

З хімічної точки зору пірогени — це складні речовини з мо-  
лекулярною масою =10 000—20 000 і розміром частинок від 50  
до 1 мкм, які складаються в основному з ліпополісахаридів,  
адсорбованих на білковому носієві. Пірогени розчинні у воді,  
нерозчинні в спирті й ацетоні, стійкі до дії підвищеної темпе-  
ратури. Нагрівання в паровому стерилізаторі при 120 °С протя-  
гом 20 хв призводить до загибелі мікроорганізмів, але не зни-  
щує пірогени. Чутливість пірогенів до високої температури  
різна, а зміна pH водного розчину практично не впливає на їх  
термолабільність. Сухожарова обробка при 250 °С протягом 30 хв  
призводить до практично повного розкладання ендотоксинів,  
але процес термічної депірогенізації застосовують лише для

— 487 —

*ГЛАВА 14*

об’єктів, шо витримують таку жорстку обробку (скляні ампу-  
ли, флакони і т. ін.).

При нагріванні до температури 180 °С зниження концент-  
рації ендотоксинів у воді не відбувається, отже, звільнити від  
них воду або парентеральні розчини термічною стерилізацією  
практично неможливо. Тому необхідно прагнути, щоб концен-  
трація пірогенних сполук ше до обробки об’єктів була мінімаль-  
ною. Оскільки пірогенні речовини чутливі до дії окисників,  
наприклад перекису водню або калій перманганату, то цю  
властивість використовують при санітарній підготовці вироб-  
ництва.

Випробування на пірогени — один з тестів, шо характери-  
зує якість і безпеку ПЛЗ. Тому необхідно не лише мати гаран-  
товані методи виявлення і видалення пірогенних речовин, але  
передбачати заходи, що не допускають забруднення ними ПЛЗ  
у процесі їх виготовлення.

Методи виявлення пірогенів. Для практичних цілей поряд  
з методами видалення пірогенних компонентів велике значен-  
ня мають методи їх виявлення, які поділяють на хімічні, фізи-  
чні, біологічні (методи біопроб).

Хімічні методи грунтуються на проведенні певних кольоро-  
вих реакцій. Фізичні методи базуються на вимірюванні елект-  
ропровідності і полярографічних максимумів.

Через ряд недоліків перших двох методів найчастіше засто-  
совують методи біопроб, введені у фармакопеї різних країн сві-  
ту. Донині основний і офіційно прийнятий у всіх країнах ме-  
тод випробування лікарських засобів на наявність пірогенних  
домішок — це метод, побудований на триразовому вимірюван-  
ні температури тіла кролика після внутрішньовенного введен-  
ня досліджуваного препарату. Підвищення температури на 0,5 °С  
або більше, відповідно до вимоги фармакопей, вважається до-  
веденням наявності пірогенів.

Окрім зазначених пірогенних речовин, багато фармакопей  
виділяють бактерійні ендотоксини, джерелом яких є грамнега-  
тивні мікроорганізми. Ендотоксини — найбільш поширена при-  
чина пірогенних токсичних реакцій. їхня активність набагато  
вища за активність більшості інших пірогенних речовин. Бак-  
терійні ендотоксини мають дуже малі розміри і проходять крізь  
найгустіші фільтри з розмірами пор від 0,005 до 0,001 мкм.

**— 488 —**

Лікарські засоби для парентерального застосування

За хімічною структурою ендотоксини — ліпополісахариди.  
Незважаючи на те шо існують пірогени іншої хімічної приро-  
ди, зазвичай саме відсутність бактерійних ендотоксинів у лі-  
карському засобі мають на увазі при визнанні розчину апіро-  
генним. Прийнято вважати: якщо процес депірогенізації при-  
водить до руйнування ендотоксинів, то він гарантує здебільшого  
і відсутність інших пірогенів.

Останнім часом помітного поширення набув метод випро-  
бування лікарських засобів на пірогенність in vitro з викорис-  
танням лізату амебоцитів мечохвоста Limulus polyphemus (ЛАЛ-  
тест). Додавання розчину з ендотоксинами до розчину лізату,  
який містить ендотоксин-зв'язувальний білок, призводить до  
появи каламуті, осадження або гелеутворення суміші. Швид-  
кість реакції залежить від концентрації ендотоксинів, pH і тем-  
ператури. Концентрацію ендотоксинів можна визначити за кіль-  
кістю барвника, що вивільняється, у реакції лізису хромогенно-  
го пептиду в розчині лізату (ЛАЛ-реактиву) після його активізації  
ендотоксинами.

Виділяють кілька різновидів ЛАЛ-методу: методи гелеутво-  
рення, турбодиметричний кінетичний метод, кінетичний метод  
з використанням хромогенного пептиду і метод кінцевої точки із  
застосуванням хромогенного пептиду. Методи гелеутворення під-  
розділяють на метод А і В. За допомогою методу А визначають  
граничну концентрацію ендотоксинів (у МО на 1 мл), за мето-  
дом В — напівкількісний вміст бактерійних ендотоксинів і се-  
реднє геометричне значення концентрацій, яке має бути мен-  
шим, ніж гранична концентрація.

Ці методи мають ряд переваг перед біологічним випробу-  
ванням на пірогени: вони чутливіші в 5—10 разів, результат  
отримується швидше, можна кількісно визначити ендотокси-  
ни. Крім того, за допомогою перелічених методів можливий  
контроль препаратів, які не можна випробувати на кроликах.  
Один з недоліків цих методів —їхня специфічність відносно  
ендотоксинів грамнегативних бактерій, тобто небезпека не ви-  
явити присутності в лікарських засобах пірогенів іншого похо-  
дження. Заміна випробування на пірогени на кроликах ЛАЛ-  
тестом фактично визначає використання альтернативного ме-  
тоду, тому потребує проведення валіданії.

Методи видалення пірогенних речовин. Депірогенізацією на-  
зивають процедури усунення, руйнування або інактивації пі-

— 489 —

*ГЛАВА 14*

рогенів. Депірогенізаиії можуть піддаватися різні об’єкти (роз-  
чинники, ПЛЗ, субстанції, допоміжні речовини, первинна тара,  
технологічний посуд і устаткування тошо). При такій різно-  
манітності об’єктів існує велика кількість різних варіантів  
проведення депірогенізаиійної обробки. Зазвичай способи ви-  
далення пірогенів ділять на дві великі групи. До першої нале-  
жать методи, які призводять до видалення ендотоксинів із  
поверхні виробів, обладнання або з розчинів. Друга група  
об’єднує методи, шо призводять до руйнування або інактивації  
ендотоксинів.

Методи депірогенізаиії також поділяються за природою  
процесів, шо відбуваються, на хімічні, ензиматичні і фізичні.  
Завдяки можливій взаємодії компонентів хімічний і ензима-  
тичний методи малоприйнятні для промислового виготовлен-  
ня парентеральних засобів. Проте за допомогою дії хімічних  
агентів здійснюють депірогенізацію зовнішніх і внутрішніх  
поверхонь обладнання, виробничих приміщень, трубопрово-  
дів ТОЩО.

Хімічні методи грунтуються на взаємодії пірогенів переваж-  
но з хімічними речовинами. Для інактивації ендотоксинів мож-  
на скористатися обробкою кислотою або лугом. Гідроліз у кис-  
лому або лужному середовищі призводить до часткового руй-  
нування молекули ліпополісахариду і зниження її біологічної  
активності. Нагрівання або кип’ятіння прискорює гідроліз,  
а руйнування молекули ендотоксину виявляється глибшим.

Найпростіший спосіб видалення пірогенів з поверхні устат-  
кування, контейнерів, закупорювальних засобів — це багато-  
разове обполіскування чистою водою (останній раз — водою  
для ін’єкцій). Цей спосіб застосовують до матеріалів, шо не  
витримують жорсткіших обробок, таких як пластмасові виро-  
би, гумові пробки тошо. Ефективність методу залежить від  
чистоти води, кількості циклів обполіскування, адгезивних  
властивостей оброблюваних матеріалів тошо. Застосування дез-  
інфікувальних розчинів (перекису водню, дегміну, неохлору,  
хлорантоїну, АХД 2000, деконексу 50, лізоформіну, стерилі-  
уму, дезефекту та інших речовин) не гарантують у повній мірі  
усунення пірогенних речовин.

Фізичні методи видалення пірогенів застосовують для депі-  
рогенізації первинної тари, трубопроводів, внутрішньої поверх-

— 490 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

ні устаткування, отримання апірогенних лікарських субстан-  
цій, води для ін’єкцій, парентеральних розчинів. Ці методи  
грунтуються на використанні фізичних чинників (температу-  
ри, радіації, ультрафільтрації, сорбції тощо), які призводять до  
видалення, інактивації або руйнування пірогенів.

Один з найнадійніших методів депірогенізації — це терміч-  
на обробка об’єкта, хоча добитися повного видалення пірогенів  
можна лише в жорстких умовах. Актуальний цей метод для  
обробки термостабільних субстанцій (натрій хлориду та інших  
речовин), скляних контейнерів (ампул, флаконів) при темпе-  
ратурі вище 180 °С у сушильно-стерилізаційних тунелях або  
сухожарових шафах. <

Для видалення ендотоксинів з розчинів досить широко за-  
стосовують метод ультрафільтрації. Добитися ефективного ви-  
далення їх можна, використовуючи фільтри з межею розділення  
за молекулярною масою 10 000—100 000 Дальтон. Такий широ-  
кий діапазон визначається специфічними властивостями моле-  
кул ендотоксинів. Зазвичай у розчинах вони утворюють міцели  
з молекулярною масою 10 000—20 000. Якщо в розчині присутні  
позитивно заряджені іони, то навколо них утворюються дуже  
великі агрегати з молекулярною масою понад 100 000 Дальтон.  
Тому ефективність ультрафільтрації багато в чому залежить від  
властивостей розчину, і підбирати метод відділення ендотокси-  
нів необхідно індивідуально.

Звичайна стерилізаційна фільтрація крізь фільтри з розмі-  
ром пор 0,22 мкм абсолютно неефективна. Ці фільтри затри-  
мують мікроорганізми, ендотоксини ж —лише невеликі фраг-  
менти зовнішньої стінки бактерій. На поверхні тільки однієї  
грамнегативної бактерії може знаходитися до 3,5 мільйона мо-  
лекул ендотоксинів.

Ще один метод депірогенізації парентеральних розчинів  
грунтується на явищі адсорбції пірогенів вугіллям активованим,  
каоліном, азбестом, целюлозою тощо. Кількість пірогенних  
речовин зменшується після обробки вугіллям активованим або  
за допомогою фільтрів на основі вугілля активованого, при  
цьому ефективність очищення залежить від природи піроген-  
них речовин. Гранульоване вугілля менш ефективне. Вугілля,  
яке застосовують для очищення розчинів, має бути дуже ретель-  
но очищеним, добре промитим водою, не містити пірогенів

— 491 —

*ГЛАВА 14*

і висушеним при температурі 250 °С протягом 2 год. Проте об-  
робка розчинів вугіллям активованим не завжди приводить до  
повної депірогенізапії. Крім того, цей метод не можна застосо-  
вувати для очищення розчинів ЛР, які легко адсорбуються ву-  
гіллям (наприклад, солей алкалоїдів) або легко окиснюються  
(кислота аскорбінова). Ряд авторів рекомендують для очищен-  
ня від пірогенів використовувати іонообмінні смоли (напри-  
клад, для амінокислот), вважаючи, що вони ефективніші, ніж  
вугілля активоване.

Оскільки молекули ендотоксину негативно заряджені, вони  
можуть бути видалені з розчину за рахунок адсорбції на пози-  
тивно заряджених фільтрах, наприклад на фільтрах з азбесту.  
Особливо ефективним може бути використання глибинних аз-  
бестових фільтрів. До недоліків методу можна віднести можли-  
вість зв’язування молекул активної субстанції й обмеження ви-  
користання азбесту у фармацевтичному виробництві.

До методів видалення ендотоксинів можна віднести спосіб,  
в якому використовується ендотоксин-зв’язувальний білок, ви-  
ділений із лізату амебоцитів Лімулюс у чистому вигляді. Він є  
прекрасним сорбентом, що специфічно зв’язується з ендоток-  
синами. На основі виділеного білка створені фільтри і смоли,  
які використовують для видалення ендотоксинів з паренте-  
ральних розчинів.

Дуже важливий спосіб видалення ендотоксинів — зворот-  
ний осмос. Розміри пор зворотноосмотичної мембрани настіль-  
ки малі, що здатні пропускати лише молекули води, затримую-  
чи «крупніші» іони. Разом з тим цей метод не може вважатися  
таким, що абсолютно гарантує відсутність пірогенів.

До класичних способів видалення ендотоксинів із води може  
бути віднесена і багатоступінчата дистиляція, у процесі якої  
вода кілька разів проходить через стадії фазового переходу.  
При дотриманні всіх параметрів процесу виходить вода, вільна  
від пірогенів.

На деяких підприємствах України використовують ори-  
гінальний фільтр для одержання апірогенної води, дія якого  
побудована на затриманні мікроорганізмів і пірогенів діелек-  
тричними матеріалами в електричному полі, силові лінії якого  
спрямовані перпендикулярно до руху потоку рідини, що сте-  
рилізується.

— 492 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

До фізичних методів видалення пірогенів з розчинів слід  
віднести руйнування їх за допомогою ультразвуку з частотою

1. МГц та інтенсивністю 2 Вт/см2 протягом 10 хв. При цьому  
   досягається повне руйнування пірогенних речовин.

Для інактивації ендотоксинів може бути використана іоні-  
заційна радіація. Під дією гамма-випромінювання відбувається  
зниження активності і часткове або повне руйнування молеку-  
ли ендотоксину. Проте метод має істотні обмеження застосу-  
вання, оскільки призводить до значних фізичних і хімічних  
змін оброблюваних об’єктів.

1. Неводні розчинники

Для приготування парентеральних лікарських форм, крім  
води для ін’єкцій, використовують також неводні розчинники.  
Застосування цих розчинників дозволяє одержувати розчини

1. нерозчинних або важкорозчинних у воді речовин, усувати  
   гідроліз БАР, пролонгувати терапевтичну дію ЛР. Неводні роз-  
   чинники мають різну розчинювальну здатність, антигідролізні,  
   стабілізаційні і бактерицидні властивості. Однак багато з них  
   не можуть бути використані для одержання стерильних розчи-  
   нів унаслідок їх фармакологічної активності, токсичності, іно-  
   ді гемолітичної дії. У зв’язку з цим до неводних розчинників  
   висуваються такі вимоги: вони не повинні мати гостру і хро-  
   нічну токсичність, спричиняти місцеву подразнювальну дію;  
   повинні мати високу розчинювальну здатність АФ1; бути хіміч-  
   но і біологічно сумісними; стійкими при стерилізації; мати  
   незначну в’язкість. Крім того, температура кипіння має бути  
   не більше 100 °С, температура замерзання — не вище +5 °С.

За хімічною природою неводні розчинники діляться  
на кілька груп: жирні рослинні олії, одно- і багатоатомні спир-  
ти, етери і естери, аміди, сульфони і сульфоксиди тощо.

Для приготування парентеральних розчинів використову-  
ють неводні розчинники як індивідуальні, так і змішані: вод-  
но-гліцеринові, водно-пропіленові, спиртово-водно-гліцеринові  
тощо. Дуже широко застосовують суміші жирних олій із бен-  
зилбензоатом, етилолеатом. Змішані розчинники мають біль-  
шу розчинювальну здатність, ніж кожен розчинник окремо.  
Таке явище називається співрозчиненням, а розчинники — спів-  
розчинниками.

— 493 —

*ГЛАВА 14*

Олії рослинні — неводні розчинники, які використовують  
для приготування ін’єкційних препаратів, після води — найпо-  
ширеніші розчинники. Парентеральні препарати на основі  
жирних олій застосовують для внутрішньом'язових ін’єкцій  
і досить рідко — для підшкірних.

Рослинні олії — це естери ненасичених жирних кислот, су-  
міші фосфатидів, вільних жирних кислот та інших речовин.  
Жирна олія містить ліпази, які при наявності найменшої кіль-  
кості води спричиняють обмилення олії з утворенням вільних  
жирних кислот, тому олії мають бути повністю зневодненими.  
Продукти, що утворюються, можуть взаємодіяти з багатьма  
лікарськими і допоміжними речовинами, змінюючи їх власти-  
вості, крім того, окиснені олії подразнюють нервові закінчен-  
ня і можуть викликати больові відчуття.

Це прозорі, слабко забарвлені маслянисті рідини, малов’яз-  
кі, без запаху або зі слабким запахом, нерозчинні у воді, мало-  
розчинні в спирті, легкорозчинні в етері, хлороформі, петро-  
лейному етері. Олії для приготування стерильних розчинів ма-  
ють отримуватися методом холодного пресування зі свіжого  
насіння. При аналізі жирних олій визначають їх колір, смак,  
запах, розчинність і числові показники (кислотне, ефірне, пе-  
рекисне, гідроксильне, йодне числа, число обмилення, певну  
в'язкість тощо). Жирні олії не повинні містити воду, білок,  
мінеральні та інші сторонні домішки.

До недоліків олійних розчинів слід віднести їх відносно  
високу в’язкість, болісність ін’єкцій, погане розсмоктування  
і можливість утворення гранулем на місці введення. Для змен-  
шення в’язкості в окремих випадках додають етиловий або етил-  
гліколевий етер. Розчинність деяких речовин в оліях збільшу-  
ють додаванням співрозчинників або солюбілізаторів (бензи-  
лового спирту, бензилбензоату), які одночасно підвищують  
і стабільність масляних розчинів. Найширше використовують-  
ся олії персикова, мигдалева, маслинова, соняшникова, соєва  
та інші, які повинні бути рафінованими і дезодорованими. Усі  
олії, призначені для приготування ін’єкційних розчинів, необ-  
хідно піддавати попередній стерилізації при температурі 120 °С  
протягом 2 год.

Неводні розчинники застосовують і для приготування па-  
рентеральних ЛФ, що містять гормони, жиророзчинні вітамі-  
ни, антибіотики, камфору, барбітурати та інші речовини.

— 494 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

1. ПРИГОТУВАННЯ  
   ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ РОЗЧИНІВ

Приготування розчину включає такі операції: розчинення  
речовин, ізотонування, стабілізацію, введення консервантів,  
фільтрування. Залежно від властивостей АФІ деякі з операцій  
можуть бути виключені, наприклад ізотонування, стабілізація,  
введення консервантів.

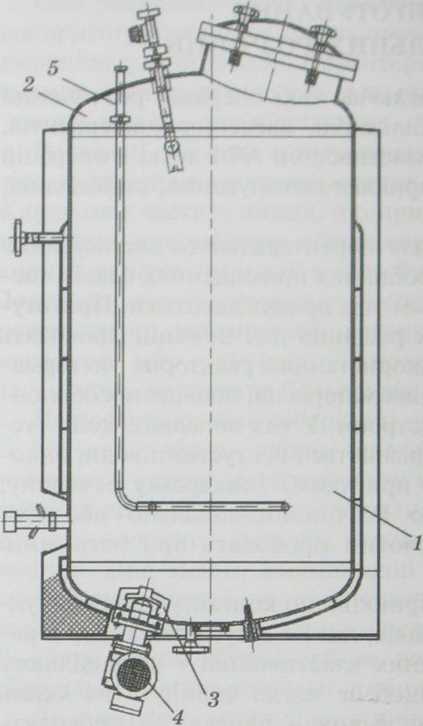
Виготовлення розчинів для парентерального застосування  
проводять у спеціальних виробничих приміщеннях класів чис-  
тоти С або A/В з дотриманням усіх правил асептики. Приготу-  
вання водних або нев’язких розчинів для ін’єкцій проводять  
масооб’ємним методом, з використанням реакторів, що герме-  
тично закриваються, з інертних матеріалів, оснащених оболон-  
кою і перемішувальним пристроєм. У тих випадках, коли гус-  
тина розчинника значно відрізняється від густини води, вико-  
ристовують масовий метод, при якому і лікарську речовину,  
і розчинник беруть за масою. Розчинення повільно- або важ-  
корозчинних лікарських речовин проводять при нагріванні  
і перемішуванні.

Поверхні реакторів та збірників, що контактують з продук-  
цією, виготовляють з матеріалів, які не вступають з нею в ре-  
акцію, не мають абсорбційних властивостей і не виділяють  
речовин у такій кількості, іїюб це могло вплинути на якість  
продукції. Нині розчинення речовин переважно проводять  
у реакторах з нержавіючої сталі з нижнім розташуванням тур-  
бінної мішалки, щоб виключити можливість потрапляння  
в розчин змащувальних матеріалів.

Сучасні реактори, що використовуються для приготування  
ПЛЗ, виготовляють деякі вітчизняні виробники, але переваж-  
но закордонні фірми, які добре зарекомендували себе на рин-  
ку фармацевтичного устаткування (“BOSCH” (Німеччина),  
“Alloy Produkts Group Waukes Wiskonsin” (США), «Лаб & Фарма»  
Чехія, “KATES” Польща та ін.). Такі реактори є вертикальни-  
ми циліндровими апаратами з оболонкою або без неї, еліптич-  
ною кришкою і днищем загальною місткістю від 100 до 1000 л,  
виготовлені з нержавіючої або спеціальної сталі (рис. 14.6). Вони  
забезпечені ультразвуковим датчиком рівня рідини, датчиком  
вимірювання температури розчину, барботером (іноді знімним)  
і дають змогу насищати розчин інертним газом.

**— 495 —**

*ГЛАВА 14*



Реактори здебільшого  
оснащені автоматизова-  
ною системою управління,  
яка забезпечує функції по-  
переднього встановлення  
необхідних технологічних  
параметрів, пристрою під-  
сумовуючого рахунку води  
або розчину, зворотного  
відліку і підсумкового ра-  
хунку різниці встановле-  
них значень.

Конструкція такого  
апарата максимально зни-  
жує ризик мікробної кон-  
тамінації, відповідає ви-  
могам вМР і має незапе-  
речні переваги.

1. У суцільне дно ре-  
   актора вмонтована турбін-  
   на мішалка, яка забезпе-  
   чує краще розчинення ді-  
   ючих речовин за рахунок  
   інтенсивності перемішу-  
   вання. Частота обертання

Рис. 14.6. Конструкція сучасного реактора: мішалки задається частот-

/—корпус; 2— кришка; і —турбінна мішал- НИМ перетворювачем, ЩО  
ка; 4-—електромагнітний привід; 5—барботер ду^КЄ важливо при р03—

чиненні важкорозчинних  
речовин. Така конструкція мішалки з електромагнітним при-  
водом гарантує відсутність застійних зон і скупчення продук-  
ту, простоту обслуговування і відсутність безпосереднього з’єд-  
нання мішалки з її приводом, що іноді є критичним парамет-  
ром, оскільки може забруднювати розчин змащувальними  
матеріалами.

1. Конструкція реактора має оригінальну оболонку, розді-  
   лену спеціальними ребрами таким чином, що пара (холодо-  
   агент) заповнює її по спіралі, результатом чого є рівномірне  
   нагрівання (охолодження) розчину при більш економному ви-  
   користанні тепло- або холодоносія.

— 496 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

1. Ще одна перевага таких реакторів — система очищення  
   СІР-БІР («очищення на місці») у вигляді двох пристроїв для  
   миття апарата (спрей-бол), які дозволяють проводити якісну  
   підготовку апарата до роботи і економно витрачати високо-  
   очищену воду. У деяких передбачена додаткова поліровка та  
   освітлення внутрішньої поверхні реактора.
2. Деякі реактори оснащені спеціальними підйомниками,  
   які полегшують завантаження сипких речовин.
3. Реактори можуть працювати як при надлишковому, так  
   і зниженому тиску.
4. Наявність у конструкції барботера забезпечує можливість  
   газового захисту розчину від дії кйсню.
5. Ізотонування розчинів

Серед ПЛЗ особливу групу складають ізотонічні, під якими  
розуміють розчини з осмотичним тиском, який дорівнює осмо-  
тичному тискові рідин організму (плазми крові, лімфи, спинно-  
мозкової рідини тощо). Осмотичний тиск розчинів — наслідок  
теплового руху молекул розчиненої речовини, що прагне зай-  
няти якомога більший об’єм. В організмі він підтримується на  
постійному рівні дією саморегуляторів. Осмотичний тиск плаз-  
ми крові в нормі тримається на рівні 725,2 кПа, або 7,4 атм.  
Розчини з меншим осмотичним тиском називаються гіпотоніч-  
ними, з більшим — гіпертонічними.

При введенні великої кількості розчинів у вигляді внутріш-  
ньосудинних вливань осмотичний тиск рідин організму пору-  
шується. Пояснюється це тим, що клітинні оболонки, маючи  
властивість напівпроникності, пропускають воду і перешко-  
джають проникненню багатьох розчинених у ній речовин.  
У зв’язку з цим якщо клітина ззовні оточена розчином з ін-  
шим осмотичним тиском, ніж тиск усередині клітини, то від-  
бувається рух води в клітину або з клітини до вирівнювання  
концентрації, тобто спостерігається явище осмосу.

При введенні в кров гіпертонічного розчину (Р?т >  
> ^середині клітини) вода виходить з клітини. Вона зневоднюється,  
і настає явище плазмолізу, при якому еритроцити зморщують-  
ся. При введенні гіпотонічного розчину (/>„.,Іу < Ру\*риинІюНго«)  
рідина надходить усередину клітини до моменту вирівнювання  
концентрації. Клітина розбухає, клітинна оболонка при цьому

— 497 —

*ГЛАВА 14*

може лопнути, а клітина загинути. Це явище носить назву лі-  
зис, а для еритроцитів — гемоліз.

Крім того, внутрішньом’язове і підшкірне введення неізо-  
тонованих розчинів викликає біль, причому тим сильніший,  
чим більш різка осмотична різниця. Тому при внутрішньосу-  
динному застосуванні деяких парентеральних розчинів необ-  
хідне їх ізотонування.

Ізотонічні концентрації ЛР у розчинах можна розраховува-  
ти такими методами:

* метод, побудований за законом Вант-Гоффа;
* кріоскопічний метод, побудований за законом Рауля;
* метод еквівалентів лікарських речовин за натрій хлоридом.

За кордоном користуються також графічним методом роз-  
рахунку ізотонічних концентрацій, що дозволяє за розробле-  
ними номограмами швидко, але з деякою наближеністю ви-  
значати кількість натрій хлориду, необхідну для ізотонування  
розчину лікарської речовини.

Для запобігання таких небезпечних ускладнень парентера-  
льного введення лікарських засобів, як гіпо- і гіперосмолярні  
стани, порушення згортання крові, утворення тромбів і так далі,  
віднедавна в парентеральних розчинах стали визначати показ-  
ники осмоляльності та осмолярності.

Відповідно до визначення Європейської фармакопеї, осмо-  
ляльність %т — це показник, шо дозволяє оцінити сумарний вне-  
сок різних розчинених речовин в осмотичний тиск розчину.  
Осмоляльність виражають в осмолях на кілограм розчинни-  
ка — осмоль/кг (на практиці, як правило, використовують мі-  
ліосмоль на кілограм — мосмоль/кг). Осмоль — це співвідношен-  
ня молекулярної маси речовини, ділене на кількість одиниць  
або іонів, які утворюються при його розчиненні. Наближений  
розрахунок осмоляльності водного розчину здійснюють за фор-  
мулою

= V ’ Ю • Ф, (14.1)

де V — сумарна кількість іонів, які утворюються з однієї моле-  
кули розчиненої речовини в результаті дисоціації. Якщо роз-  
чинена речовина не дисоціює на іони, у= 1; т — моляльність  
розчину, тобто кількість молів розчиненої речовини на 1 кг  
розчинника; Ф — моляльний осмотичний коефіцієнт, який вра-  
ховує взаємодію між іонами протилежного знака в розчині та  
залежить від т.

— 498 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Поряд з поняттям «осмоляльність» у практиці використову-  
ється поняття осмолярності р як показника, що також дозво-  
ляє оцінити сумарний внесок різних розчинених речовин в ос-  
мотичний тиск розчину (зазвичай її виражають у мосмоль/л).

Як бачимо, обидва показники аналогічні за змістом і відріз-  
няються один від одного різним способом вираження концен-  
трації розчинів на одиницю маси (моляльний) або на одиницю  
об’єму (молярний). Відношення величин осмолярності  
й осмоляльності можна подати як масооб’ємну концентрацію  
розчинника в розчині, яка випливає з визначення цих понять:

де X— кількість розчинника в 1л розчину, кг; р — осмоляр-  
ність розчину, осмоль/л розчину; \ — осмоляльність розчину,  
осмоль/кг розчинника.

Для розведених розчинів, близьких до ідеального, значення  
осмоляльності й осмолярності можуть бути розраховані теоре-  
тично. Однак при підвищенні концентрації розчину взаємодія  
між його частинками зростає, і фактична осмоляльність (осмо-  
лярність) знижується порівняно з ідеальною. Тому теоретичний  
розрахунок осмоляльності (осмолярності) висококонцентрова-  
них розчинів, а також розчинів речовин з великою молекуляр-  
ною масою (наприклад, білкових гідролізатів) неможливий.  
У таких випадках ці показники визначають експериментальним  
шляхом за допомогою осмометрів, принцип дії яких грунтуєть-  
ся на вимірюванні зниження температури замерзання розчину  
або тиску пари над ним. Результати вважаються достовірними,  
якщо отримане значення не виходить за межі значень осмо-  
ляльності двох стандартних розчинів, використаних для каліб-  
рування осмометра. Як стандартні розчини використовують  
розчини натрій хлориду. Методика визначення наведена в ДФУ  
(п. 2.2.35).

Зниження температури замерзання на 1,86 °С і зниження  
тиску пари на 40 Па (0,3 мм рт. ст.) при температурі 25 °С від-  
повідає 1 осмолю на 1 кг води. Залежність між осмоляльністю  
і зниженням температури замерзання АТ виражають співвід-  
ношенням:

D:\Home\e210677zav\AppData\Local\Temp\FineReader12.00\media\image110.jpeg

(14.2)

д ^

І = 1000 мосмоль/кг.

1,86

(14.3)

**— 499 —**

*ГЛАВА 14*

Визначення величини осмолярності розчинів важливе при  
застосуванні парентерального живлення організму (вирівню-  
вання грубих порушень водно-електролітного і кислотно-луж-  
ного балансу, боротьба із загрозливими для життя станами —  
шоком, набряком мозку і так далі), коли необхідна інфузія  
протягом 24 год. Чинником обмеження при парентеральному  
живленні є кількість рідини, яку вводять і яка впливає на сис-  
тему кровообігу і водно-електролітний баланс. З іншого боку,  
з огляду на визначені межі «витривалості» вен не можна вико-  
ристовувати розчини довільної концентрації Осмолярність близь-  
ко 1100 мосмоль/л (20 %-вий розчин цукру) у дорослої людини  
є верхньою межею для введення через периферичну вену.

Осмолярність плазми крові складає близько 300 мосмоль/л,  
що відповідає тискові майже 780 кПа при 38 °С. Ця величи-  
на — вихідна точка стабільності інфузійних розчинів. Для па-  
рентеральних розчинів, використовуваних у практиці, величи-  
на осмолярності може коливатися від 200 до 700 мосмоль/л.  
Значення осмоляльності (осмолярності) потрібно вказувати на  
етикетках інфузійних розчинів.

1. Стабілізація розчинів

При виготовленні і зберіганні деяких лікарських препаратів  
нерідко спостерігається зміна їхніх властивостей, яка відбува-  
ється з різною швидкістю і ступенем виявлення. Це пов’язано  
зі зменшенням вмісту АФІ або зниженням їхньої фармаколо-  
гічної активності, зміною властивостей лікарських форм тощо.  
Такі зміни впливають на термін придатності (зберігання) пре-  
паратів, який може коливатися від кількох годин (розчини  
антибіотиків) або днів (розчини ферментів) до кількох років.  
Завданню підвищення стабільності ЛЗ нині приділяється особ-  
лива увага.

Процеси, що відбуваються в препаратах, можна умовно  
класифікувати на фізичні, хімічні й біологічні. Умовність по-  
лягає в їхньому взаємозв’язку: хімічні перетворення можуть ста-  
ти причиною зміни фізичних властивостей, водночас як фі-  
зичні зміни стають причиною небажаних хімічних процесів.  
Біологічні ж процеси супроводжуються як хімічними, так і фі-  
зичними перетвореннями.

До фізичних процесів, що відбуваються переважно при збе-  
ріганні, слід віднести укрупнення частинок дисперсної фази,

**— 500 —**

Лікарські засоби для парентерального застосування

розшаровування, зміну консистенції, випаровування, субліма-  
цію та ін.

Хімічні процеси проходять нерідко при виготовленні пре--  
парату, особливо при термічній стерилізації, і супроводжуються  
різноманітними хімічними реакціями — гідролізом, омиленням,  
окисно-відновними процесами, фотохімічними та ензиматич-  
ними перетвореннями, рідше спостерігаються полімеризація  
та ізомеризація тощо.

Біологічні процеси, зумовлені життєдіяльністю мікрооргані-  
змів, часто призводять до небажаних хімічних перетворень ді-  
ючих речовин, іноді — до зміни зовнішнього вигляду лікарсь-  
кої форми. і

Стабільність ПЛЗ залежить від багатьох чинників: вихідної  
якості розчинників, лікарських і допоміжних речовин, спосо-  
бу приготування, тобто технології ЛЗ, виду лікарської форми,  
особливо її агрегатного стану, наявності кисню та іонів важких  
металів у воді і розчинах, рН розчину, температури і часу сте-  
рилізації, первинного паковання, шо контактує (класу і марки  
скла ампул та флаконів), умов зберігання (температури, освіт-  
леності) тощо. Основний принцип стабілізації препаратів пе-  
редбачає максимальне усунення чинників, що сприяють зміні  
лікарських речовин.

Використовувані нині методи стабілізації лікарських засо-  
бів — хімічний і фізичний — нерідко застосовуються в комплек-  
сі, доповнюючи один одного. Хімічні методи грунтуються на  
додаванні хімічних речовин — стабілізаторів, антиоксидантів  
і консервантів. Фізичні методи базуються на захисті лікарських  
речовин від несприятливих впливів зовнішнього середовища,  
застосуванні лікарських і допоміжних речовин високого ступе-  
ня очищення, використанні сучасного технологічного оснащен-  
ня і результатів наукових досліджень у технології лікарських  
форм — застосування неводних розчинників, зневоднювання  
препаратів, ампулювання в струмені інертних газів та ін.

Хімічні методи стабілізації. Стабілізація гомогенних диспер-  
сних систем побудована на приглушенні процесу розкладання  
лікарських речовин за рахунок зв’язування або нейтралізації  
тих хімічних сполук, що активують деструкцію лікарської ре-  
човини. Такі сполуки містяться в розчині в незначних кілько-  
стях або переходять у розчин з матеріалу паковання (скла, по-  
лімерів) при його технологічній обробці і зберіганні.

— 501

*ГЛАВА 14*

Оптимальна концентрація водневих іонів у парентеральних  
розчинах — суттєвий стабілізаційний фактор. Вона досягаєть-  
ся шляхом додавання стабілізаторів, передбачених у НД, а та-  
кож використанням комплексу технологічних прийомів у про-  
цесі приготування парентеральних розчинів. Стабілізатори мо-  
жуть сповільнювати або прискорювати небажані хімічні реакції,  
створювати певні значення pH розчинів, підвищувати розчин-  
ність ЛР або утримувати останні в завислому стані. Серед ви-  
мог, висунутих до стабілізаторів, можна відзначити: терапевтич-  
ну індиферентність, добру розчинність у розчиннику, ефек-  
тивність у застосовуваних концентраціях, хімічну чистоту,  
доступність. Вибір стабілізатора, у першу чергу, залежить від  
природи лікарських речовин.

Незважаючи на різноманіття і надзвичайну складність про-  
цесів, шо проходять у розчинах, лікарські речовини, які потре-  
бують стабілізації, можна умовно розділити на групи:

1. розчини солей, утворених слабкими основами і сильни-  
   ми кислотами;
2. розчини солей, утворених сильними основами і слабки-  
   ми кислотами;
3. розчини легкоокиснюваних речовин.

Стабілізація розчинів солей слабких основ і сильних кислот.

До цієї групи належать розчини солей алкалоїдів азотистих  
і синтетичних азотистих основ (Аіс), що займають чільне місце  
в асортименті ін’єкційних розчинів. Залежно від сили основи  
розчини мають нейтральну або слабкокислу реакцію. Остання  
пояснюється гідролізом солі, який супроводжується утворен-  
ням слабодисоційованої основи і сильнодисоційованої кисло-  
ти, тобто наявністю іонів гідроксонію ОН\*. Це явище підси-  
люється при тепловій стерилізації.

Збільшення надлишків іонів ОН\* (тобто вільної кислоти)  
знижує ступінь дисоціації води і пригнічує гідроліз, викликаю-  
чи зсув рівноваги вліво:

Аіс • НС1 + Н20 \* А1с| + ОН\* + СГ

НС1 + н:о —\* он\* + сг

Зменшення концентрації іонів ОН^ у розчині внаслідок  
лужності скла зрушує рівновагу вправо. Нагрівання розчину  
під час стерилізації збільшує ступінь дисоціації води, а підви-  
щення pH розчину за рахунок видужування скла спричиняє

**— 502 —**

Лікарські засоби для парентерального застосування

посилення гідролізу солі, що призводить до нагромадження  
в розчині важкорозчинної азотистої основи.

У розчинах солей дуже слабких основ, малорозчинних у во-  
ді, незначне підвищення рН призводить до утворення осаду. Це  
спостерігається в розчинах стрихнін нітрату, папаверин гідро-  
хлориду, дибазолу та інших речовин. При значних збільшеннях  
рН розчину (сильнолужне скло) іноді спостерігається виділення  
сильних вільних основ, наприклад новокаїну.

Якщо основи алкалоїдів є сильними або добре розчинними  
у воді, то при підвищенні рН виділення осаду не відбувається  
(основи — ефедрину, кодеїну, пілокарпіну). Іноді вільна основа  
не випадає в осад, тому що здатна реагувати з лугом з утворен-  
ням розчинних продуктів (морфіну, апоморфіну, адреналіну).  
Крім того, у слабколужному середовищі ці розчини піддаються  
окисненню зі зміною забарвлення (розчин морфіну жовтіє, апо-  
морфіну — зеленіє, адреналіну — рожевіє).

Якщо алкалоїд або синтетична азотиста основа мають естер-  
ні або лактонні угруповання (атропін, скополамін, новокаїн,  
дикаїн), то при нагріванні слабколужних або нейтральних роз-  
чинів відбувається омилення естеру або лактону, яке супрово-  
джується зміною фармакологічної дії.

Вищезазначені зміни викликають необхідність стабілізації  
розчинів багатьох азотовмісних алкалоїдів і основ. Більшість із  
них стабілізують додаванням розчину 0,1 моль/л кислоти хло-  
ристоводневої, що нейтралізує луг, який виділяється склом,  
і зрушує рН розчину в кислу сторону. Це створює умови, що  
перешкоджають гідролізу, омиленню естерів, окиснюванню фе-  
нольних і альдегідних груп. Кількість кислоти, необхідна для  
стабілізації розчину, залежить від властивостей лікарської ре-  
човини. Найчастіше додають 10 мл розчину 0,1 М кислоти хло-  
роводневої на 1 л стабілізаційного розчину, що відповідає утво-  
ренню розчину 0,001 моль/л кислоти (рН = 3...4). Ця кількість  
розчину 0,1 М кислоти хлороводневої рекомендована для атро-  
пін сульфату, стрихнін нітрату, апоморфін гідрохлориду, кокаїн  
гідрохлориду, дибазолу, дикаїну та інших речовин.

Стабілізація розчинів солей слабких кислот і сильних основ.  
У водних розчинах солі слабких кислот і сильних основ легко  
гідролізуються, створюючи слабколужну реакцію середовища.  
Це призводить до утворення важкорозчинних сполук і покала-  
мутніння розчину або випадання осаду, що неприпустимо для

**— 503 —**

*ГЛАВА 14*

ін’єкційних розчинів. Гідролітичні процеси підсилюються в кис-  
лому середовищі, яке створюється за рахунок розчинення у воді  
карбон діоксиду. Для заглушення реакції гідролізу додають роз-  
чин 0,1 М натрій гідроксиду або натрій гідрокарбонату.

Приготування розчину натрій нітриту проводять із дода-  
ванням 2 мл розчину 0,1 М натрій гідроксиду на 1л (рН =  
= 7,5...8,2). Розчин натрій тіосульфату має середовище, близь-  
ке до нейтрального, і при незначному зниженні рН розклада-  
ється з виділенням сірки:

!Ма25203 + 2Н20 \* Н25203 -К 2№ОН

Н2Б203 ► Н20 + 5| + БО,

Стабільні розчини одержують додаванням 20,0 г натрій гід-  
рокарбонату на 1 л (рН = 7,8...8,4). При виготовленні розчинів  
натрій кофеїн-бензоату слід додавати 4 мл розчину 0,1 М нат-  
рій гідроксиду на 1 л (рН = 6,8...8,6).

Еуфілін як комплексна сіль дуже слабкої кислоти (теофі-  
лін) і слабкої основи (етилендіамін) легко розкладається в кис-  
лому середовищі; додавання сильного лугу до розчину еуфіліну  
також призводить до розкладання солі. Для одержання стійко-  
го розчину використовується еуфілін гатунку «для ін’єкцій»  
із підвищеним вмістом етилендіаміну (18—22 замість 14—18 %).  
Вода для ін’єкцій має бути звільнена від карбон діоксиду ки-  
п'ятінням.

За необхідності оптимальне значення рН розчину підтри-  
мують за допомогою буферних розчинів; однак застосування  
їх обмежене, тому що чимало з них реагують з лікарськими  
речовинами в розчині. Буферами і буферними розчинами на-  
зиваються розчини, здатні зберігати майже постійне зна-  
чення рН при додаванні до них кислоти або лугу в незначних  
кількостях.

Вплив поверхнево-активних речовин на кінетику хімічних ре-  
акцій. Зміна рН середовища — не єдиний спосіб захисту лікар-  
ських речовин від гідролізу. Останнім часом з’явилися роботи  
з вивчення впливу ПАР на кінетику хімічних реакцій. Показа-  
но, що неіоногенні й аніоноактивні ПАР гальмують, а катіоно-  
активні ПАР прискорюють процес гідролізу цілої групи лікар-  
ських речовин. Установлено, що за присутності ПАР зменшення  
або збільшення швидкості реакції зумовлене утворенням міце-

**— 504 —**

Лікарські засоби для парентерального застосування

лоасоціатів молекул ПАР. Міцели ПАР мають великі колоїдні  
розміри і більшу об’ємну місткість. У порожнини міцел під  
дією сил міжмолекулярного притягання можуть проникати  
відносно невеликі молекули лікарської речовини. Молекули  
з гідрофобними властивостями проникають углиб міцели.  
Гідрофільна молекула займає положення між окремими моле-  
кулами міцели. Гідрофільна молекула лікарської речовини при-  
єднується до зовнішньої, найбільш гідрофільної частини міце-  
ли. Комплексні сполуки, шо утворюються, мають більшу стій-  
кість, ніж лікарські речовини. У зв’язку з цим використовують  
ПАР для заглушення гідролізу лікарських речовин, наприклад  
анестетиків, антибіотиків і т. ін. У кожному конкретному ви-  
падку використання стабілізаторів вимагає ретельного вивчен-  
ня при введенні їх до складу ін’єкційного розчину.

Використовуються й інші шляхи, що дозволяють підтриму-  
вати рН у розчині без помітних коливань. Через те що ампуль-  
не скло викликає зміну рН розчинів, для підвищення хімічної  
стійкості ампул використовують силіконові покриття внутріш-  
ньої поверхні ампул або замінюють скло полімерами. Однак  
силіконізовані та пластмасові ампули донині не знайшли ши-  
рокого застосування в нашій країні.

Стабілізація розчинів легкоокиснюваних речовин. Присутність  
кисню, що знаходиться в розчиненому стані та у газовому про-  
сторі над розчином в контейнері,— одна з основних причин  
окиснення АФІ у розчинах. Окисненню піддаються багато ЛР:  
похідні ароматичних амінів і фенотіазину, алкалоїди й азотисті  
сполуки з фенольними оксигрупами й аміногрупами, ряд віта-  
мінів, а також інші сполуки з рухливим атомом водню. У про-  
цесі окиснення утворюються неактивні, а іноді й отруйні про-  
дукти. Швидкість окисних процесів залежить від концентрації  
кисню, температури, рН середовища, наявності каталізаторів,  
агрегатного стану, концентрації речовин у розчині тощо.

Дуже важливий фактор, шо впливає на швидкість окисню-  
вання, як і на процес гідролізу,— концентрація водневих іонів,  
яка може змінюватися під впливом різних марок ампульного  
скла. Установлено, що нейтральність скла в основному обу-  
мовлюється кількістю борного ангідриду, відсотковий вміст  
якого в амгіульному склі марки НС-3 значно менший, ніж  
у німецькому, американському, чеському. А оскільки зміни рН  
розчину в ампулах скла НС-3, УСП-І якнайменші порівняно

— 505 —

*ГЛАВА 14*

з іншими марками скла НС-1, НС-2, АБ-1, то для одержання  
стабільних розчинів з легкоокиснюваними речовинами до-  
цільно використовувати ампули 1-го гідрокласу скла.

Теорії окисно-відновних процесів. Механізм окисно-віднов-  
ного процесу розкритий у перекисній теорії О. Н. Баха, І. О. Енг-  
лера і теорії розгалужених ланцюгів М. М. Семенова. Відпо-  
відно до теорії ланцюгових реакцій, окиснення розвивається  
завдяки взаємодії молекул вихідної речовини з вільними ради-  
калами, які утворюються під впливом ІНІЦІЮЮЧИХ чинників.  
Вільний радикал починає ланцюг окисних перетворень. Він  
реагує з киснем, утворюючи пероксидний радикал, який, у свою  
чергу, взаємодіючи з іншими молекулами легкоокиснюваних  
речовин, утворює проміжний продукт гідропероксид і новий  
вільний радикал. Гідропероксид розпадається з утворенням  
вільних радикалів, які продовжують окиснення нових молекул  
лікарської речовини. Процес набуває характеру ланцюгових  
реакцій.

У ході окиснення може відбутись розгалуження ланцюгової  
реакції, у результаті чого утвориться складна суміш продуктів  
окиснення.

Механізм дії антиоксидантів. Важливе значення мають ста-  
білізатори, які дозволяють захищати ЛР від небажаної дії кис-  
ню, так звані антиокисники, або антиоксиданти (АО). За ме-  
ханізмом захисту чутливих АФІ розрізняють три групи  
антиоксидантів.

1. Власне АО, які інгібують окиснення, реагуючи з вільними  
   радикалами, перериваючи ланцюгову реакцію. Вони в основно-  
   му використовуються для стабілізації масляних розчинів. До них  
   належать бутилокситолуен (БОТ), бутилоксіанізол (БОА), а-то-  
   коферол, пропілгалат, аскорбілпальмітат тощо.
2. Відновники, що мають вищу здатність до окиснення  
   і, зв’язуючи кисень, запобігають небажаним процесам в роз-  
   чинах. До них належать солі кислоти сірчистої, органічні спо-  
   луки сірки, алкоголі і феноли та інші, що мають низький ре-  
   докс-потенціал.
3. Негативні каталізатори, або антикаталізатори — речо-  
   вини, які утворюють комплексні сполуки з іонами важких мета-  
   лів, що провокують окисно-відновні процеси. Для стабілізації  
   використовуються такі комплексони: ЕДТА — кислота етилен-  
   діамінтетраоцтова, грилон Б, тетацин-кальцій, кальцій-динат-

— 506 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

рієва сіль кислоти етилендіамінтетраоцтової, гідрохінон, маніт,  
гліцерин, 8-оксихінолін і т. ін. Комплексони — непрямі анти-  
оксиданти.

За походженням інгібітори окиснення поділяються на  
природні і синтетичні. Природні антиоксиданти виділяють із  
різних частин рослин. За хімічною будовою більшість  
застосовуваних на практиці природних АО належить до похід-  
них поліфенолів. За розчинністю АО класифікуються на роз-  
чинні у воді і розчинні в оліях.

Вимоги до АО, які використовують у виробництві фарма-  
цевтичних препаратів:

* нешкідливість у застосовуваних дозах, відсутність подраз-  
  ливої дії, алергічних реакцій як самих АО, так і продуктів  
  їхнього метаболізму та інших інгредієнтів, шо утворюються  
  при взаємодії з ними;
* ефективність при низькій концентрації;
* добра розчинність у продуктах, які підлягають захисту від  
  окиснення.

Інші способи хімічного захисту. Швидкість реакції окис-  
нювання значною мірою залежить від значення рН розчину,  
оскільки іони гідроксилу можуть виявляти каталітичну дію. Тому  
для уповільнення процесів окиснення до багатьох розчинів  
легкоокиснюваних речовин для утворення оптимального зна-  
чення рН додають буферні суміші або розчин кислоти хлорис-  
товодневої.

Спроможність окиснення (самоокиснення) ЛР знижується  
зі зменшенням концентрації кисню в розчиннику і над розчи-  
ном. Тому розчинники при використанні для виробництва па-  
рентеральних розчинів мають звільнятись від кисню кип'ятін-  
ням або насиченням карбон діоксидом чи азотом.

Ще одним із методів стабілізації легкоокиснюваних речо-  
вин може бути використання таких високомолекулярних речо-  
вин, як поліглюкін, пропіленгліколь, поліетиленоксид з низь-  
кою молекулярною масою та інші сполуки. У середовищі цих  
речовин сповільнюється окиснення, що пояснюється проник-  
ненням низькомолекулярної лікарської речовини всередину  
молекули високомолекулярної сполуки і, отже, зменшенням  
їхньої реакційної здатності.

Окиснення може бути зменшене за рахунок усунення дії  
світла і температури. Швидкість проходження деструктивних

— 507 —

*ГЛАВА 14*

процесів у лікарських препаратах збільшується піл дією ульт-  
рафіолетового випромінювання. Енергія випромінювання ак-  
тивує молекули або атоми речовини, шо, у свою чергу, спри-  
чиняє розвиток хімічних реакцій, які можуть перебігати в га-  
зах, твердих речовинах і розчинах. При поглинанні речовиною  
світлового випромінювання певної довжини хвилі може відбу-  
тися прискорене розкладання лікарських препаратів. Іноді при-  
готування деяких лікарських засобів (наприклад, розчину фе-  
нотіазину) доцільно проводити в червоному світлі або при збе-  
ріганні використовувати ампули зі світлозахисного скла.

Швидкість розкладання залежить також від агрегатного  
стану речовини. Відомо, що розкладання речовин у сухому ви-  
гляді відбувається значно повільніше порівняно зі швидкістю  
розкладання речовин у розчинах. Більш концентровані розчи-  
ни окиснюються повільніше, ніж розведені.

Розповсюдженим технологічним способом одержання ста-  
більних водних розчинів для ін’єкцій є переведення нерозчин-  
ної активної речовини у фізіологічно прийнятні розчинні солі  
або комплексні сполуки.

Велике значення має синергізм інгібіторів, коли дія кількох  
речовин перевершує суму ефекту кожної зокрема. Синергізм  
може бути при спільному введенні інгібітору, шо перериває ла-  
нцюг окиснювання, і інгібітору, який руйнує гідропероксиди.  
Можлива поліфунціональність стабілізатора, що може гальму-  
вати окиснення як за рахунок виникнення пероксидного ра-  
дикала, так і його розкладання.

Застосування антимікробних консервантів також сприяє під-  
вищенню стабільності багатьох парентеральних препаратів.

Використання консервантів. Одна з причин зниження якості  
ЛЗ —їхня мікробна контамінація в процесі виробництва або  
застосування, що може призвести до зниження терапевтичного  
ефекту препаратів або розвитку у хворого різного роду захворю-  
вань. У зв'язку з цим парентеральні ЛФ можна застосовувати  
лише за відсутності в них мікроорганізмів, тобто стерильні.  
Введення консервантів у розчини проводять в тому разі, коли  
не можна гарантувати збереження стерильності. Антимікробні  
речовини, шо використовуються для консервації ліків, мають  
забезпечувати безпеку хворого і відповідну якість лікарського  
препарату. Виходячи з цього, до консервантів висувають такі  
вимоги:

— 508 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

* широкий спектр антимікробної дії при низьких концентра-  
  ціях;
* висока розчинність;
* сумісність із більшістю лікарських і допоміжних речовин,  
  пакувальними матеріалами;
* стабільність у широкому інтервалі рН і температури се-  
  редовища протягом терміну придатності лікарського пре-  
  парату;
* відсутність впливу на органолептичні властивості лікар-  
  ського препарату;
* відсутність здатності утворення мікроорганізмів стійкої

форми. і

Консерванти не повинні знижувати фармакологічну ефек-  
тивність діючих речовин або виявляти токсичну, алергічну  
й подразливу дію на організм людини.

Донині не знайдено ще жодної хімічної сполуки, яка повні-  
стю відповідала б цим вимогам. Кожен з консервантів при за-  
стосуванні має певніобмеження, тому їх використовують у тих  
випадках, коли запобігти контамінації ЛЗ іншими способами  
неможливо.

Механізми впливу консервантів на мікроорганізми різно-  
манітні й визначаються їх хімічною будовою. Основний ре-  
зультат при цьому — порушення життєвих функцій клітини,  
зокрема інактивація білкової частини клітинних ферментів.  
Залежно від ступеня інактивації настає або загибель клітини,  
або уповільнення її життєвих функцій. Швидкість і глибина  
перетворень, що відбуваються при цьому, залежать як від фі-  
зичних (температури, концентрації, фазового стану, рН сере-  
довища тошо), так і хімічних факторів.

Для консервування рідких лікарських препаратів можуть  
використовуватися: бензалконій хлорид, хлорбутол, спирт фе-  
нілетиловий, хлорогексидин діацетат або біглюконат, тіомер-  
сал, кислота сорбінова, кислота борна, ронгаліт, ніпагін, ніпа-  
зол та інші сполуки. Перспективним підходом до розв'язання  
проблеми антимікробного захисту лікарських препаратів є за-  
стосування комбінації консервантів. Це дозволить розширити  
спектр антимікробної дії, застосовувати їх у більш низьких  
концентраціях, запобігти появі можливих мутантів мікроорга-  
нізмів. Найчастіше використання консервантів поєднують  
з іншими методами стерилізації (газовою або стерилізаційною

— 509 —

*ГЛАВА 14*

фільтрацією) для приготування в асептичних умовах розчинів,  
які не потребують теплової стерилізації.

Лікарські засоби для внутрішньопорожнинних, внутрішньо-  
серцевих, внутрішньоочних або інших ін’єкцій з доступом до  
спинномозкової рідини, а також при разовій дозі, яка переви-  
щує 15 мл, не повинні містити консервантів (/).

Таким чином, вибір консерванту визначається складом ЛЗ,  
рН середовищем, режимом його застосування. Лише комплекс-  
ний підхід і суворе дотримання вимог вМР до виробництва  
стерильної продукції сприятиме розв’язанню проблеми анти-  
мікробного захисту лікарських препаратів.

Комплексна стабілізація. Розчини цілої низки речовин не  
можуть набути необхідної стійкості при використанні якоїсь  
однієї форми стабілізації. У цьому випадку необхідно викори-  
стовувати поєднання стабілізаційних факторів комбінованого  
захисту.

Стабілізація емульсій і суспензій. Серед парентеральних пре-  
паратів використовуються ЛФ. шо являють собою гетерогенні  
системи (емульсії, суспензії), які містять дві і більше фаз. Ста-  
більність таких систем пов’язана з двома типами стійкості:

* седиментаційною, що характеризується швидкістю осі-  
  дання або випливання дисперсної фази;
* агрегативною, що виявляється в сталості розміру части-  
  нок дисперсної фази і характеру розподілення цих частинок  
  в дисперсійному середовищі.

Седиментаційна стійкість виражає стабільність дисперсної  
фази стосовно сили тяжіння і залежить від інтенсивності теп-  
лового руху частинок, впливу на них гравітаційного поля і в’яз-  
кості дисперсійного середовища. Седиментаційно нестійкі сис-  
теми можуть бути агрегативно стійкими, тобто при осіданні  
твердих частинок не відбувається їх укрупнення за рахунок зли-  
пання або, навпаки, агрегативно нестійкими, якщо частинки  
злипаються одна з одною, створюючи великі пластівці, що  
прискорює седиментацію.

Якщо агрегативна стійкість утрачається, завислі частинки  
злипаються одна з одною, утворюючи великі агрегати, що приз-  
водить до коагуляції частинок твердої дисперсної фази. У разі  
рідкої дисперсної фази (емульсії, піни) крапельки або буль-  
башки її зливаються, і процес називається коалесценцією.  
При коагуляції або коалесценції втрачається седиментаційна

— 510 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

стійкість системи, у результаті відбувається розділення фаз.  
Агрегативна стійкість залежить від властивостей поверхні або  
поверхневого шару на межі дисперсної фази і дисперсійного  
середовища, інакше кажучи, вона залежить від поверхневої  
енергії або сил, що мають місце в поверхневих шарах. На агре-  
гативну стійкість впливають електростатичний бар’єр, зумовле-  
ний силами відштовхування, і абсорбційно-сольватний бар’єр,  
який оточує частинку і перешкоджає зближенню з іншими час-  
тинками.

Щоб підвищити стабільність гетерогенних дисперсних сис-  
тем, застосовують стабілізатори, здатні адсорбуватися на по-  
верхні гідрофобних частинок або збільшувати в’язкість диспер-  
сійного середовища. За принципом дії розрізняють стабіліза-  
тори-емульгатори і стабілізатори-загусники.

До стабілізаторів ЛФ гетерогенних дисперсних систем мож-  
на віднести похідні метилцелюлози, пектини, альгінати, бенто-  
нітові глини, аеросил, твіни, спени і ряд інших речовин. Нерід-  
ко для зниження кількості цих речовин і підвищення їхньої ак-  
тивності використовують різні сполучення стабілізаторів  
природного, синтетичного і напівсинтетичного походження.

Фізичні методи стабілізації також спрямовані на максималь-  
не усунення чинників, що викликають або прискорюють нега-  
тивні процеси в парентеральних розчинах. До технологічних  
прийомів підвищення стабільності розчинів в ампулах можна  
віднести:

+ вивчення і максимальне усунення чинників, які сприя-  
ють зміні ЛР;

+ обгрунтований вибір ЛФ, допоміжних речовин, техно-  
логії, шо забезпечують стабільність препарату;

+ використання речовин високого ступеня чистоти або про-  
ведення додаткового (спеціального) очищення вихідних речо-  
вин або розчинників;

+ покриття внутрішньої поверхні первинної тари хімічно  
стійкими плівками, лаками тошо або використання хімічно  
неактивних пакувальних матеріалів;

+ використання оптимальних методів технології і режимів  
термічної обробки (стерилізації);

+ виготовлення ЛП у вигляді стерильних зневоднених по-  
рошків, з яких готуються ПЛЗ перед застосуванням (роздільне  
ампулювання);

— 511 —

*ГЛАВА 14*

* попередні зв’язування або видалення кисню з розчин-  
  ників;
* використання технології із застосуванням газового за-  
  хисту;
* застосування сучасного технологічного устаткування.

Для видалення кисню з води можна використовувати елект-  
ролітичні, хімічні та фізичні методи. Заслуговують на увагу де-  
які фізичні методи: видалення кисню кип’ятінням; барбота-  
жем інертними газами; розпиленням води у вакуумі; дистиля-  
цією води в середовищі вуглекислого газу або азоту. У деяких  
випадках можливе використання органічних смол для зв'язу-  
вання розчиненого кисню. Але в умовах промислового вироб-  
ництва парентеральних розчинів попереднє зв’язування кис-  
ню в розчиннику нераціональне, бо на подальших технологіч-  
них стадіях виробництва розчинів в ампулах знову відбувається  
його насичення. Тому більш доцільне його видалення безпосе-  
редньо перед заповненням ампул.

Для видалення кисню з розчинів широкого розповсюджен-  
ня набув газовий захист, або принцип ампулювання розчинів  
у середовищі інертних газів. У газовому просторі та в розчині  
міститься достатня кількість кисню, що сприяє окисненню роз-  
чинів ЛР. Для одержання стабільних розчинів необхідно мак-  
симально замінити повітря на інертний газ в ампулі та видали-  
ти кисень з розчину, тому що розчинність газу в рідині зміню-  
ється в широких межах залежно від газу, розчинника, тиску  
і температури. При цьому розчин або розчинник насичується  
інертним газом і проводять усі технологічні операції (фільтру-  
вання, продування ампули безпосередньо перед заповненням,  
наповнення паковання) у середовищі газу до герметичного за-  
купорювання тари. Як інертне середовище використовують  
вуглекислий газ, азот, дуже рідко — аргон.

Таким чином, стійкість розчинів нестійких речовин зале-  
жить від багатьох чинників, а їхня стабілізація може здійсню-  
ватися різними технологічними прийомами з дотриманням  
низки умов. Але одна з основних умов виробництва якісної  
стерильної продукції — створення і забезпечення системи га-  
рантування якості препаратів за рахунок виконання, у першу  
чергу, принципів і правил НВП, яка висуває вимоги не лише  
до ведення технологічного процесу, а й до системи підготовки  
лікарських і допоміжних речовин, повітряного середовища,

— 512 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

обладнання, персоналу, технологічного одягу тощо з метою  
звести до мінімуму ризик контамінації препаратів мікроорганіз-  
мами, частинками і пірогенними речовинами і таким чином  
підвищити стабільність лікарських засобів для парентерального  
застосування.

1. ФІЛЬТРАЦІЯ  
   ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ РОЗЧИНІВ

Джерела механічних забруднень парентеральних розчинів. За-  
бруднення стерильних препаратів може відбуватися на всіх ста-  
діях виробництва. Забруднення парентеральних ЛЗ поділяють  
на три типи: хімічні (розчинні), мікробні та механічні. Непри-  
пустимі хімічні домішки видаляють шляхом переведення їх  
в нерозчинний стан з подальшою адсорбцією на сорбентах  
(активоване вугілля, каолін тощо). Два останні типи забруд-  
нень тісно пов’язані між собою: однакові джерела їх походження;  
їх виявляє одночасно більшість сучасних приладів; аналогічні  
і методи боротьби з ними.

Джерела можливих забруднень мають широкий діапазон.  
Основними з них є: повітря виробничого приміщення, вихідна  
сировина і розчинник, технологічне устаткування, комуніка-  
ції, матеріали первинного паковання (ампули, флакони, проб-  
ки), фільтрувальні перегородки, обслуговуючий персонал. З цих  
джерел в парентеральний розчин можуть потрапити частинки  
металу, скла, гуми, пластмас, вугілля, волокна азбесту, целю-  
лози тощо. На всіх твердих частинках можуть бути адсорбовані  
мікроорганізми і пірогени.

Рівень тяжкості несприятливих наслідків потрапляння сто-  
ронніх частинок залежить від їх розміру, природи й кількості.  
Механічні включення, шо містяться в парентеральному розчи-  
ні, можуть призвести до утворення тромбів, гранулем, алергіч-  
них реакцій та інших патологічних явищ. Із зазначеного ви-  
пливає, шо введення в регламентні документи різних країн  
вимог, які обмежують кількість механічних частинок,— важ-  
лива умова, що забезпечує високу якість розчину парентераль-  
ного призначення.

Фармакопеї більшості країн світу визначають механічні вклю-  
чення в ін’єкційних і внутрішньовенних інфузійних розчинах  
як сторонні рухомі нерозчинні частинки, за винятком бульба-

— 513 —

*ГЛАВА 14*

шок газу, випадково присутні в розчинах і поділяють їх на ви-  
гіимі і невидимі неозброєним оком частинки.

Очищення парентеральних розчинів від механічних вклю-  
чень досягається найчастіше їх фільтруванням. Залежно від  
розміру твердих частинок, шо видаляються, розрізняють такі  
види фільтрування:

г грубе — для видалення твердих частинок розміром понад

50 мкм;

г тонке — для видалення твердих частинок і деяких мікроор-  
ганізмів розміром від 50 до 5 мкм;

* мікрофільтрування (стерилізаційне фільтрування) — для ви-  
  далення мікроорганізмів і інших частинок розміром від 5—

10 до 0,02 мкм;

* ультрафільтрування — для видалення пірогенів і мікрочас-  
  тинок розміром 0,1—0,001 мкм;
* гіперфільтрування (зворотний осмос)—для розділення ре-  
  човин на молекулярному рівні з молекулярною масою мен-  
  ше 500 і розмірами від 0,0001 до 0,001 мкм.

При виробництві парентеральних розчинів найчастіше ви-  
користовують грубе і тонке фільтрування як основне або попе-  
реднє, шо передує мікрофільтрації та ультрафільтрації.

Найважливіша частина будь-якого фільтра — фільтруваль-  
на перегородка, яка має затримувати тверді частинки, мати  
низький гідравлічний опір і хімічну стійкість. Вона не повинна  
змінювати властивості фільтрату, бути доступною і дешевою.  
Вимоги, шо висуваються до фільтрів для ін’єкційних та інфу-  
зійних розчинів, значно виші від уже перелічених: фільтруваль-  
ні матеріали повинні затримувати дуже дрібні частинки і мік-  
роорганізми; мати високу механічну міцність, щоб запобігати  
виділенню волокон і механічних включень; протидіяти гідрав-  
лічним ударам і не змінювати функціональні характеристики;  
не змінювати фізико-хімічний склад і властивості фільтрату;  
не взаємодіяти з лікарськими, допоміжними речовинами і роз-  
чинниками; конструкція фільтра і матеріали повинні макси-  
мально захищати розчин від контакту з повітрям; витримувати  
теплову стерилізацію. Вибір фільтрувальних перегородок та-  
кож зумовлюється фізико-хімічними властивостями фільтро-  
ваного розчину (в’язкістю, рН середовища і т. ін.), концентра-  
цією і дисперсністю твердої фази, вимогами до якості фільтра-  
ту, масштабами виробництва тощо.

— 514 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Фільтрувальні перегородки, шо використовують ДЛЯ ЦІЄЇ  
мети, можуть затримувати частинки як на поверхні, так і вгли-  
бині фільтрувального матеріалу. Залежно від механізму за-  
тримування частинок розрізняють фільтри глибинні і по-  
верхневі, або мембранні.

Глибинне фільтрування. При глибинному фільтруванні час-  
тинки затримуються на поверхні і здебільшого в товші капі-  
лярно-пористого фільтру. Уловлювання частинок відбувається  
за рахунок механічного гальмування й утримання в місці перети-  
ну волокон фільтрувальної перегородки; у результаті адсорбції на  
фільтрувальному матеріалі або на ділянці капіляра, що має вигин  
або неправильну форму; за рахунок, електрокінетичної взаємодії.  
Ефективність фільтра залежить від діаметра, товшини волокна  
і щілбності структури фільтрувальної перегородки. Цей спосіб  
фільтрування доцільно застосовувати для малоконцентрованих  
розчинів (з об’ємною часткою твердої фази менше 1 %, тому  
шо відбувається поступово закупорювання пор і зростає опір  
перегородки).

Глибинні фільтри виробляються з волокнистого і зернисто-  
го матеріалу, тканих, спресованих, спечених або іншим чином  
з’єднаних матеріалів, які утворюють пористу структуру.

Прикладами волокнистих матеріалів натурального походжен-  
ня можуть служити бавовняні і лляні тканини, целюлозне во-  
локно. Серед штучних волокон можна виділити: ацетатне, ак-  
рилове, фторовуглецеве, нейлон, капрон, лавсан тощо. Із зер-  
нистих матеріалів найбільше поширені діатоміт, перліт, вугілля  
активоване та інші речовини. Діатоміт одержують із кремне-  
земних панцирів водоростей — діатомей. Перліт —це скло-  
подібна гірська порода вулканічного походження, використо-  
вується в основному для виготовлення патронних фільтрів.  
Зернисті матеріали знайшли своє застосування для фільтру-  
вання важкофільтрованих рідин (біологічні рідини, розчин  
желатину для ін’єкцій тощо).

Глибинні фільтри за складом і структурою матеріалу можна  
порівняти з об’ємним лабіринтовим ситом, яке складається  
з надзвичайно дрібних комірок з якнайтоншими і нескінченно  
розгалуженими канальцями. Вони утворюють порожнисту струк-  
туру, яка займає приблизно 70—85 % загального об’єму фільт-  
ра, шо забезпечує високу здатність до затримання мікрочасти-  
нок. Фільтрувальна перегородка складається з кількох шарів

— 515 —

*ГЛАВА 14*

зі змінною пористістю: середній розмір пор зменшується від  
периферії до внутрішніх шарів. Така структура фільтрувально-  
го матеріалу дозволяє підхоплювати мікрочастинки по всій гли-  
бині перегородки: великі частинки затримуються в зовнішніх  
шарах, а дрібні — у більш глибинній ділянці фільтра.

Глибинні фільтри ефективно видаляють більшість части-  
нок і колоїдних забруднень (98—99,9 %), забезпечуючи високу  
швидкість протікання і стабільно високий робочий ресурс при  
тривалих процесах. Перевага глибинних фільтрів — їхня висо-  
ка грязеємність при високій швидкості фільтрації і відносно  
низькому тиску, при цьому захищаючи і продовжуючи термін  
служби мембранних фільтрів, які встановлюють за ними.

Мембранне фільтрування. Поверхневе фільтрування відбу-  
вається з утворенням осаду на поверхні перегородки. Осад утво-  
рює додатковий фільтрувальний шар і поступово збільшує за-  
гальний гідравлічний опір просуванню рідини. Роль перегородки  
у цьому випадку полягає в механічному затриманні частинок.  
До цієї групи належать мембранні (бар’єрні) фільтри. Розрізня-  
ють ізотропні, або симетричні мембрани (мають пори однако-  
вого розміру на поверхні, у глибині і на зворотному боці) і анізо-  
тропні, або асиметричні (зазвичай мають пори, що збільшують-  
ся в розмірах від поверхні до зворотної сторони мембрани).

При мембранному, або ситовому фільтруванні всі частин-  
ки, шо мають розмір більший, ніж розмір пор фільтра, затри-  
муються на поверхні. Мембранні фільтри виготовляють з по-  
лімерних матеріалів у вигляді полімерної плівки-матриці,  
пронизаної наскрізь порами по всій товщині матеріалу. Вони  
не повинні містити волокон і зв’язаних частинок. Мембранні  
фільтри виготовляють із целюлози, ацетату і нітрату целюлози,  
поліаміду, полі(естер)сульфону і політетрафторетилену та ін-  
ших матеріалів. Широкий вибір мембранних фільтрів дозво-  
ляє одержувати освітлені і стерильні рідини та гази — від ней-  
тральних водних розчинів, неводних розчинників до агресив-  
них рідин.

Для ситового фільтрування використовують мембрани сітча-  
стого типу, які називають ядерними, або капілярно-пористими.  
Такі мембрани виготовляють із міцних полімерних матеріалів  
(полікарбонат, лавсан та інших речовин), які піддають бомбар-  
дуванню в ядерному реакторі. Товщина таких фільтрувальних  
перегородок складає 5— Юмкм. Нині у фармацевтичній про-

— 516 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

мисловості за кордоном використовують мембрани сітчастого  
типу фірм “Мисіероге” і «Джелман» та інших виробників.

Ситовий ефект мембранних фільтрів пояснює швидке їх  
засмічування по відношенню до глибинних. Тому для фільт-  
рування парентеральних розчинів найбільш перспективне по-  
єднання обох типів фільтрувальних перегородок або викорис-  
тання каскадної системи фільтрації, коли фільтрувальний роз-  
чин послідовно проходить крізь кілька мембранних фільтрів  
з розмірами пор, які зменшуються в прогресії. Причому мем-  
бранні перегородки мають застосовуватися в заключній стадії  
очищення переважно для звільнення від дрібних частинок  
і мікроорганізмів. • 4

Глибинні і мембранні перегородки конструктивно оформ-  
ляють'у фільтрувальні елементи фільтра у вигляді патронів (кар-  
триджів), капсул, модулів, круглих або прямокутних пластин  
(касет).

1. Стерилізаційна фільтрація

Для видалення з розчинів і газів мікроорганізмів, а також  
мікрочастинок розміром від 5—10 мкм і менше в промислово-  
му виробництві парентеральних розчинів використовують сте-  
рилізаційну фільтрацію.

Під стерилізаційною фільтрацією розуміють звільнення роз-  
чинів термолабільних речовин від мікроорганізмів, їхніх спор,  
продуктів життєдіяльності (пірогенів і ендотоксинів) за допо-  
могою глибинних і мембранних фільтрувальних перегородок.

Завдяки механічно міцній, однорідній і стабільній структу-  
рі отворів мембранні перегородки найчастіше використовують  
як стерилізаційні фільтри. Мікропористі мембрани застосову-  
ють для очищення розчинів, що містять не більше 0,1 % твер-  
дих частинок. Товщина таких мембран — 50—120 мкм, діаметр  
пор —0,002—1 мкм. Для видалення пірогенних речовин і мік-  
рочастинок розміром 0,1—0,001 мкм використовують ультра-  
фільтрування через мікропористі перегородки.

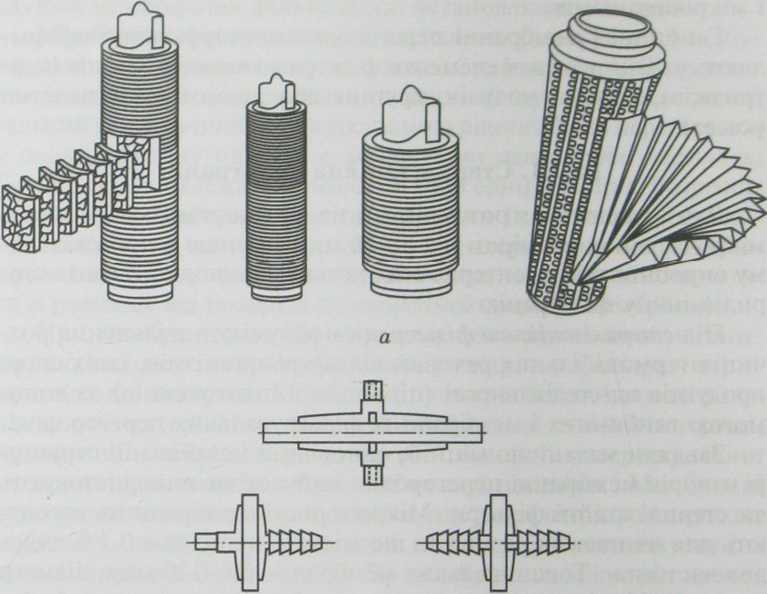
Основна функція мікропористих перегородок, застосовува-  
них у цих випадках, складається з адсорбції мікроорганізмів на  
великій поверхні, утвореній стінками пор фільтра. Адсорбцій-  
на здатність фільтрів може залежати від виду мікроорганізмів,  
їх концентрації в розчині та умов фільтрування. Загально прий-  
нято, що розмір отворів не більше 0,20—0,22 мкм умовно

517 —

*ГЛАВА 14*

забезпечує стерильність розчину. Стерилізаційній фільтрації  
обов’язково передує попереднє очищення розчину за допомо-  
гою глибинних або мембранних фільтрів із відносно великим  
діаметром пор (близько 0,45 мкм). Передфільтри затримують  
механічні мікрочастинки і деякі «великі» мікроорганізми.

За конструкцією фільтрувального елемента розрізняють дис-  
кові та патронні фільтри (рис. 14.7), які встановлюють у фільт-  
роутримувачі. Багато фірм також використовують фільтрувальні  
системи у вигляді касет, модулів, капсул, які випускають по-  
пулярні у світі компанії і фірми: “Millipore” (США), “Sartorius”  
(Німеччина), “Nuclepore” і “Dominick Hunter” (Англія) та ін.



б

Риє. 14. 7. Конструкції мікропористих фільтрувальних перегородок:

а — патронні елементи навитої і гофрованої конструкції різного діаметра і довжи-  
ни; б — дискові фільтри

Фільтрувальні елементи, які використовують для стериліза-  
ційної фільтрації, розрізняють за матеріалом, способом отри-  
мання пористої перегородки та її геометричною формою, струк-  
турними особливостями пористого мембранного шару тощо.

— 518 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

За способом одержання мембрани класифікують на  
ядерні (з макромономерних плівок), плівкові (з розчинів і роз-  
плавів полімерів), порошкові і волокнисті.

Залежно від в и к о р и с та н о го матеріалу мембранні  
фільтри поділяються на такі види:

1. мембранні фільтри з природних полімерів;
2. мембранні фільтри із синтетичних полімерів;
3. волокнисті мембранні фільтри;
4. плівкові мембрани глибинного типу з глобулярно-комір-  
   коподібними або глобулярно-фібрилярними порами (зараз най-  
   більш розповсюджені);
5. композитні керамічні мембрани (віднедавна їх розроб-  
   лено велику кількість);
6. 'металеві мембранні фільтри.

З новітніх досягнень слід зазначити фільтри серії «Вайро-  
солв» фірми “Millipore”, які є унікальними наноселективними  
мембранами, виконаними у вигляді модулів (для фільтрування  
в тангенціальному потоці) і капсул (для фільтрування в нор-  
мальному потоці). Вони дозволяють знижувати концентрацію  
вірусів розміром від 15 нм на 4—6 порядків, а більш великих  
ретровірусів — на 8 порядків.

Відповідно до вимог GMP при використанні фільтраційних  
систем у технологічних процесах необхідна перевірка фільтрів,  
у процесі якої підтверджується надійність фільтрувального устат-  
кування і мембран. При використанні систем для стериліза-  
ційної фільтрації тестування на цілісність має проводитися до  
і після процесу фільтрації. Тестування грунтується на фізичних  
явищах, пов’язаних з процесом мембранної фільтрації, і під-  
розділяється: на тест на дифузію і тест на точку бульбашки  
(для гідрофільних фільтрів); тест на тиск (для гідрофільних  
і гідрофобних фільтрів), водно-інтрузійний тест (для гідрофоб-  
них фільтрів), комбінований тест (тести на дифузію і на точку  
бульбашки), які наведені в ДФУ.

Для спрощення перевірки мембранних фільтрів на ціліс-  
ність розроблені і застосовуються автоматичні, валідовані і ка-  
лібровані тестери систем з мембранними фільтрами, які за-  
безпечують об’єктивний результат, що виводиться на дисплей  
і у вигляді надрукованого протоколу. Прилади для тестуван-  
ня цілісності фільтрів виготовляють відомі фірми і компанії:  
“Sartocheck” фірми “Sartorius Stedim Biotech” (Німеччина),

— 519 —

*ГЛАВА 14*

“Microcheck” фірми "CUNO ЗМ” (Франція, США), модель ІТ-4  
фірми “МіІІіроге” (США), тестер “Membra-Check ІТ-ОІ” ком-  
панії “Donaldson Ultrafilter” та ін.

Чистота парентерального розчину під час фільтрування може  
контролюватися за допомогою спеціальних оптико-електронних  
лічильників частинок проточного або періодичного типу. Для  
контролю невидимих частинок механічних включень викори-  
стовують прилади, дія яких грунтується на принципі світло-  
блокування і які дозволяють автоматично вимірювати кількість  
і розмір частинок. Для визначення видимих частинок застосо-  
вується обладнання візуальної оцінки, яке складається з чор-  
ного та білого матового екранів і плафона світильника. Для  
встановлення природи частинок та їхніх характеристик засто-  
совують метод мікроскопії, який може вказати на можливе  
джерело забруднення. Допускаються також інші валідовані  
методи визначення механічних частинок у розчинах для парен-  
терального застосування, зазначені у відповідних НД.

Після отримання задовільних результатів чистоти розчину  
за всіма показниками він передається на стадію наповнення  
первинного паковання.

1. НАПОВНЕННЯ І ГЕРМЕТИЗАЦІЯ  
   ПЕРВИННОГО ПАКОВАННЯ

Стадія складається з таких операцій: наповнення первин-  
них контейнерів розчином, запаювання ампул або герметиза-  
ція інших контейнерів і перевірка їх якості.

1. Наповнення контейнерів розчином

Операція наповнення проводиться в приміщеннях і зонах  
класів чистоти А/В або не нижче С з дотриманням усіх правил  
асептики. Фактичний об’єм наповнення контейнерів повинен  
бути більшим від номінального, щоб забезпечити потрібну дозу  
(тобто об’єм, що витягається) при наповненні шприца. ДФУ  
встановлює норми наповнення контейнерів.

Донедавна в технологічному процесі ампулювання засто-  
совувати два способи наповнення ампул: шприцевий і вакуум-  
ний. З 2011 року вакуумний метод не рекомендований у виро-  
бництві парентеральної продукції.

— 520 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Шприцевий спосіб наповнення ампул набув широкого роз-  
повсюдження і здійснюється за допомогою установок зі спеці-  
альними дозаторами (поршневими, мембранними і т. ін.). Ме-  
тод має більш складне апаратурне оформлення, ніж вакуум-  
ний, і більш жорсткі вимоги до розмірів і форми капілярів ампул,  
але завдяки низці переваг він найкращий для застосування  
в технології ампулювання. Особливо ці переваги виявляються  
при проведенні операцій наповнення і запаювання в одному  
автоматі.

До суттєвих переваг шприцевого способу наповнення слід  
віднести спроможність точного дозування розчину (1—2%)  
і незначний проміжок часу між наповненням і запаюванням  
(5—10 с), який дозволяє ефективно використовувати заповнен-  
ня вільного об’єму ампули інертним газом, шо значно подовжує  
термін придатності препарату. При наповненні в ампулу вво-  
диться лише необхідна кількість розчину, при цьому капіляр  
ампули не змочується розчином, залишається чистим, завдяки  
чому поліпшуються умови запаювання ампул, особливо це важ-  
ливо для густих і в’язких розчинів.

При технології ампулювання в струмені інертних газів ам-  
пула, яка підлягає наповненню, попередньо заповнюється га-  
зом, витісняючи повітря, потім подається розчин за допомо-  
гою поршневого дозатора, і знову — струмінь інертного газу,  
після чого ампула негайно надходить на стадію запаювання  
(рис. 14.8). Розчин при наповненні практично не контактує  
з навколишнім середовищем приміщення, що приводить до  
підвищення стабільності багатьох ін’єкційних розчинів.

Нині створено низку конструкцій дозувальних елементів,  
які працюють без рухомих частин, що дозволяє повністю уник-  
нути забруднення розчину в процесі дозування. Деякі зару-  
біжні фірми використовують для цієї мети перистальтичні  
насоси, різні дозатори мембранного типу. Уведення дози  
в ампулу під тиском дозволяє застосовувати при наповненні  
додаткове фільтрування розчину безпосередньо в момент на-  
повнення, ідо дає можливість гарантувати чистоту, а при фільт-  
руванні за допомогою ультрафільтра — і стерильність розчину  
в ампулі.

Після наповнення контейнерів контролюють фактичний (що  
витягується) об’єм розчину. У посудинах місткістю до 50 мл  
наповнення перевіряють каліброваним шприцом, у контейне-

— 521 —

*ГЛАВА 14*

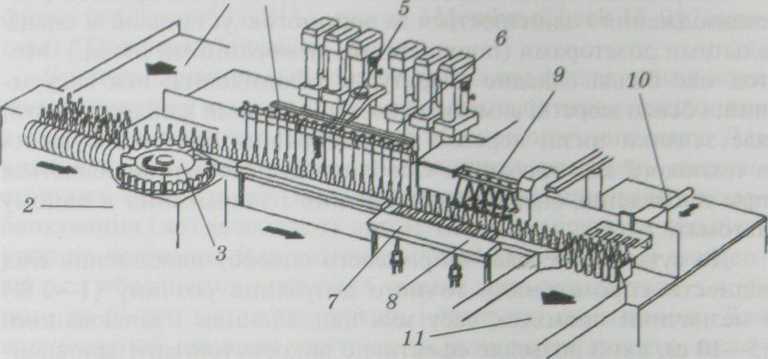


Рис. 14.8. Схема роботи машини наповнення і запаювання ампул ліній-  
ної конструкції:

/ — завантаження ампул; 2— роз’єднувальний шнек; 3 — сегментоване передаваль-  
не колесо; 4— зона попередньої обробки інертним газом; 5—зона наповнення;  
б—зона додаткової обробки інертним газом; 7—зона попереднього нагрівання  
капілярів; 8— зона запаювання; 9— знімальні щипці; 10— поперечна подача;  
//— накопичувач (розвантажувальний магазин)

рах місткістю 50 мл і більше — каліброваним циліндром при  
температурі розчину 20±2 °С. Об’єм розчину, набраного з ам-  
пули шприцом, після витіснення з нього повітря і заповнення  
голки або після виливання в циліндр має бути не меншим за  
номінальний об’єм.

1. Обладнання для герметизації контейнерів

Герметизація контейнерів — найбільш відповідальна опера-  
ція в технологічному процесі, оскільки неякісне закупорюван-  
ня флаконів або тривале в часі запаювання ампул призведе до  
браку продукції, і вся праця, витрачена на попередніх операці-  
ях, буде зведена нанівець.

Нині застосовують два способи запаювання ампул з вико-  
ристанням газових пальників:

+ відтягуванням капілярів, коли відпаюють із відтягуван-  
ням частину капіляра і в процесі відпаювання запаюють ам-  
пулу;

+ оплавленням кінчиків капілярів, коли в ампули, яка безпе-  
рервно обертається, нагрівають кінчик капіляра, і скло, роз-  
м’якшуючись, само заплавляє отвір капіляра.

— 522 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Для рівномірного розігрівання капіляра ампулу обертають  
при запаюванні. Вибір способу запаювання визначається діа-  
метром капіляра. При використанні шприцевої технології на-  
повнення, коли застосовують ампули з широким капіляром або  
розтрубом, застосовують спосіб відтягування частини капіляра  
ампули. При цьому спочатку розігрівають капіляр безперервно  
обертової ампули, а потім підхоплюють спеціальними щипця-  
ми частину капіляра і, відтягуючи, відпаюють та відкидають

у відходи (рис. 14.9). Водно-  
час відводять полум’я паль-  
ника дещо вбік для пере-  
палення скляної нитки, шо  
утворюється в місці відпаю-  
вання, і для оплавлення за-  
паяної частини. Процес за-  
паювання ведеться переваж-  
но за жорстким часовим  
циклом. У цьому випадку  
особливо важливого значен-  
ня набуває маса скла, що  
вводиться в полум’я і на яку  
налаштовується пальник за-  
паювального вузла. Якщо  
в полум’я пальника буде вве-  
дена ампула з масою капі-  
ляра, більшою за масу, на  
яку налаштований пальник,  
то за відведений на цикло-  
грамі проміжок часу скло  
не встигне достатньо розігрі-  
тися і щипці при відтягуван-  
ні зісковзнуть із капіляра,  
тобто така ампула не запая-

ється. Якщо в зону пальника буде введена ампула з меншою  
масою капіляра, то ампула розігріється за менший проміжок  
часу і перегріється. Відпаювана частина відхилиться від осі  
ампули, шипці не підхоплять капіляр, і запаювання не буде  
виконане якісно. Для якісного запаювання ампули спеціально  
сортують при виготовленні за діаметром капіляра на групи,  
і налаштовування операції запаювання виконують залежно від

— 523 —

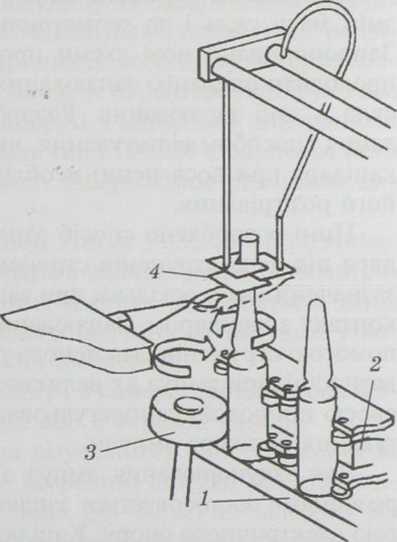


Рис. 14.9. Схема роботи запаювально-  
го вузла ампул методом відтягування  
капілярів:

1 — ампулонаправляюча планка; 2 — цент-  
рувальна рейка; 3 — притискний ролик; 4 —  
знімальні шипці

*ГЛАВА 14*

використаної у виробництві групи ампул. У добре організо-  
ваному виробництві брак при використанні цього способу не

перевищує І %.

Запаювання з відтягуванням забезпечує привабливий зов-  
нішній вигляд ампули і високу якість завдяки однаковій тов-  
щині стінки запаяної частини і стінки капіляра ампули. Остан-  
німи роками розробляються й інші способи запаювання, які  
забезпечують високу якість і продуктивність.

Дослідники шукають спосіб, який був би нечутливий до  
змін маси скла і до геометричних розмірів та форми ампул.  
Запропоновано нові схеми процесу запаювання, наприклад,  
проводити операцію запаювання з вимірюванням температури  
скла в зоні запаювання. Розроблена конструкція для запаю-  
вання способом відтягування, яка автоматично виконує відрив  
капіляра при досягненні необхідної пластичності скла в місці  
його розігрівання.

Нині розроблено спосіб запаювання з відтягуванням капі-  
ляра під дією струменів стисненого повітря. Він позбавлений  
зазначених вад, оскільки при запаюванні відсутній механічний  
контакт з капіляром. Запаювання методом відтягування за до-  
помогою струменів стисненого повітря дозволяє якісно запаю-  
вати капіляри ампул як великого, так і малого діаметра, має за  
своєю природою саморегульований процес нагрівання і відтя-  
гування капіляра ампули.

Для закупорювання ампул з вогне- і вибухонебезпечними  
розчинами застосовується запаювання нагріванням за допомо-  
гою електричного опору. Капіляр ампули вводять знизу в елек-  
тричний ніхромовий нагрівник, скло розм’якшується, а капіляр  
відтягується і оплавляється. Перспективним методом гермети-  
зації скляних ампул у сучасних автоматичних лініях ампулю-  
вання є лазерне запаювання.

У тих випадках, коли не можна запаювати термічним спо-  
собом, ампули закупорюються пластмасою, наприклад поліві-  
нілбутиролом.

Для герметизації контейнерів із полімерних матеріалів  
(ампул, шприц-ампул та інших виробів) застосовується тер-  
мічний спосіб.

Контроль герметизації (закупорювання або запаювання)  
проходять усі 100 % контейнерів, для визначення герметично-  
сті яких широко використовують три методи.

— 524 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Суть першого методу полягає в тому, шо касети з ампулами  
(флаконами тощо) помішають у вакуум-камеру капілярами вниз.  
У камері створюють розрідження, при цьому з негерметичних  
посудин розчин виливається. Такі контейнери відбраковують.  
За кордоном метод відомий під назвою «краш-тест».

Герметичність ампул можна перевірити також за допомо-  
гою забарвленого розчину метиленового синього (0,0005 %).  
Якщо ін’єкційний розчин піддають тепловій стерилізації, то  
гарячі ампули поміщають у посудину із забарвленим розчи-  
ном. При різкому охолодженні в ампулах створюється розрі-  
дження, і забарвлена рідина проникає всередину негерметич-  
них ампул, які відбраковують. Якщо ж парентеральний розчин  
не піддають тепловій дії, то в апараті з ампулами, зануреними  
в забарвлений розчин, створюють тиск 100±20 кПа, потім його  
знімають. Ампули чи флакони із забарвленим розчином ви-  
браковують.

Для визначення герметичності ампул з олійними розчина-  
ми використовують воду або водний розчин мила. При потра-  
плянні такого розчину всередину ампули відбувається зміна  
прозорості і забарвлення олійного розчину за рахунок утво-  
рення емульсії і продуктів реакції омилення.

Обидва метода можна проводити в камері стерилізатора від-  
разу після термічної стерилізації або в окремій камері.

Третій метод грунтується на візуальному спостереженні за  
світінням газового середовища всередині ампули під дією ви-  
сокочастотного електричного поля 20—50 мГц. Залежно від  
значення залишкового тиску всередині ампули спостерігається  
різне забарвлення світіння. Визначення проводять при 20 °С  
і діапазоні вимірювання від 10 до 100 кПа. За цим принципом  
працює високовольтний детектор герметичності ампул фірми  
“Rommelog ag” (Швейцарія).

Досягненням новітніх прогресивних технологій на етапі  
контролю ампул на герметичність є розробка фірмою “Bausch +  
+ Strobel” (Німеччина) нового автомата, яким комплектується  
потокова лінія ампулювання. Автомат має горизонтальний кон-  
веєр, виготовлений з непровідного електричний струм мате-  
ріалу (тефлону). Над конвеєром розміщений генератор висо-  
кої напруги, який має чотири розрядні електроди у вигляді  
загострених стрижнів, розташованих над краєм конвеєра.  
З тильного боку конвеєра знаходиться контактний майданчик

— 525 —

*ГЛАВА 14*

у вигляді пластини з регульованим положенням, призначений  
для відведення струму. Ампула, рухаючись у комірці конвеєра  
між розрядними електродами і відвідною пластиною, спричи-  
няє проходження розряду певної сили струму по своїй поверх-  
ні. Якщо ампула має капілярні тріщини, проколи, мікроскопіч-  
ні отвори на шийці ампули або занадто тонкі стінки, відбува-  
ється пробивання розряду через ампулу, а не по її поверхні. Це  
породжує зростання сили струму розряду в десятки разів, тому  
що електропровідність розчину набагато більша, ніж повітря  
або ампульного скла. Автоматика реєструє різкий стрибок сили  
струму і автоматично відбраковує ампулу. Контроль якості ро-  
боти здійснюється за допомогою комплекту еталонних ампул  
для тесту. Використання цього автомата дозволяє повністю  
автоматизувати операцію перевірки на герметичність, скоро-  
тити час цієї операції за рахунок реалізації потокового прин-  
ципу перевірки.

1. Комплексні автоматичні лінії у виробництві  
   парентеральних лікарських засобів

Загатьновідомо, що використання потокових автоматичних  
ліній дозволяє практично повністю виключити контакт персо-  
налу з продукцією, що виготовляється, знизити ризик мікроб-  
ної контамінації і отримувати якісніший продукт. У виробни-  
цтві парентеральних препаратів найдоцільніше використову-  
вати автоматичні лінії, які в одному комплексі устаткування  
суміщають кілька технологічних стадій, що визначають якість  
одержуваного продукту.

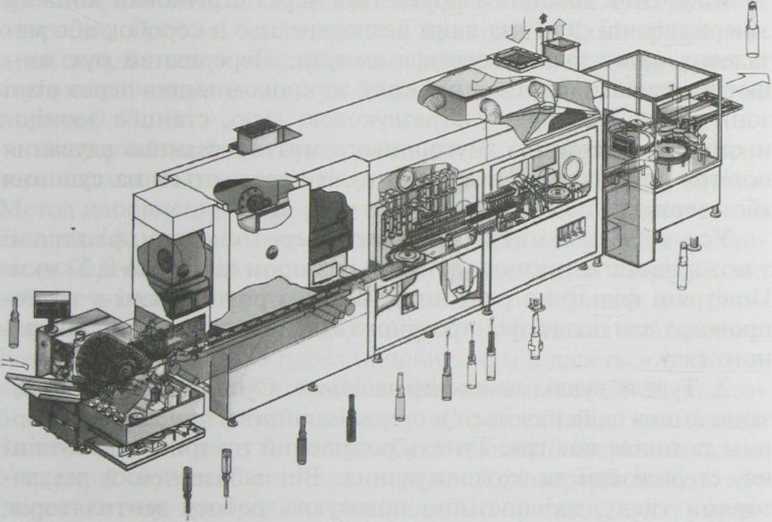
Для виробництва парентеральних розчинів застосовуються,  
як правило, зарубіжні лінії, які більш продуктивні та економіч-  
ні, використовують сучасні методи підготовки ампул для напов-  
нення, забезпечують локальні зони з високим класом чистоти  
і мінімальний ризик мікробної та інших видів контамінації. Вони  
повністю відповідають вимогам світових стандартів і НВП.

Автоматичні лінії ампулювання

Комплексна автоматична лінія ампулювання — це повніс-  
тю замкнутий контур, який можна очищати і стерилізувати,  
починаючи від резервуара з продуктом і закінчуючи гермети-  
зацією ампул, без демонтажу окремих частин. У лінію вбудова-  
ні системи стерилізаційної фільтрації повітря, стерилізаційної

— 526 —

Лікарські засоби для парентерального застосування



фільтрації розчину безпосередньо перед наповненням, рецир-  
куляції води, а всі підготовчі і виробничі процеси мають висо-  
кий рівень автоматизації. Продуктивність лінії складає від 10  
до ЗО тисяч ампул за годину. Загальний вигляд автоматичної  
лінії ампулювання наведено на рис. 14.10.

Рис. 14.10. Загальний вигляд автоматичної лінії ампулювання розчинів для  
ін’єкцій із застосуванням ізолюючих технологій

Такі автоматизовані лінії здебільшого складаються з таких  
функціональних вузлів.

1. Машина мийна для зовнішнього і внутрішнього миття ам-  
   пул. Робота машини складається із циклів душування ампул,  
   обробки ультразвуком, шприцевого миття і обдування ампул  
   повітрям. До складу мийної машини входять: насос рециркуля-  
   ційної води; фільтр для фільтрування рециркуляційної води,  
   повітряний фільтр; контрольно-вимірювальні прилади і пульт  
   управління.

Основні відмінності автомата для шприцевого миття від віт-  
чизняних напівавтоматів: повна автоматизація ведення про-  
цесу внутрішнього і зовнішнього миття ампул; застосування  
ультразвуку; система аварійного захисту (аварійні клапани, ка-  
нал розвантаження тиску, звукова сигналізація). Особливу увагу

— 527

*ГЛАВА 14*

приділено відокремленню в машині механічних вузлів (двигу-  
на редуктора, важелів) від частин, які контактують з розчина-  
ми (насосів рециркуляції води очищеної, фільтрів води, повіт-  
ряних фільтрів, клапанів тошо), для повної відповідності з нор-  
мами вМР.

Живлення машини відбувається через стрічковий конвеєр  
з нержавіючої сталі, на який безпосередньо з коробок або ме-  
талевих касет завантажуються ампули. Переривний рух лан-  
цюгів визначає пересування крок за кроком ампул через різні  
зони-станції: ванну з ультразвуковою дією, станцію зовніш-  
нього миття, станцію внутрішнього миття і станцію вдування  
повітря до накопичувана, де ампули передаються на сушіння  
або стерилізацію.

Уся вода для миття проходить через систему фільтрації  
з можливістю затримки частинок розміром від 1,0 до 0,22 мкм.  
Повітряні фільтри з рейтингом 0,2 мкм розташовані в трубо-  
проводах для подачі фільтрованого стисненого повітря та інерт-  
ного газу.

2. Тунель сушильно-стерилізаційний. Сушіння і депірогені-  
зація ампул здійснюються в стерилізаційному тунелі з ламінар-  
ним потоком повітря. Тунель розділений на три зони: сушін-  
ня, стерилізації та охолоджування. Він забезпечений регуля-  
торами тиску, які постійно показують роботу вентиляторів;  
термометрами опору, що показують температуру сушіння (180—  
220 °С) або стерилізації (220—280 °С), температуру повітря на  
виході (20—23 °С); диференціальним датчиком тиску, який  
визначає швидкість повітря у зоні стерилізації; автоматичним  
регулятором вимірювання швидкості руху стрічки для визна-  
чення часу перебування ампул у зоні стерилізації; пристроєм,  
що реєструє зміну температури і швидкості повітря, швидкості  
руху стрічки. До комплекту входять повітряний фільтр, конт-  
рольно-вимірювальні прилади, пульт управління.

Операції миття і сушіння або стерилізації ампул здійсню-  
ється паралельно. Управління роботою мийної машини і стери-  
лізаційним тунелем автоматичне, здійснюється із пульта управ-  
ління. Висушені ампули надходять до накопичувана, який є  
з’єднувальною ланкою між стерилізаційним тунелем і маши-  
ною для наповнення та запаювання. Накопичувач забезпечує  
подачу висушених ампул перевертанням у вертикальному на-  
прямі і спрямовує їх до машини шприцевого наповнення.

— 528 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

1. Машина для шприцевого наповнення і герметизації ампул.

Має внутрішню локальну зону класу А з навколишнім середо-  
вищем класу В/С відповідно до вимог вМР. Це забезпечується  
безперервним потоком повітря за рахунок використання ламі-  
нарного модуля з вертикальним ламінарним потоком повітря,  
шо створює зону підвищеного тиску як у зоні виконуваних  
операцій, так і на транспортних пристроях. Ламінарний мо-  
дуль складається з передфільтра, фільтра тонкого очищення зі  
ступенем очищення повітря 99,995 % (або вище) і швидкістю  
потоку 0,40 м/с.

Зі стерилізаційного тунелю ампули за допомогою транспор-  
тера надходять на станцію наповнення і запаювання ампул.  
Метод наповнення — шприцевий, запаювання — за допомогою  
газових пальників відтягуванням капілярів ампул. Продуктив-  
ність машини залежить від кількості дозувальних шприців, які  
забезпечують високу точність дозування (±0,01 для доз біль-  
ших за 1 мл). Усі дозувальні шприци рухаються синхронно.  
Розчин безпосередньо перед наповненням піддається додатко-  
вій стерилізаційній фільтрації з ефективністю 99,99 %, яка за-  
безпечує високий ступінь захисту7 від мікробної контамінації.  
За необхідності ампули можуть бути насичені інертним газом.  
У машину вбудовані системи стерильної фільтрації повітря або  
інертного газу, контрольно-вимірювальні прилади, пульт управ-  
ління.

Запаювання ампул відбувається у два етапи: попереднє ро-  
зігрівання стебел, а потім запаювання капілярів із використан-  
ням природного газу та кисню. Для рівномірного розігрівання  
і відтягування капілярів ампули постійно обертаються.

Машина забезпечена автоматичним регулятором швидко-  
сті руху стрічки з можливістю його блокування. Коли швид-  
кість стрічки транспортера зменшується, що відповідає збіль-  
шенню маси ампул на сполучному транспортері, за допомогою  
потенціометра подається сигнал до мікропристрою обробки,  
який після цього зменшує швидкість стрічки стерилізаційного  
тунелю і потім мийної машини. Вихідний накопичувач — за-  
ключна ланка автоматичної лінії. Він призначений для зніман-  
ня запаяних ампул з розчином з вузла запаювання ампул або  
для передачі їх на інспекційні автомати для визначення об'єму  
наповнення, герметичності ампул або контролю на механічні  
включення.

— 529 —

*ГЛАВА 14*

Нині широке розповсюдження мають автоматичні лінії ам-  
пулювання фірм “Strunk”, “MACOFAR”, “ROTA“, “Robert Bosch  
GmbH“, “Bausch + Strobel“, “Marchesini Group S.p.A“ (Німеч-  
чина), «LAGERDE» (Франція), “Zanasi”, “IMA”, «Marzocchi  
Milano» (Італія), “Luxun International Group” (Китай) та ін.  
Переваги комплексних автоматичних ліній:

* поєднання зовнішнього і внутрішнього (шприцевого і ульт-  
  развукового) миття, наявність системи рециркуляції води  
  (шо значно економить споживання води очишеної);
* для висушування, стерилізації і депірогенізаиії ампул вико-  
  ристовують тунель із ламінарним потоком гарячого і охоло-  
  джувального стерильного повітря;
* наповнення ампул здійснюється шприцевим методом за до-  
  помогою поршневих дозаторів і з високою точністю дозу-  
  вання. Проміжок часу між операціями наповнення і запаю-  
  вання складає 5—10 с;
* наповнення ампул відбувається в локальній зоні класу чис-  
  тоти А, шо гарантує мінімальний ризик контамінації роз-  
  чину;
* передбачена можливість ампулювання в струмені інертних

газів;

* продуктивність ліній складає від 15 до ЗО тисяч ампул за  
  годину;
* можливість комплектації машинами для автоматизованого  
  визначення механічних включень, об’єму наповнення, гер-  
  метичності ампул, нанесення кодувальних кілець, етикету-  
  вальною машиною тощо.

Для наповнення і герметизації карпул і шприців у світовій  
практиці використовують лінії, подібні до автоматичної лінії  
“Inova VFVM 3000” фірми “Inova Pharma Systems GmbH” (Ні-  
меччина) продуктивністю до 7200 ампул за годину, а також фірм  
«Martin Sontag GmbH», «Bosch GmbH» (Німеччина).

Автоматичні лінії

наповнення і герметизації флаконів

Автоматичні лінії для виробництва ПЛЗ у скляних флаконах  
або пляшках переважно складаються з тих же основних функці-  
ональних вузлів, що і лінії ампулювання. Опис устаткування для  
підготовки флаконів і пляшок наведено в підрозділі 14.4.2.

— 530 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Особливість ліній для виробництва парентеральних препара-  
тів у флаконах або пляшках — автоматичні машини дозування  
роторної або лінійної конструкції з вузлом закупорювання гумо-  
вими пробками. Для дозування розчинів, суспензій або стериль-  
них порошків у флакони місткістю до 10 мл використовують  
автомати мікродозування відомих фірм “ROTA”, “Robert Bosch  
GmbH”, “Bausch + Strobel” (Німеччина), “EISAI” (Японія) та ін.

Наступним функціональним вузлом автоматичних ліній є  
автомат для фіксації металевих ковпачків, де здійснюється за-  
катування алюмінієвого ковпачка на горловині флакона або  
пляшки. Якщо препарат не піддається фінішній стерилізації,  
то лінія може комплектуватися інспекційними автоматами для  
контролю механічних включень і герметичності (наприклад,  
моделі ATM18D і ATM18S фірми “Brevetti”, “LIBRA”, “CMP”  
(Італія), API 1000 фірми «Bausch + Strobel» (Німеччина)), мар-  
кувальними і пакувальними машинами.

Указаним автоматичним лініям властиві ті ж переваги, що  
і лініям ампулювання. Використання їх дозволяє підвищити  
якість підготовки флаконів і пляшок, проводити додаткову сте-  
рильну фільтрацію розчину перед наповненням, забезпечити  
високу точність дозування інфузійного розчину, виключити  
мікробну контамінацію (за рахунок використання ламінару

і локальної зони класу чисто-  
ти А), що дасть змогу отриму-  
вати високоякісну конкуренто-  
спроможну продукцію.

Устаткування для  
наповнення і герметизації  
полімерних контейнерів

Гнучкі (м’які) контейнери  
(рис. 14.11) являють собою по-  
лімерні пакети місткістю від  
100 до 1000 мл, термозварені по  
периметру. Таке паковання має  
низку переваг перед традицій-  
но використовуваною скляною  
тарою. Полімерні контейне-  
ри — екологічно чисті, матері-  
ал (полівінілхлорид, поліпропі-



— 531 —

*ГЛАВА 14*

лен) пакования — інертний для багатьох складів розчинів. Маса  
одного контейнера (місткістю 500 мл) — всього 26 г, тобто він  
приблизно в 10 разів легший за скляну пляшку. Іншими пере-  
вагами паковання з полімерного матеріалу є зручність транс-  
портування і складування, можливість використання в надзви-  
чайних ситуаціях. Вторинне вакуумне паковання полімерних  
контейнерів забезпечує стерильність поверхні внутрішнього  
контейнера до початку його використання. Наявність внутріш-  
нього контейнера повністю виключає можливість контакту  
розчину з навколишнім середовищем під час інфузії.

Одна з найважливіших переваг інфузійних розчинів, шо  
випускаються в полімерних контейнерах,— гарантія автентич-  
ності лікарського засобу. Автоматично нанесене під час вироб-  
ництва марковання, яке не можна змити, містить інформацію  
про препарат, дані про контроль і виробника. Препарати в та-  
кому пакованні практично неможливо фальсифікувати через  
специфіку технологічного процесу виробництва.

На підприємства гнучкі контейнери надходять стерильни-  
ми в спеціальних пакованиях і не потребують проведення під-  
готовчих операцій, шо здешевлює собівартість одержуваної  
продукції.

Технологічний процес з наповнення і закупорювання полі-  
мерного паковання для інфузійних розчинів здійснюється на  
автоматах, які випускаються в складі виробничих ліній (на-  
приклад, модель Atlantic фірми “LEGRAND” (Франція) про-  
дуктивністю 500 доз за годину). Цей автомат призначений для  
наповнення розчином, закупорювання пробками з макролону  
і алюмінієвими ковпачками полімерних контейнерів з поперед-  
ньо нанесеним маркованням. Після наповнення та гермети-  
зації гнучкі пакети в разі потреби можуть піддаватися газовій  
або тепловій стерилізації при температурі 120 °С, під тиском  
0,2 МПа протягом 30 хв. В установці стерилізації здійснюють  
контроль герметичності контейнерів. Якщо фінішна стериліза-  
ція виключена, то автомат може комплектуватися автоматич-  
ним пристроєм для контролю на механічні включення, крапле-  
струменевим маркіратором (для нанесення номера серії і тер-  
міну придатності) і пакувальними автоматами для нанесення  
вторинного герметичного паковання — багатошарової плівки  
поліетилен-поліамідної, яка гарантує стерильність внутрішнього  
контейнера.

— 532 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Нині виробниками гнучких пакетів і препаратів у полімер-  
них контейнерах є фірми “LEGRAND”, “LAGERDE” (Фран-  
ція), “Medical Grade System MGS” (Італія), “Kobusch — Senge-  
wald”, “PLUMAT” (Німеччина), “Luxun International Group” (Ки-  
тай) та багато інших.

Фармацевтичне підприємство ЗАТ «РЕСТЕР» (м. Іжевськ,  
РФ) спеціалізується на випуску інфузійних розчинів у полімер-  
них пакованнях. На цьому підприємстві функціонує потужний  
контейнерний цех, який повністю забезпечує потребу в пер-  
винному полімерному пакованні своє підприємство і працює  
за контрактом з іншими фармацевтичними підприємствами  
з постачання поліпропіленових контейнерів за доступними ці-  
нами. Контейнери виготовляються з поліпропіленової плівки  
“Propÿflex” методом зварювання струмами високої частоти  
у виробничих приміщеннях класу чистоти С. На поверхню  
контейнерів методом тиснення наноситься марковання відпо-  
відно до НД і товарний знак підприємства-замовника.

До полімерних паковань парентеральних засобів належить  
шприц-ампула, що являє собою тюбик місткістю 1—2 мл з ін'єк-  
ційною голкою, захищеною ковпачком.

У виробництві парентеральних розчинів у м’яких пакетах,  
пластикових пляшках, переднаповнених шприцах і шприц-  
ампулах використовують принцип “bottle раск'\ або технологію  
«видування — наповнення — герметизація» (Form-Fill-Seal). Це  
раціональний спосіб пакування розчинів парентерального при-  
значення, при якому протягом одного безперервного техно-  
логічного циклу відбувається формування первинного па-  
кования з стерильного (або нестерильного) термопластичного  
грануляту, автоматичне наповнення стерильним розчином,  
герметизація і нанесення необхідного марковання, поділок,  
кодових позначень на посудині методом гарячого тиснення.

Технологія «видування — наповнення — герметизація» має  
значні переваги порівняно з традиційними методами асептич-  
ного наповнення попередньо виготовлених і стерилізованих  
ампул та флаконів. Перш за все, це виключення цілого циклу  
допоміжних робіт і устаткування з підготовки посудин та заку-  
порювальних засобів до наповнення (миття, сушіння, стерилі-  
зація тощо). Цей метод гарантує повну стерильність контейне-  
рів, оскільки перед формуванням пакования гранули полімер-

— 533 —

*ГЛАВА 14*

ного матеріалу, шо знаходяться в екструдері протягом кількох  
хвилин під тиском 19,6—24,5 кПа і при температурі 160—230 °С,  
повністю стерилізуються. Такий принцип пакування ПЛЗ  
практично виключає необхідність проведення остаточної сте-  
рилізації продукції у первинному пакованні. Захист паковань  
від можливих підробок гарантує нанесення марковання на ко-  
нтейнери методом гарячого (рельєфного) тиснення.

Кількість працюючого і обслуговуючого персоналу такого  
автоматичного комплексу обладнання значно менша, а звіль-  
нені виробничі площі можна задіяти для виробництва іншої  
продукції.

Типовий технологічний процес отримання ПЛЗ у полімер-  
ному пакованні включає такі основні стадії:

1. підготовка полімерного матеріалу до переробки;
2. формування деталей і їхня обробка;
3. наповнення і закупорювання посудин;
4. складання деталей у вузли або вироби;
5. стерилізація готових паковань з розчинами (якщо необ-  
   хідно).

Описані операції здійснюються в умовах одного автоматич-  
ного комплексу устаткування, де локально можна створити  
асептичні умови (локальна зона чистоти класу А). Стериль-  
ність розчину забезпечується послідовним стерильним фільт-  
руванням крізь глибинні і мембранні фільтри з діаметром пор  
0,45; 0,30 і 0,2 мкм. Це дозволяє створити умови такої техно-  
логічної чистоти, яка забезпечує надійний захист як самого  
паковання, так і лікарського препарату від мікробного обсі-  
меніння і відповідає сучасним вимогам належної виробничої  
практики.

Устаткування для технології «видування — наповнення —  
герметизація», яке використовують у виробництві продуктів,  
шо підлягають стерилізації на завершальній стадії, має встанов-  
люватися в навколишньому середовищі, принаймні, класу чис-  
тоти О. Таке ж обладнання, що використовується при асепти-  
чному виробництві і має зону типу А з ламінарним потоком  
повітря, може бути встановленим в навколишньому середови-  
щі, принаймні, класу чистоти С, причому має бути застосова-  
на оболонка, відповідна зонам типів А/В.

— 534 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

1. МЕТОДИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ

Одна з основних вимог до ПЛЗ — стерильність, яка досяга-  
ється різними способами.

Під стерилізацією (знезаражуванням, знепліднюванням)  
розуміють сукупність фізичних, хімічних і механічних спосо-  
бів звільнення від вегетативних та неактивних форм мікро-  
організмів (Н. Horn, 1984). Фармакопеї провідних країн світу  
визначають стерилізацію як процес видалення з об’єкта мікро-  
організмів усіх видів, шо знаходяться на всіх стадіях розвитку.  
ДФУ визначає стерилізацію як відсутність життєздатних мікро-  
організмів.

Оскільки до виробництва стерильних лікарських форм ви-  
сувають високі вимоги щодо мікробіологічної чистоти (ступінь  
надійності стерильних парентеральних препаратів має бути  
не нижче 10“6), то стерилізації піддаються не лише готовий  
продукт, а й використовуване устаткування, допоміжні мате-  
ріали, фільтри, розчинники, вихідні речовини. Вибір того  
чи іншого способу стерилізації повинен грунтуватися на еко-  
номічній доцільності та технологічності обробки, включаючи  
можливість її повної автоматизації. Від правильно підібраного  
методу стерилізації залежить якість виробленої стерильної про-  
дукції.

У більшості випадків стерилізацію продукту переважно про-  
водять у первинних контейнерах (фінішна стерилізація). Якщо  
неможливо здійснити кінцеву стерилізацію, використовують  
виробництво препаратів в асептичних умовах із застосуванням  
стерилізаційної фільтрації. У всіх випадках контейнер і заку-  
порювальні засоби мають забезпечувати збереження стериль-  
ності продукту протягом терміну придатності.

У технології лікарських форм промислового виробництва  
наразі застосовують три групи методів стерилізації: механічні,  
хімічні, фізичні або їх комбінацію.

1. Механічні методи стерилізації

Стерилізаційна фільтрація. Мікробні клітини і спори можна  
розглядати як нерозчинні утворення з дуже малим (1—2 мкм)  
розміром частинок. Подібно до інших включень, вони можуть  
бути відокремлені від рідини механічним шляхом — фільтру-  
ванням через мікропористі фільтри. Цей метод уключений до

— 535 —

*ГЛАВА 14*

ДФУ для стерилі запії термолабільних розчинів, що не підляга-  
ють фінішній стерилізації та вимагають асептичних умов вироб-  
ництва.

За м е х а н і з м о м дії мікропористі фільтрувальні перего-  
родки, які використовують для стерилізаційної фільтрації під-  
розділяють на глибинні і поверхневі (мембранні) з розміром

мор не більш 0,3 мкм.

Глибинні фільтри характеризуються складним механізмом  
затримання мікроорганізмів (ситовим, адсорбційним, інерцій-  
ним). Через велику товщину таких фільтрів утримуються і час-  
тинки меншого розміру, ніж розмір пор фільтрувальної пере-  
городки.

Мембранні фільтри — це тонкі (100—150 мкм) пластини з по-  
лімерних матеріалів, шо характеризуються ситовим (поверхне-  
вим) механізмом затримки мікроорганізмів і сталим розміром  
пор. Щоб уникнути швидкого засмічення фільтра, мембрани  
використовують у поєднанні з передфільтрами, які мають біль-  
ші пори. При стерилізації великих об’ємів розчинів оптималь-  
не застосування фільтрів обох типів.

Використання глибинних і мембранних фільтрів забезпе-  
чує необхідну чистоту, стерильність і апірогенність розчинів  
для парентерального застосування. Більш повну характеристи-  
ку мікропористих фільтрів наведено в підрозділі 14.7.1.

Стерилізаційна фільтрація має переваги порівняно з мето-  
дами термічної стерилізації. Для багатьох розчинів термола-  
більних речовин вона єдино доступний метод стерилізації. ДФУ  
рекомендує проводити стерилізаційну фільтрацію безпосеред-  
ньо перед операцією наповнення контейнерів.

1. Хімічні методи стерилізації

Ці методи грунтуються на високій специфічній (вибірко-  
вій) чутливості мікроорганізмів до різних хімічних речовин,  
шо обумовлюється фізико-хімічною структурою їх клітинної  
оболонки і протоплазми. Механізм антимікробної дії багатьох  
таких речовин ще недостатньо вивчений. Вважають, що деякі  
речовини викликають коагуляцію протоплазми клітини, інші —  
діють як окисники, ряд речовин впливає на осмотичні власти-  
вості клітини, багато хімічних чинників викликають загибель  
мікробіологічної клітини завдяки руйнуванню ферментної сис-

— 536 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

теми. Основою будь-якого варіанта хімічної стерилізації є вза-  
ємодія бактерицидної речовини з компонентами мікробної клі-  
тини або спори.

Хімічну стерилізацію умовно поділяють на стерилізацію роз-  
чинами або речовинами і стерилізацію газами (газова стерилі-  
зація).

Стерилізація розчинами або речовинами. Стерилізацію роз-  
чинами (речовинами) парентеральної продукції, яка серійно  
випускається, у заводських умовах не використовують (/), тому  
що введення в розчин сторонньої БАР небажане через можли-  
ву хімічну взаємодію стерилізаційного агента з діючими ком-  
понентами, а також через можливі побічні дії цього агента на  
організм людини. Ще одне принципове обмеження цього ме-  
тоду Пов’язане з тим, що практично будь-яка бактерицидна  
речовина має певну селективність і її ефективність виявляєть-  
ся при високих концентраціях або часто в певних інтервалах  
рН, неприпустимих для живих організмів. Цей вид стерилізації  
застосовують для знезараження виробничих приміщень, різної  
апаратури, трубопроводів та іншого устаткування, використо-  
вуваного у виробництві стерильної продукції.

Газова стерилізація. Своєрідною хімічною стерилізацією є  
метод стерилізації газами. Перевага методу — можливість сте-  
рилізації об’єктів у пластмасовому пакованні (навіть із вторин-  
ним), проникній для газів і розчинів з термолабільними речо-  
винами. У герметичну камеру з об’єктом, що стерилізується,  
вводять стерилізант — суміш етиленоксиду і карбон діоксиду  
у співвідношенні 9:1. Вуглекислий газ додають у зв'язку з ви-  
бухонебезпечністю етиленоксиду. Для стерилізації стерилізант  
надходить в апарат під тиском до 195 кПа при температурі 43—  
45 °С. Тривалість стерилізації залежить від проникності пако-  
вання, товщини шару матеріалу і триває від 4 до 20 год. Потім  
етиленоксид видаляють продуванням повітрям (азотом) або  
шляхом вакуумування камери.

Для стерилізації донорського матеріалу, розчинів крово-  
замінників або продуктів, отриманих із крові, широко засто-  
совують стерилізант р-пропіолактон. Також до стерилізацій-  
них газів належать озон, бромометил, глутаровий альдегід та  
деякі інші гази.

За принципом газової стерилізації працюють стерилізатори  
фірм “ЕТО” (Італія), “ЕТОХЕІМОМ” (Чехія) та ін. При хіміч-

— 537 —

*ГЛАВА 14*

ній стерилізації газами гинуть усі вегетативні форми мікро-  
організмів і плісеневі гриби.

Головна вада хімічних методів стерилізації — необхідність  
звільнення простерилізованого об’єкта від залишків стерилі-  
занту і продуктів можливої взаємодії. Широкому розповсю-  
дженню цього методу перешкоджають тривалість стерилізації,  
висока вартість, можливість побічної дії хімічного агента на  
обслуговуючий персонал. Проте для деяких лікарських пре-  
паратів — це єдиний надійний спосіб стерилізації в сучасних  
умовах.

Використання консервантів. Додавання антимікробних кон-  
сервантів умовно можна віднести до методів хімічної стерилі-  
зації. Уведення консервантів у розчини проводиться в тих ви-  
падках, коли не можна гарантувати збереження стерильності.  
При цьому можливе зниження температури стерилізації або  
скорочення часу її проведення.

Механізми дії консервантів на мікроорганізми дуже різні  
і визначаються їх хімічною будовою. Основним результатом  
при цьому є порушення життєвих функцій клітини, зокрема  
інактивація білкової частини клітинних ферментів. Залежно від  
ступеня інактивації наступає або загибель клітини, або упо-  
вільнення її життєвих функцій.

1. Фізичні методи стерилізації

Теплова (термічна) стерилізація. На сьогодні монопольне  
положення серед можливих методів стерилізації у фармацев-  
тичному виробництві займає теплова стерилізація. Залежно  
від температурного режиму вона поділяється на сте-  
рилізацію:

* парою під тиском (автоклавування);
* текучою парою;
* тиндалізацію;
* сухожарову.

Стерилізація парою під тиском (автоклавування) — це сте-  
рилізація розчинів, стійких до нагрівання, парою під тиском  
111 кПа (1,1 атм) при температурі 119—121 °С. У цих умовах  
гинуть не лише вегетативні, а й спорові мікроорганізми за ра-  
хунок коагуляції білка клітини.

Цей традиційний спосіб стерилізації має сьогодні перевагу  
перед іншими. По-перше, він дає можливість стерилізації препа-

— 538 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

ратів у кінцевому герметичному пакованні, що виключає не-  
безпеку вторинної контамінації. По-друге, завдяки тривалій  
практиці використання він забезпечений досить надійною апа-  
ратурою. І по-третє, сьогодні він найбільш економічний.

При цьому методі відбувається комбінована дія на мікро-  
організми високої температури і вологості, при яких гинуть  
найстійкіші спори. Коагуляція білкових речовин за цих умов  
починається при температурі 56 °С.

Стерилізацію парою під тиском проводять у стерилізаторах  
різної конструкції циліндрової або квадратної форми. Стерилі-  
затори квадратної форми прохідного типу мають двері з обох  
сторін: через одні відбувається завантаження нестерильної про-  
дукції, через інші — вивантаження простерилізованої. Корпус  
автоклава нагрівається глухою парою, щоб не було її конденса-  
ції в робочій камері. Потім у камеру для витіснення повітря  
подається гостра пара. Відлік часу стерилізації починається  
з моменту досягнення заданого тиску за манометром. Стери-  
лізатори оснащені автоматичною контрольною апаратурою,  
за допомогою якої на контрольній стрічці записується тиск  
і час стерилізації. Умови стерилізації продукції зазначені в тех-  
нологічних регламентах або іншій виробничій документації.  
Імпортні конструкції стерилізаторів дозволяють суміщати  
в одному технологічному циклі операції стерилізації розчину,  
перевірку контейнерів на герметичність, промивку їх і вису-  
шування.

Стерилізацію рослинних олій і жирів у промислових умо-  
вах здійснюють парою під тиском 101 — 111 кПа (1,0—1,1 атм)  
при температурі 119—121 °С протягом 2 год.

Автоклавуванню також піддаються установки для стерилі-  
заційного фільтрування, фільтрувальні перегородки та інші  
допоміжні матеріали, що використовуються в технологічному  
процесі виробництва парентеральних лікарських форм. Серед  
вад методу можна виділити неможливість стерилізації розчи-  
нів, що містять термолабільні речовини; небезпеку роботи  
з парою під тиском; відволожування багатьох матеріалів під  
час стерилізації і т. ін.

Розчини речовин, термічно малостійкі, іноді піддають сте-  
рилізації текучою парою при 100 °С (без домішок повітря і над-  
лишкового тиску). Насичена пара вбиває лише вегетативні

— 539 —

*ГЛАВА 14*

форми мікроорганізмів і за наявності в об’єк-ті спорових форм  
цей метод неефективний.

Для термолабільних речовин, а також для розчинів у шприц-  
ампулах стерилізацію іноді проводять методом тиндалізації  
(дробної стерилізації) Суть методу полягає в триразовому на-  
гріванні розчинів до 40—60 °С з перервами на добу, протягом  
якої об’єкти термостатують при температурі 37±1 °С для про-  
ростання спорових форм у вегетативні. Цей метод сьогодні ви-  
користовують украй рідко.

Стерилізація сухим жаром (повітряна стерилізація), шо про-  
водиться в аеростерилах або інших апаратах цього типу, також  
високоефективна. При цьому гинуть усі форми мікроорганіз-  
мів завдяки пірогенетичному розкладанню білкових речовин.  
Однак висока температура нагрівання (160—200 °С), тривалий  
час дії (1—2 год) і сухе гаряче повітря виявляють руйнівну дію  
на об'єкти, що стерилізуються, а отже, обмежують можливості  
цього способу.

Парентеральні розчини не піддають стерилізації сухим жа-  
ром (/), тому що через погану теплопровідність повітря не за-  
безпечує швидке нагрівання розчинів до температури стерилі-  
зації, а тривале прогрівання призводить до розкладання  
більшості лікарських речовин. Сухим жаром стерилізують де-  
які термостійкі порошки, олії, скляну тару (ампули, флакони  
і необхідний посуд), допоміжні матеріали.

Кращі стерилізатори з ламінарним потоком стерильного  
повітря, нагрітого до необхідної температури, що поліпшує ство-  
рення рівномірного температурного поля та усуває забруднен-  
ня як від стінок камери, що обігріваються, так і з повітря, що  
надходить у момент вивантаження об’єкта.

Радіаційна стерилізація. Промениста енергія згубно діє на  
клітини живого організму, у тому числі і на різні мікроорганіз-  
ми. Принцип стерилізаційного ефекту цього випромінювання  
грунтується на спроможності спричинити в живих клітинах при  
певних дозах поглиненої енергії такі зміни, які неминуче при-  
зводять їх до загибелі через порушення метаболічних процесів  
і коагуляції білка. Джерелом іонізаційних у-випромінювань  
служать довгоживучі ізотопи 60Со27, І37С855, прискорювачі елек-  
тронів прямої дії і лінійні прискорювачі електронів. Для бакте-  
рицидного ефекту досить від 15 до 25 кГр, причому верхня межа  
необхідна для інактивації спорових форм.

— 540 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Нині накопичений великий досвід застосування цього ме-  
тоду, точно встановлені типові дози випромінювання, необхід-  
ні для надійної стерилізації, розроблено радіаційне устаткування  
для високопродуктивного процесу стерилізації, вирішені пи-  
тання безпеки роботи установок для обслуговуючого персона-  
лу. Цей метод за економічними показниками перевершує асеп-  
тичне виготовлення розчинів зі стерильною фільтрацією, але  
дещо поступається тепловій стерилізації. Однак у майбутньому  
може наблизитися до неї через неминуче зниження відносної  
вартості ізотопів як побічного продукту атомної енергетики.

Ультразвукова стерилізація. Проходження ультразвуку (УЗ)  
у рідкому середовищі супроводжується перемінними стисками,  
розрідженнями і великими змінними прискореннями. У рідині  
утворюються розриви, так звані кавітаційні порожнини. У мо-  
мент стиснення ці порожнини захлопуються. Надлишковий  
тиск, створюваний УЗ-хвилею, накладається на постійний гід-  
ростатичний і сумарно може складати в бульбашках кілька ат-  
мосфер. «Зародками» кавітаційних порожнин можуть бути  
бульбашки газу, пари в рідині, тверді частинки і місця нерів-  
ностей твердої поверхні. Великі імпульсні тиски кавітацій приз-  
водять до руйнації цілісності клітинної мембрани мікроорга-  
нізмів, спорових утворень та інших частинок. Важливо встано-  
вити оптимальні параметри процесу стерилізації, оскільки  
високі імпульсні тиски можуть призводити до механічного руй-  
нування ампул. Стерилізаційна частота звуку має бути в межах  
18-22 кГц. \*

1 хоча цей метод дуже ефективний, він не знайшов широ-  
кого застосування через складності апаратурного оснащення  
і можливі складні хімічні перетворення компонентів розчинів.  
Питання стабільності компонентів при УЗ-стерилізації мають  
багато спільного з аналогічними проблемами радіаційної сте-  
рилізації. Для підвищення стійкості ліків при ультразвуковій  
дії необхідно підібрати такі умови стерилізаційної обробки, які  
забезпечать зниження енергії, що вводиться в систему, на тих  
частотах ультразвуку, які одночасно зі стерилізацією не приз-  
ведуть до розкладання компонентів лікарських препаратів.

Найчастіше метод застосовують при виробництві емульсій  
і суспензій для кращого диспергування речовин у них і одно-  
часно одержання стерильних гетерогенних систем для парен-  
терального застосування.

— 541 —

*ГЛАВА 14*

Стерилізація струмами високої і надвисокої частот. Дотепер  
немає єдиної точки зору на механізм інактивації мікроорганіз-  
мів при ВЧ- і НВЧ-опроміненні. Існує думка про винятково  
тепловий механізм дії струмів високої частоти на біологічні  
об’єкти. Принцип дії високочастотного поля полягає в його  
активній дії на орієнтацію молекул речовини. Зміна спрямова-  
ності поля викликає зміну орієнтації молекул і поглинання  
частини енергії поля речовиною. У результаті відбувається  
швидке нагрівання речовини в усіх точках її маси. Менш по-  
ширене уявлення про те, шо, крім теплових процесів, на заги-  
бель мікроорганізмів впливає специфічна дія ВЧ- і НВЧ-ви-  
промінювання.

За допомогою НВЧ-енергії можна стерилізувати в розфасо-  
ваному вигляді готову продукцію: очні мазі, пасти в тубах, лі-  
карські засоби в блістерах, порошки, таблетки, пористі ліофі-  
лізовані маси, які не містять гідрофільні рідини. Стерилізація  
ампульованих розчинів і рідких лікарських форм, закупорених  
герметично, небажана, тому що в замкнутій посудині виникає  
надлишок тиску парів випареної рідини, який руйнує її. У ре-  
зультаті наступає розгерметизація у вигляді розтріскування сті-  
нок ампул або зриву закупорювального матеріалу.

Метод також не знайшов широкого застосування через склад-  
ні конструкційні особливості апаратурного обладнання і мож-  
ливості несприятливої дії швидкого короткочасного нагріван-  
ня ін’єкційного розчину.

Стерилізація ультрафіолетовим випромінюванням. Через мож-  
ливе утворення отруйних продуктів і розкладання біологіч-  
но активних компонентів парентеральних розчинів під дією  
УФ-випромінення метод не знайшов (!) свого застосування для  
стерилізації препаратів парентерального призначення. Проте  
він широко використовується для стерилізації порошків, води  
для ін’єкцій, допоміжних матеріалів, повітряного середовища  
виробничих приміщень, технологічного устаткування та інших  
об’єктів.

При стерилізації повітряного середовища виробничих при-  
міщень як джерела УФ-радіації використовують спеціальні лам-  
пи БУВ (бактерицидна увіолева), які виготовляють у вигляді  
трубки зі спеціального увіолевого скла, здатного пропускати  
УФ-промені, з електродами з довгої вольфрамової спіралі, по-  
критої барій і стронцій гідрокарбонатами. У трубці міститься

— 542 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

ртуть і аргон при тискові в кілька сотень паскалів. Джерелом  
УФ-променів є розряд ртуті, шо відбувається між електродами  
при подачі на них напруги. Випромінювання лампи БУВ має  
велику бактерицидну дію, тому шо максимум випромінювання  
лампи близький до максимуму бактерицидної дії (254 нм).

Для стерилізації води застосовують апарати із зануреними  
і незануреними джерелами УФ-радіації. В апаратах першого типу  
джерело УФ-випромінювання (бактерицидна увіолева лампа,  
покрита кожухом із кварцового скла) міститься всередині водо-  
проводу й обтікається водою. Цей спосіб стерилізації великих  
об’ємів води для ін’єкцій є найбільш економічним.

У апаратах із незануреними лампами останні поміщаються  
над поверхнею води, шо опромінюється. У зв’язку з тим, що  
звичайне скло практично непроникне для ультрафіолетових  
променів, водопровід у місцях опромінювання роблять із квар-  
цового скла, а це значно підвищує вартість апарату. Нині роз-  
роблена можливість заміни кварцового скла поліетиленовим,  
що вільно пропускає УФ-радіацію.

Як позитивний чинник слід зазначити, що при стерилізації  
води не відбувається накопичення пероксидних сполук та під  
дією УФ-випромінення інактивуються деякі пірогенні речови-  
ни, що потрапили у воду.

Стерилізація інфрачервоним і лазерним випромінюванням. Елек-  
тронна стерилізація. Ці перспективні види стерилізації прак-  
тично не знаходять сьогодні застосування, хоча можливості для  
цього є.

Опромінювання парентеральних водних систем інфрачер-  
воним (ІЧ) випромінюванням на ділянці поглинання води  
(Х=2,7мкм) може бути ефективним засобом її нагрівання  
і тим самим, по суті, ще одним варіантом теплової стериліза-  
ції. Наявність досить потужних джерел ІЧ-випромінення доз-  
воляє сподіватися на можливість створення устаткування для  
високопродуктивної технології. Перевагою цього методу перед  
традиційним автоклавуванням може вважатися можливість від-  
мови від небезпечної в обслуговуванні і нетехнологічної пере-  
грітої пари. Метод добре зарекомендував себе для стерилізації  
скляної первинної тари.

Принципово можливі способи стерилізації із застосуван-  
ням лазерного і електронного випромінювання. При цьому  
можна досягти високої ефективності стерилізації як шляхом

— 543 —

*ГЛАВА 14*

інтенсивного нагрівання внаслідок поглинання потужного ви-  
промінювання у воді, так і за рахунок селективного поглинан-  
ня випромінювання макромолекулами мікроорганізмів у бага-  
токвантових процесах. При електронному опромінюванні про-  
дукція перемішається через безперервний або пульсаційний  
пучок високоенергетичних електронів (^-випромінювання),  
який проходить через траєкторію руху продукції. Проте ви-  
черпних досліджень стосовно якоїсь конкретної системи,  
сукупність яких дала б підставу для створення промислового  
устаткування такими методами стерилізації, поки шо не про-  
ведено.

Біологічні індикатори. Це стандартизовані препарати пев-  
них мікроорганізмів, які використовуються для оцінки ефек-  
тивності стерилізації. Вони являють собою популяцію спор  
бактерій, нанесених на інертний носій. Індикатори рекомен-  
дується розміщувати в зонах, найменш доступних для стерилі-  
заційного агента. Ці зони визначають емпірично або на підста-  
ві попередніх фізичних вимірювань, якщо такі можливі. Після  
завершення дії стерилізаційного агента носій спор переносять  
у живильне середовище, дотримуючись правил асептики. Якщо  
після інкубації спостерігається ріст простерилізованих еталон-  
них мікроорганізмів, це свідчить про неякісно проведену про-  
цедуру стерилізації.

1. ВИРОБНИЦТВО ПРЕПАРАТІВ  
   В АСЕПТИЧНИХ УМОВАХ

Виробництво багатьох парентеральних лікарських засобів  
вимагає створення спеціальних асептичних умов. Поняття «асеп-  
тика» включає комплекс заходів, які дозволяють звести до мі-  
німуму можливість потрапляння мікроорганізмів або меха-  
нічних включень у лікарські препарати на всіх етапах техноло-  
гічного процесу. Створення асептичних умов — нерозривний  
ланцюг обов'язкових заходів, які доповнюють один одного.  
Помилка, допущена на одному етапі, може звести нанівець усю  
виконану роботу.

Для забезпечення асептичних умов необхідно враховувати  
джерела мікробної контамінації препаратів. До них, як зазна-  
чалося раніше, належать виробничі приміщення, вентиляцій-  
не повітря, що подається, допоміжні матеріали, лікарські ре-

— 544 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

човини, розчинники, використовуване устаткування, а також  
працюючий персонал і недотримання ним виробничої дис-  
ципліни.

Асептичні умови виробництва стерильних препаратів забез-  
печуються у виробничих зонах з класом чистоти А і навколиш-  
нім її середовищем класу В. Клас чистоти А призначений для  
виробництва продукції, коли ризик забруднення має повністю  
виключатися, такі препарати надалі не піддаються стерилізації  
у кінцевому пакованні. Рівень контамінації має бути менше  
0,1 % з довірчою вірогідністю 95 %.

Валідація технологічного процесу, що проводиться в асеп-  
тичних умовах, повинна включати моделювання процесу із  
використанням живильних середовищ. Контрольне моделю-  
вання процесу має якомога повніше імітувати його рутинне  
ведення в асептичних умовах і включати всі подальші критич-  
ні стадії виробничого процесу. Моделювання технологічного  
процесу необхідно повторювати через установлені проміжки  
часу, а також після будь-якої істотної зміни в устаткуванні або  
процесі.

За асептичних умов можуть здійснюватися такі операції  
виробничого процесу, як розкриття посудин зі стерильною  
сировиною, матеріалами, стерильною первинною тарою і за-  
купорювальними засобами;, змішування або розчинення інгре-  
дієнтів; стерильна фільтрація розчину крізь стерильний фільтр  
з розміром пор 0,22 мкм (або менше); наповнення і герметиза-  
ція первинних контейнерів тощо. Уся сировина, що надходить,  
розчинники, матеріали, первинна тара мають бути заздалегідь  
простерилізовані або їх мікробіологічна контамінація повинна  
бути мінімальною.

Приготування ін’єкційних розчинів, що не підлягають тепло-  
вій стерилізації. Дотримання всіх умов асептики особливо важ-  
ливе при виробництві лікарських препаратів для парентераль-  
ного застосування, що не підлягають стерилізації в кінцевому  
пакованні. Це відноситься до приготування ін'єкційних розчи-  
нів з термолабільних речовин (барбамілу, адреналін гідрохло-  
риду, еуфіліну, аміназину, дипразину, гексаметилентетраміну,  
антибіотиків або інших препаратів мікробіологічного походжен-  
ня, ферментів і гормонів, препаратів, які одержують з люд-  
ської крові або плазми, тощо).

— 545 —

*ГЛАВА 14*

Розчини гексаметилентетраміну при звичайній темпера-  
турі порівняно стійкі і мають бактерицидну дію. При підви-  
щенні ж температури відбувається гідроліз гексаметилентетр-  
аміну з утворенням формальдегіду та амоніаку, тому приготу-  
вання його 40 %-вого розчину проводять в асептичних умовах  
(клас чистоти А) без теплової стерилізації. Лікарська речови-  
на, яка використовується для приготування ін’єкційного роз-  
чину, має бути вищої якості, ніж фармакопейна. Вона не по-  
винна містити амінів, солей амонію і параформу.

Водні розчини аміназину і дипразину легко окиснюються  
навіть при короткочасній дії світла з утворенням червоноза-  
барвлених продуктів розкладання. Для одержання стабільних  
препаратів додають антиоксиданти і натрій хлорид — для ізо-  
тонування розчинів. Виготовляють у строго асептичних умовах  
без проведення теплової стерилізації.

Важливе значення в технології приготування ін’єкційних  
розчинів, що не підлягають тепловій стерилізації, відіграє про-  
цес фільтрування крізь бактерійні фільтри, при якому мікро-  
організми видаляються з розчину, тим самим забезпечується  
його стерильність і апірогенність. Стерильна фільтрація дося-  
гається використанням глибинних і мембранних фільтрів. Пре-  
парати, які готують в асептичних умовах, можуть містити анти-  
мікробні консерванти у відповідних концентраціях.

Ліофілізовані форми парентерального призначення. Нині роз-  
ширюється виробництво ліофілізованих препаратів.

Ліофілізація (холодна сублімація) — один з ефективних шля-  
хів підвищення стабільності малостійких і термолабільних ЛР,  
таких як антибіотики, ферменти, гормони та інші біологічно  
активні рідини. Для деяких препаратів це єдино можливий метод  
одержання. При висушуванні методом сублімації створюються  
умови, за яких речовини зазнають мінімальних хімічних пере-  
творень, тим самим зменшується кількість дестабілізаційних  
чинників і підвищується стабільність і якість препарату.

Ліофілізовані препарати являють собою пористі порошки,  
шо містять незначну кількість води і поміщені в стерильні  
контейнери. Ін’єкційні розчини ліофілізованих речовин готу-  
ють безпосередньо біля ліжка хворого за допомогою стериль-  
ного розчинника, який додається в пакованні. При струшу-  
ванні із зазначеним об’ємом відповідної стерильної рідини  
ліофілізовані речовини швидко утворюють вільний від меха-

— 546 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

нічних включень розчин, який має відповідати вимогам, вису-  
нутим до ПЛЗ.

Процес ліофілізації проводять в асептичних умовах і розді-  
ляють на чотири етапи:

* підготування матеріалу до сублімації (наповнення водними  
  розчинами ампул, флаконів, балок-форм і т. ін.);
* заморожування підготовленого матеріалу;
* власне сублімаційне висушування;
* обробка ліофілізованого продукту (закупорювання флако-  
  нів, герметизація ампул або подальше розподілення ліофі-  
  лізату).

Матеріал, призначений для сублімаційного висушування,  
після наповнення контейнерів в асептичних умовах заморожу-  
ють так, щоб утворилася максимально можлива поверхня при  
максимальній товщині шару 1 см. Температура заморожуван-  
ня залежить від виду висушуваного матеріалу і може коливати-  
ся від —20 до —60 °С. Заморожений матеріал разом з контейне-  
рами поміщають у камеру сублімації, яка герметично закрива-  
ється. У камері створюють вакуум у межах 0,133—13,33 Па та  
одночасно підводять тепло. Ці умови ідеальні для сублімації  
водяної пари без підвищення температури висушуваного мате-  
ріалу і без переходу пари в рідкий стан.

1935 рік вважається початком промислового використання  
цього методу у світовій практиці. У колишньому СРСР спосіб  
сублімаційного висушування був запатентований 1921 рокуЛап-  
па Страженецьким, хоча активне застосування методу почалося  
з 60—70-х років минулого століття. Тоді ж були розроблені апа-  
рати сублімаційні КС-30 (пізніше моделі LZ-9, LZ-45) підпри-  
ємства «Фригера» (колишня Чехословаччина), серія установок  
ТГ-5, ТГ-15, ТГ-50 фірми «Хохвакум» (колишня НДР). устат-  
кування фірм «Юзифруа» (Франція), «Лейбольд» (Німеччина),  
«Едвардз», «Брізіо Базі» (Італія). Нині устаткування для ліо-  
фільного сушіння постачається багатьма фірмами, серед яких  
“Secfroid” (Швейцарія), “Martin Christ” (Німеччина), “Luxun  
International Group” (Китай) та ін.

Сублімаційні установки складаються з охолоджувального  
агрегата, вакуумного насоса, сублімаційної камери (сублімато-  
ра), конденсатора, системи нагрівання, системи управління  
і реєстрації процесу. Відтоді як ліофілізація стала промисло-  
вим виробничим процесом, увага розробників устаткування

— 547 —

*ГЛАВА 14*

приділяється насамперед економічності виробництва, підви-  
щенню продуктивності обладнання і розширенню можливості  
використання цього методу для одержання високоякісних лі-  
карських препаратів.

Новітні конструкції ліофільних сушарок більш продуктивні,  
мають автоматичне завантаження і розвантаження продукту,  
а звичайна система охолодження замінена охолоджуванням рід-  
ким азотом. Такі сушарки виготовляють компанії “Tofflon” (Ки-  
тай), “Martin Christ” (Німеччина), “Kyowa Vacuum Engineering,  
LTD” (Японія) та деякі інші.

Емульсії і суспензії для ін'єкцій. Зараз у медичній практиці  
використовують значну кількість суспензій та емульсій для  
парентерального введення. Суспензії для ін’єкцій вводять під-  
шкірно, внутрішньом’язово, внутрішньосуглобно (інтраси-  
новіально), вони мають пролонгуючу дію ЛР. Номенклатура  
суспензій досить широка: суспензії гідрокортизон ацетату  
2,5 %-вого, цинк-кортикотропін, різноманітні суспензії інсу-  
ліну тошо. Емульсії здебільшого представлені жировими емуль-  
сіями для парентерального живлення, які будуть розглянуті  
в наступних розділах.

Технологічний процес одержання суспензій та емульсій для  
ін'єкцій суттєво не відрізняється від загальної технологічної  
схеми виробництва інших ПЛЗ, але має свої особливості. Су-  
спензії готують в асептичних умовах диспергуванням стериль-  
ної лікарської речовини в стерильному профільтрованому роз-  
чиннику. Для поліпшення якості одержуваної продукції в де-  
яких випадках використовують ультразвукову дію, що сприяє  
додатковому здрібненню і диспергуванню лікарської речовини  
в розчиннику, а з іншого боку, надає лікарській формі стериль-  
ності. У цих умовах розмір частинок зменшується до 1—3 мкм,  
і такі суспензії та емульсії теоретично можуть бути придатними  
для введення навіть у кров’яне русло. Для підвищення стабіль-  
ності в технології виробництва суспензій та емульсій вико-  
ристовують співрозчинники, стабілізатори, емульгатори та кон-  
серванти.

Емульсії для ін’єкцій не повинні виявляти ознак розшару-  
вання. У суспензіях для ін’єкцій може спостерігатися осад, який  
має швидко диспергувати при струшуванні, утворюючи суспен-  
зію. Суспензія, що утворилася, має бути достатньо стабільною  
для того, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

**— 548 —**

Лікарські засоби для парентерального застосування

1. ОСОБЛИВОСТІ ВИРОБНИЦТВА

ДЕЯКИХ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

1. Виробництво неводних розчинів для ін’єкцій

Рослинні олії, як і раніше, основне неводне середовише  
для одержання ін’єкційних розчинів із речовин, нерозчинних  
у воді. Технологічний процес виробництва масляних паренте-  
ральних препаратів має деякі особливості:

1. рослинні олії попередньо піддаються стерилізації при  
   120 °С упродовж 2 год;
2. розчинення ЛР проводять у напівохолодженій (40—60 °С)  
   олії. В окремих випадках для поліпшення розчинності вводять  
   стерильні співрозчинники;
3. олійні розчини не взаємодіють з інгредієнтами скла  
   і вплив ампульного скла виключається, тому їх можна поміща-  
   ти в ампули, виготовлені зі скла 2-го гідрокласу;
4. при наповненні ампул неводними розчинами виникає  
   небезпека забруднення капіляра олією, яке при подальшій заку-  
   порці може перешкоджати якісному запаюванню, тому раціо-  
   нальний метод запаювання — відтяжка капіляра;
5. запаяні ампули, що містять олійний розчин ЛР, стери-  
   лізують при ПО °С протягом ЗО хв, якщо немає інших ука-  
   зівок;
6. визначення герметичності таких ампул проводять у воді  
   або мильному розчині;
7. ампули з олійними розчинами миють у мильному роз-  
   чині.

Асортимент олійних розчинів для ін’єкцій на фармацев-  
тичному ринку представлений розчином камфори 20 %-вої  
в олії, 0,5 %-вим розчином дезоксикортикостерон ацетату,  
1 і 5 %-вим розчином тестостерон пропіонату та інших гормо-  
нів, а також групою протипухлинних препаратів для ін’єкцій  
тощо.

1. Інфузійні лікарські форми

Для надання екстреної медичної допомоги та інтенсивної  
терапії при різних патологічних станах основний медикамен-  
тозний напрям — застосування інфузійних лікарських засобів  
парентерального призначення.

— 549 —

*ГЛАВА 14*

Інфузійна терапія — це складова частина комплексу ліку-  
вальних заходів, що проводяться при захворюваннях і пошко-  
дженнях, які супроводжуються значними патологічними змі-  
нами в організмі. В основі інфузійної терапії лежить тривале  
парентеральне введення в організм значних об’ємів (понад  
100 мл) ЛЗ, які являють собою стерильні апірогенні водні роз-  
чини або емульсії (що містять як дисперсійне середовище воду),  
звичайно ізотонічні плазмі крові та мають вибіркову або полі-  
функціональну дію на організм людини.

Застосування інфузійних препаратів має величезне значен-  
ня для медичної практики, тому що їх виготовлення дозволяє  
зменшити кількість донорської крові, їх уведення в кров’яне  
русло простіше, вони сумісні з усіма групами крові людини,  
але порівняно з кров'ю більш стабільні при зберіганні, доступ-  
ніші та дешевші.

Серед нових розробок інфузійних препаратів слід відзначи-  
ти створення концентратів для інфузій, шо містять ЛР у мало-  
му об’ємі носія. Продовжуються дослідження зі створення ком-  
бінованих інфузійних засобів з амінокислотами, електроліта-  
ми, вуглеводами, вітамінами для парціального та повного  
парентерального живлення. Розробляються інфузійні препара-  
ти протипухлинної, протимікробної і протипаразитарної дії на  
основі ципрофлоксацину, офлоксацину, пефлоксацину тощо.  
На підприємствах України, порівняно із закордонними фір-  
мами, випускається обмежений асортимент інфузійних препа-  
ратів, у зв’язку з чим їхня розробка і впровадження у вироб-  
ництво актуальні і є одним з провідних завдань вітчизняної  
фармації.

Інфузійні препарати — найскладніша група парентеральних  
ЛЗ, оскільки вони різняться за лікарською формою (розчини,  
концентрати, жирові емульсії, ліофілізовані порошки тощо),  
технологічною ознакою та широким спектром фармакологіч-  
ної дії. До них належать так звані фізіологічні розчини, які за  
складом розчинених речовин здатні підтримувати життєдіяль-  
ність клітин і органів, не викликаючи істотних зміщень фізіо-  
логічної рівноваги в організмі. Розчини, які за своїми власти-  
востями максимально близькі до плазми людської крові, нази-  
ваються кровозамінними рідинами. За різних патологічних станів,  
шо супроводжуються втратою крові, шоком, порушенням вод-  
но-електролітного та кислотно-лужного стану організму, ви-

— 550 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

никає гостра необхідність введення в кров’яне русло значних  
об’ємів інфузійних розчинів.

Залежно від виконуваної функції при введенні в організм  
інфузійні лікарські засоби підрозділяють на шість груп.

1. Гемодинамічні, або протишокові препарати. Призначені для  
   лікування шоку різного походження, заповнення об’єму цир-  
   кулюючої крові і відновлення порушень гемодинаміки при ви-  
   користанні апаратів штучного кровообігу. До цієї групи нале-  
   жать поліглюкін, реополіглюкін, желатиноль, реоглюман, плаз-  
   міон, гелофузин, реогез, онковертин та багато інших. Часто до  
   протишокових розчинів додають етанол, броміди, барбітурати,  
   наркотичні речовини, що нормалізують збудження і гальму-  
   вання центральної нервової системи, а також глюкозу, яка ак-  
   тивує окисно-відновні процеси організму.
2. Дезінтоксикаційні розчини. Багато захворювань і патоло-  
   гічних станів супроводжуються інтоксикацією організму (ін-  
   фекційні захворювання, великі опіки, ниркова і печінкова не-  
   достатність, отруєння різними отруйними речовинами та інші  
   захворювання). Для їх лікування необхідні цілеспрямовані дез-  
   інтоксикаційні розчини, компоненти яких повинні зв’язувати-  
   ся з токсинами і швидко виводитися з організму. До таких  
   сполук належать розчини полівінілпіролідону, спирт полівіні-  
   ловий, гемодез, полідез, неогемодез, глюконеодез, ентеродез  
   та інші речовини.
3. Регулятори водно-сольового балансу і кислотно-основної

рівноваги. Такі розчини здійснюють корекцію складу крові при  
зневоднюванні, викликаному діареєю, при набряках мозку,  
токсикозі, ацидозі або алкалозі крові тощо. До них належать  
сольові розчини: 0,9 і 10%-ві розчини натрій хлориду, розчи-  
ни Рінгера і Рінгера — Локка, 4,5—8,4 %-вий розчин натрій  
гідрокарбонату, 0,3—0,6 %-вий розчин калій хлориду, осмофун-  
дин, стерофундин та деякі інші препарати.

1. Препарати для парентерального живлення. Ці препарати  
   служать для забезпечення енергетичних ресурсів організму, до-  
   ставки поживних речовин до органів і тканин, особливо після  
   операційних втручань на органах ШКТ; при коматозних ста-  
   нах хворого, коли він не може споживати їжу природним шля-  
   хом, тощо. їх поділяють за джерелами таких сполук:

— амінокислот (гідролізат казеїну, амінопептил, амінокро-  
він, фібриносол, амінофосфатид, аміиоплазмаль, нефроплазмаль,

— 551

*ГЛАВА 14*

міріамім). Оскільки внутрішньовенне введення білків може  
привести до сенсибілізації, тому для парентерального білково-  
го живлення використовують розчини на основі сумішей інди-  
відуальних амінокислот або препарати, шо містять амінокис-  
лоти, які утворюються при глибокому синтезі білків;

* вуглеводів (розчини глюкози 5, 10, 25, 40 %-вої, глюкози  
  і ксиліту з електролітами, розчини на основі поліоксикрохмалю);
* жирних кислот (ліпостабіл, ліпідин, ліпофундин, інтра-  
  ліпід, веноліпід, ліпомуль, ліпіфізан, фатген та ін.). Дисперсій-  
  ним середовишем жирових емульсій є водні розчини гліцерину  
  або сорбіту, шо забезпечують осмолярність препарату і підви-  
  щення його стабільності.

Зараз розвивається напрям комбінованого вживання амі-  
нокислотних розчинів у поєднанні із розчинами глюкози, жи-  
ровими емульсіями і вітамінами.

1. Препарати з функцією перенесення кисню. Ці препарати  
   призначені для відновлення дихальної функції крові. До них  
   належать препарати на основі перфторовуглецевих сполук. Ця  
   група інфузійних лікарських засобів перебуває в стадії вивчен-  
   ня і розвитку. Більш детально про них буде викладено далі.
2. Комплексні препарати з широким спектром дії. Ці поліфунк-  
   ціональні препарати, шо мають широкий діапазон дії, можуть  
   комбінувати кілька перелічених вище функцій. До них нале-  
   жать сорбілакт, реосорбілакт, метронідазол, концентрати про-  
   тивірусної дії зовіракс, ретровір (перший у світі препарат, шо  
   використовується для лікування хворих на СНІД) і т. ін.

Особливості застосування інфузійних препаратів (значна  
кількість, тривалість уведення, особливі нестабільні патологіч-  
ні захворювання або екстремальна терапія) зумовлює високі  
вимоги до них. Крім загальних вимог до ПЛЗ (апірогенність,  
стерильність, стабільність, відсутність механічних включень),  
до інфузійних препаратів висувають і специфічні вимоги. При  
введенні в кров'яне русло вони мають виконувати своє функ-  
ціональне призначення, при цьому повністю виводитися з орга-  
нізму, не кумулюючись. Вони не повинні ушкоджувати ткани-  
ни і порушувати функції окремих органів. У зв’язку з велики-  
ми об'ємами, що вводяться, кровозамінні препарати не повинні  
бути токсичними, викликати сенсибілізацію організму при по-  
вторних уведеннях, подразнювати судинну стінку і спричиня-  
ти емболію. їхні фізико-хімічні властивості мають бути ста-

— 552 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

більними. Багато інфузійних розчинів обов’язково повинні бути  
ізотонічними, осмолярними, ізоіонічними, ізогідричними; їхня  
в'язкість має відповідати в’язкості плазми крові.

Ізотонічність — здатність розчинів мати осмотичний тиск,  
рівний осмотичному тискові рідин організму (плазми крові,  
слізної рідини, лімфи тощо). Указане не має відношення до  
тих випадків, коли з терапевтичною метою використовують  
гіпер- або гіпотонічні розчини.

Ізоіонічність — властивість інфузійних розчинів містити пе-  
вні іони в співвідношенні та кількостях, типових для сироват-  
ки крові. Тому до складу інфузійних препаратів уходять іони  
К+, Са2+, М§2+, №+, СГ, БО2-, РО2 та деякі інші. Нині випус-  
кають плазмозамінні розчини, шо мають у своєму складі до  
40 мікроелементів, які виконують важливу фізіологічну роль.

Ізогідричність — здатність зберігати сталість концентрацій  
водневих іонів, яка дорівнює рН плазми крові. У крові ця по-  
стійність досягається присутністю буферів (регуляторів реак-  
ції) у вигляді карбонатної і фосфатної систем, а також білко-  
вих систем, які за природою є амфолітами і залежно від рН  
середовища можуть утримувати і водневі, і гідроксильні іони.  
Ці системи приймають на себе і регулюють усі дії, спрямовані  
на зміну реакції середовища. Проте при деяких патологічних  
станах виникають зміни рН крові (алкалоз або ацидоз), тобто  
в значних кількостях утворюються лужні або кислі продукти  
обміну чи токсинів. Буферні системи організму не в змозі ней-  
тралізувати таку дію, тому вводять інфузійні розчини, які сприя-  
ють нормалізації рН рідин організму. Ізогідричність фізіоло-  
гічних розчинів досягається введенням натрій гідрокарбонату,  
натрій гідрофосфату і натрій ацетату.

При використанні інфузійних розчинів часто виникає не-  
обхідність у тривалій їхній циркуляції під час введення в кро-  
в’яне русло. У такі розчини додають речовини, що підвищують  
в’язкість, наближаючи її до в’язкості плазми крові людини:  
продукти білкового походження і високополімерні сполуки  
натурального та синтетичного походження. З-поміж синтетич-  
них ВМС найбільш часто використовують декстран, на основі  
якого готують багато препаратів (поліглюкін, рондекс, реоглю-  
ман, макродекс, інтрадекс, декстравен та деякі інші); до групи  
натуральних відносять розчини желатину (желатиноль, плаз-  
мажель, геможель і т. ін.).

— 553 —

*ГЛАВА 14*

Фізіологічні константи деяких показників крові у нормі: зна-  
чення рН крові 7,36—7,47; в’язкість 0,0015—0,0016 Н • с/м2.  
Осмотичний тиск плазми крові тримається на рівні 725 кПа,  
або 7,4 атм. Температура депресії сироватки крові —0,52 °С.

Промислове виробництво інфузійних лікарських засобів —  
особливий і самостійний розділ фармацевтичної технології лі-  
ків, який постійно вдосконалюється, використовуючи новітні  
досягнення світової науки. Сучасні вимоги до якості препара-  
тів парентерального призначення якнайповніше реалізуються  
у великомасштабних виробництвах, шо забезпечують високий  
ступінь чистоти, стабільність, стерильність, автоматизацію тех-  
нологічних процесів виробництва тошо.

ІнфузійніЛЗ за технологічною ознакою можна кла-  
сифікувати як:

* розчини для внутрішньовенних інфузій;
* емульсії для внутрішньовенних інфузій;
* концентрати для внутрішньовенних інфузій;
* порошки і ліофілізовані форми для внутрішньовенних ін-  
  фузій;
* інфузійні препарати, приготовані методом заморожування.

Загальна технологічна схема виробництва інфузійних роз-  
чинів і емульсій несуттєво відрізняється від послідовності опе-  
рацій при отриманні ін’єкційних ЛЗ, але має відмінності при  
виробництві інфузійних препаратів методом заморожування.

Концентрати для внутрішньовенних інфузій. Інфузійні розчи-  
ни випускаються як у готових до застосування формах без по-  
переднього розведення, так і у формі концентрованих розчи-  
нів, що містять ЛР в малому об’ємі носія. Концентрати — це  
стерильні розчини, призначені для інфузій після розведення  
до вказаного об’єму відповідною рідиною. Після розведення  
отриманий розчин має відповідати вимогам, що висуваються  
до інфузійних розчинів.

Одна з додаткових вимог, що висуваються до концентра-  
тів,— їхня сумісність з розчинниками, які використовуються  
для розведення; стабільність після розведення і можливість  
внутрішньовенного введення. Як розчинники концентратів для  
внутрішньовенних інфузій застосовуються сольові розчини  
і низькоконцентровані (5 і 10%-ві) розчини глюкози, спеці-

— 554 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

альні склади на основі одно- і багатоатомних спиртів, суміші  
неводних розчинників з неіонними ПАР, рідше — інфузійні роз-  
чини інших груп.

Розробка концентратів для інфузій дозволяє значно збіль-  
шити номенклатуру лікарських засобів і розширити можливо-  
сті інфузійної терапії.

Інфузійні лікарські препарати, приготовані методом замо-  
рожування. За кордоном останнім часом розвивається новий  
напрям виробництва заморожених інфузійних розчинів, що ви-  
пускаються в 0,9 %-вому розчині натрій хлориду або 5 %-вому  
розчині глюкози у спеціальних контейнерах місткістю 50  
і 100 мл. Суть цієї технології полягає в тому, що приготований  
стерильний розчин у контейнері заморожують і зберігають при  
температурі не вище —20 °С. Після розморожування розчини  
потрібно негайно використати протягом 24 год або зберігати  
нетривалий час при температурі 2—8 °С.

Цю технологію застосовують для одержання готових до  
вживання інфузійних розчинів з нерозчинних у воді цефало-  
споринових антибіотиків і антибіотиків інших груп.

Емульсії для парентерального живлення. Одне із завдань ін-  
фузійної терапії — це забезпечення потреби організму в плас-  
тичних і енергетичних матеріалах та вітамінах. При деяких па-  
тологічних станах (різке утруднення ковтання, звуження або  
повна непрохідність стравоходу або входу в шлунок, стан після  
різних операцій на ШКТ, поранення та опіки цих органів, зне-  
воднення організму, несвідомий стан, психози з відмовою від  
їжі) виникає необхідність у парентеральному живленні — внут-  
рішньовенному введенні препаратів, які містять збалансовану  
суміш амінокислот, вуглеводів, жирових емульсій, для профі-  
лактики білкової недостатності і забезпечення енергетичних  
потреб організму.

Винятково важливе завдання парентерального живлення —  
задоволення білкових потреб — здійснюється введенням азото-  
вмісних препаратів, які випускаються у вигляді білкових гідро-  
лізатів, або розчинів синтетичних сумішей кристалічних аміно-  
кислот. Значення білків полягає в тому, шо вони використову-  
ються для оновлення та утворення різних клітинних структур  
і міжклітинних речовин, складовою частиною яких вони є.  
Функціонування білків лежить в основі найважливіших проце-

— 555 —

*ГЛАВА 14*

сів, шо відбуваються в організмі. Білкові речовини (ферменти)  
виконують роль високоспецифічних каталізаторів біохімічних  
процесів. Важливу групу складають регуляторні білки, до яких  
належать пептидно-білкові гормони, які виділяються ендокрин-  
ними залозами, і специфічні рецепторні білки плазматичних  
мембран, шо передають регуляторні сигнали в клітину і забез-  
печують їх сприйняття. Уведення цих препаратів дозволяє за-  
повнити азотні втрати, але мало впливає на загальний енерге-  
тичний баланс організму. Енергетична цінність білкових пре-  
паратів складає приблизно 17 кДж/г.

На фармацевтичному ринку України представлена незнач-  
на кількість білкових препаратів парентерального призначен-  
ня і лише один препарат «Амінол» вітчизняного виробництва  
(фірма «Юрія-фарм»). Препарати «Аміноплазмаль», «Аміноплаз-  
маль НЕРА», «Амінорозток», «Аміностерил КЕ», «Інфезол»  
містять амінокислоти в поєднанні з електролітами. «Аміносол»,  
«Гепасол» і «Глутарсол» містять амінокислоти, електроліти  
і вітаміни групи В та мають дезінтоксикаційну та гепатопро-  
текторну дії.

Незначні енергетичні потреби організму при парентераль-  
ному живленні покриваються завдяки введенню препаратів  
енергетичного призначення (розчини глюкози, інших вуглево-  
дів, багатоатомних спиртів). Широке використання вуглеводів  
пояснюється тим, що вони найдоступніші джерела енергії для  
організму хворого, але їх застосування має обмеження. Урахо-  
вуючи, що добова потреба в енергії складає близько 6280—  
8370 кДж (1500—2000 ккал), то для її забезпечення буде потріб-  
но 7—10 л ізотонічного розчину вуглеводів, що може привести  
до серйозних ускладнень (гіпергідратація, набряк легенів, сер-  
цево-судинні порушення). При вживанні більш концентрова-  
них розчинів глюкози виникає небезпека гіперосмолярності  
плазми, а також подразнення вен з розвитком флебітів і тром-  
бофлебіту. Серед численних вуглеводів у практиці парентераль-  
ного живлення застосовують глюкозу, фруктозу, сорбітол, глі-  
церин, декстран.

Значне місце в парентеральному живленні посідають інфу-  
зійні препарати жирів, що є дрібнодисперсними стійкими емуль-  
сіями олія — вода з розміром частинок не більше 3 мкм. Пре-  
парати емульгованних жирів для парентерального живлення по-

— 556 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

рівняно з білковими і вуглеводними відрізняються найвищою  
енергетичною цінністю (понад 38 кДж/г, або 9 ккал/г), що по-  
легшує складання парентеральних раціонів без підвищення  
фізіологічно допустимої кількості рідини, що спостерігається  
при введенні розчинів, які містять вуглеводи.

Значення жирових емульсій у парентеральному живленні  
не обмежено їхньою енергетичною цінністю. Рослинні жири  
і фосфоліпіди, що входять до складу цих препаратів, містять  
значну кількість незамінних поліненасичених жирних кислот  
(лінолеву, ліноленову, арахідинову), які відіграють винятко-  
во важливу роль у метаболічних процесах, складають постійні  
структурні елементи клітинних мембран (мембранні ліпіди)  
і є попередниками тканинних гормонів — простагландинів.  
До складу рослинних жирів уходять жиророзчинні вітаміни А,  
О, Е, К.

Тривалий час уведення ліпідів у парентеральному живленні  
розглядалося винятково як засіб забезпечення енергії і кореля-  
ції дефіциту незамінних жирних кислот. За своєю фізіологіч-  
ною і фармакологічною дією надходження їх більш значуще,  
ніж забезпечення організму енергією. Ненасичені жирні кис-  
лоти — це структурні компоненти всіх клітинних мембран, сприя-  
ють відновленню їх структур, проникності та осмотичної ре-  
зистентності. Крім того, вони як попередники простагланди-  
нів, тромбоксанів і лейкотриєнів виконують важливу роль  
у відновленні метаболічної та газообмінної функцій легенів,  
забезпечують транспорт ліпідів, є модуляторами імунних про-  
цесів. У зв’язку з цим зараз жирові емульсії розглядаються як  
джерела есенціальних ліпідів для організму і як незамінні ком-  
поненти парентерального живлення.

Розмір частинок диспергованої олії в емульсіях у багато разів  
менший від діаметра еритроцитів (7—8 мкм). Основна маса час-  
тинок у жирових емульсіях має розмір 0,5—1,0 мкм, тобто від-  
повідає розмірам хіломікронів крові. Завдяки мілкодисперснос-  
ті та ізоосмолярності жирові емульсії не подразнюють стінку  
вени і навіть зменшують подразнювальну дію інших речовин.

Включення жирів до парентерального живлення має ряд  
переваг:

— скорочення сумарного об’єму інфузії для досягнення  
необхідного споживання енергії;

— 557 —

*ГЛАВА 14*

* поліпшення утилізації субстратів і зниження ризику гі-  
  перглікемії;
* забезпечення організму незамінними жирними кисло-  
  тами.

До складу жирових емульсій для парентерального живлен-  
ня входять; фракціонована і спеціально очишена рослинна олія  
(соєва, соняшникова, маслинова і т. ін.) — 10—20%, емульга-  
тори — фракціоновані фосфоліпіди (соєві, яєчні) — 1,2 %, вуг-  
леводна добавка для забезпечення ізотонічності (гліцерин, кси-  
літ, сорбіт) і вода для ін 'єкцій. В емульсії вводять також токофе-  
роли і метіонін для досягнення антиоксидантного ефекту  
і поліпшення утилізації жиру. Подальше удосконалення жиро-  
вих емульсій привело до появи нових типів емульсій для па-  
рентерального живлення — СМОФ-ліпід, структоліпід, омега-  
вен ТОЩО.

Склад емульгатора підбирається залежно від складу емуль-  
сії і концентрації нейтральних ліпідів, найчастіше як емульга-  
тори застосовують фосфоліпіди, виділені з яєчного жовтка,  
мозку великої рогатої худоби, соняшнику, сої. Фосфоліпіди  
практично не виявляють фармакологічної дії, але корисні для  
організму енергетичними фосфоровмісними сполуками. Вико-  
нуючи функцію стабілізатора, вони одночасно і потрібні речо-  
вини дія ослабленого організму хворого. Окрім фосфоліпідів  
рослинного і тваринного походження, можливе вживання й ін-  
ших емульгаторів: неіоногенних ПАР (блок-кополімери пропі-  
лен- і етиленоксиду, естери поліоксіетилену і сорбітану), похід-  
ні кислоти холевої, вищих жирних кислот (олеїнової, стеари-  
нової, пальмітинової і т. ін.) або їх фізіологічно прийнятні  
солі, амінокислоти, лецитин, деякі ВМС (альбумін, декстран,  
желатин) тощо. Обов’язкова умова — відсутність у складі емуль-  
гаторів речовин з високою гемолітичною активністю, що утво-  
рюють малоактивний комплекс із протромбіном.

Часто для стабілізації жирових емульсій до їхнього складу  
вводять ПАР, що утворюють навколо жирових мікрокрапель  
молекулярні шари, орієнтовані гідрофобними (ліпофільними)  
радикалами до жиру і гідрофільними до водної фази. Так ство-  
рюються структури, відомі під назвою ліпосоми. Таке роздво-  
єння надає фосфоліпідним молекулам властивість спонтанно  
утворювати у воді мембрани, які мають подвійний шар ліпід-  
них молекул, який звичайно називають ліпідним бішаром.

— 558 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Для практичного використання ліпосом винятково важли-  
ва їхня здатність включати та утримувати речовини різної при-  
роди — від неорганічних іонів і низькомолекулярних органіч-  
них сполук до крупних білків і нуклеїнових кислот. Речовина,  
шо знаходиться в ліпосомі, захищена її мембраною від дії не-  
сприятливих чинників, а з іншого боку — та ж мембрана не доз-  
воляє перевищити допустиму концентрацію речовини в біорі-  
динах організму. Ліпосома в цьому разі відіграє роль сховища  
(мікрорезервуара), з якого препарат вивільняється поступово,  
у потрібних дозах і протягом необхідного проміжку часу. Тому  
емульсії для парентерального живлення можна віднести до лі-  
карських форм третього покоління.

Ліпосоми одержують з природних ліпідів, тому вони неток-  
сичні; не призводять до небажаних імунних реакцій і біодегра-  
дують під дією звичайних ферментів, присутніх в організмі.

Технологічний процес отримання емульсій для парентераль-  
ного живлення суттєво не відрізняється від загальної техноло-  
гічної схеми виробництва інфузійних препаратів і здійснюєть-  
ся в приміщеннях із класом чистоти не нижче С.

Слід зазначити, що оптимальний розмір частинок емульсій  
для парентерального живлення {не більше 0,8—1 мкм) одержу-  
ють за допомогою методів механічного та ультразвукового ди-  
спергування.

Складне завдання технології жирових емульсій — питання  
їхньої стерилізації (крім емульсій, отриманих методом ультра-  
звукового диспергування). Основним способом стерилізації  
є термічна обробка, однак це призводить до окислення фос-  
фоліпідів і тригліцеридів, що знижує стійкість жирових емуль-  
сій при зберіганні. Більш прогресивний метод стерилізації —  
ультрафільтрація крізь різні мембранні ультрафільтри.

Особливу групу складають жирові емульсії, шо містять різ-  
ні носії, здатні доставляти ЛР до певних органів і тканин,—  
«ультраемульсії». Вони здатні проходити крізь гематоенцефа-  
лічний бар’єр, вибірково накопичуватися в гліобластомі і сар-  
комі (наприклад, жиророзчинний цитостатик), з їхньою допо-  
могою можна доставляти в тканини транквілізатори, вітаміни  
та інші АФІ.

Розробка і приготування жирових емульсій для парентераль-  
ного живлення, які відрізняються надвисокою дисперсністю,  
шо зберігаються протягом років, нетоксичних, апірогенннх.

— 559 —

*ГЛАВА 14*

придатних для внутрішньовенного введення у великих дозах  
(до 200 г жиру на добу для дорослої людини) — дуже складне  
і відповідальне завдання. Жирові емульсії для парентерального  
живлення на сьогодні найбільш складні за своєю фізико-хіміч-  
ною природою препарати в трансфузіології. Водночас не мож-  
на не враховувати, шо через свої фізико-хімічні особливості ці  
препарати дуже чутливі до всіляких несприятливих механіч-  
них, фізичних та інших дій, таких як тривале зберігання при  
кімнатній температурі, замерзання, часті збовтування, дія со-  
нячного світла тощо, шо можуть призвести до порушення їх-  
ньої стабільності і накопичення продуктів окиснення — перо-  
ксидів, альдегідів, кетонів, шо негативно відбивається на їхній  
нешкідливості. Тому вони потребують жорстке виконання умов  
зберігання.

Використання ліпідних лікувальних емульсій розширює  
арсенал лікувальних препаратів з природної сировини. Пошу-  
ки нових лікарських засобів в цьому напрямі актуальні.

Інфузійні емульсії на основі перфторовуглеців. Останніми де-  
сятиліттями почали розвиватися нові підходи до проблеми за-  
безпечення штучного газообміну в живих системах. Створення  
трансфузійних середовищ, здатних здійснювати транспорт кис-  
ню і вуглекислого газу у більшій мірі, ніж традиційні крово-  
замінники, украй важливо для багатьох напрямів клінічної ме-  
дицини. Інтерес до штучних газотранспортних препаратів по-  
в'язаний не лише з небезпекою, недоліками або нестачею  
донорської крові та її компонентів, а й зі зростанням кілько-  
сті ситуацій, коли потрібна велика кількість донорської крові  
(стихійні лиха, значні транспортні і промислові аварії, регіо-  
нальні воєнні конфлікти тощо), коли спостерігається дефіцит  
часу для надання першої медичної допомоги потерпілим. Такі  
препарати також необхідні для тривалої консервації ізольова-  
них органів, призначених для пересаджування, при лікуванні  
анемії, гемофілії і навіть СНІДу.

На сьогодні існують два основні напрями створення штуч-  
них газоносіїв-кровозамінників.

Перший — на основі використання природних кисневопе-  
реносних білків (в основному модифікованого гемоглобіну із  
еритроцитів крові).

Другий напрям, основою якого є синтетичні — перфторор-  
ганічні сполуки (ПФОС), суттєво відрізняється від першого,

— 560 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

оскільки в цьому напрямі не вимагається забору донорської  
крові для отримання еритроцитів із подальшим виділенням  
гемоглобіну. У «штучній крові», яку одержують за допомогою  
перфторорганічних емульсій, немає природних компонентів,  
а як сировину використовують сполуки, одержані хімічним  
шляхом.

Цей напрям, на думку фахівців, більш перспективний. Ви-  
користання штучних кровозамінників на основі ПФОС має  
принципові переваги перед донорською кров'ю: відсутність  
проблем, пов’язаних з груповою, підгруповою несумісністю  
і іншими фактами; відсутність імунологічного конфлікту; від-  
сутність проблеми передачі вірусного гепатиту, збудників СНІДу  
та інших інфекцій; тривалий час циркуляції в кровоносному  
руслі‘пацієнта зі збереженням газотранспортної функції; дуже  
високі швидкості розчинення і виділення газів; при тривалому  
зберіганні не погіршується газотранспортна функція; можли-  
вість організації масового виробництва.

Дослідження останніх років показують, що хімічно інертні  
ПФОС можуть безпосередньо впливати на біологічні системи,  
і це не може бути пояснено лише здатністю перфторвугленів  
транспортувати гази. Відомо, що ПФОС споріднені з фосфолі-  
підами — найважливішими компонентами клітинних мембран.  
Експериментально доведено можливість гідрофобної взаємодії  
ПФОС з мембраною і подальшими конформаційними зміна-  
ми в ній.

Наприкінці слід зазначити, що застосування ПФОС для  
медико-біологічного призначення як перфторовуглецевих кро-  
возамінних емульсій з газотранспортною функцією — не най-  
головніший чинник. Нині, усвідомлюючи, шо перфторемуль-  
сії —це універсальні наноносії, здатні проникати та активно впли-  
вати на будь-які ділянки організму та окремого органа, транс-  
портувати на своїй поверхні не лише будь-який газ і органічні  
сполуки, а й механічні частинки, маркери, активні фармако-  
логічні елементи, діючі активні речовини і так далі, необхідно  
по-іншому поглянути на використання цієї складної багатофунк-  
ціональної системи під назвою перфторовуглецеві емульсії, шо  
складаються з дисперсної фази — перфторовуглецевих наночас-  
тинок і дисперсного середовища — структурованих водних кла-  
стерних систем, для більш ефективного і нетрадиційного їхньо-  
го застосування.

**— 561**

*ГЛАВА 14*

1. МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ  
   ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Рідкі лікарські засоби для парентерального застосування  
контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифіка-  
ція; прозорість; кольоровість; рН; супутні домішки', об’єм, що ви-  
тягається', стерильність', пірогени або бактерійні ендотоксини',  
аномальна токсичність', механічні включення', кількісне визначення  
діючих речовин і антимікробних консервантів.

Для рідких лікарських засобів для парентерального засто-  
сування у вигляді в’язких рідин додатково контролюють гус-  
тину.

Для рідких лікарських засобів парентерального призначен-  
ня у вигляді суспензій додатково контролюють розмір части-  
нок, однорідність вмісту (у випадках суспензій в однодозових  
контейнерах), стійкість суспензій.

У порошках для ін’єкцій або внутрішньовенних інфузій  
додатково контролюють: час розчинення; втрату в масі при су-  
шінні або воду; однорідність вмісту або однорідність маси.

Для проведення випробувань «Прозорість», «Кольоровість»,  
«рН» при контролі порошків для ін’єкцій або внутрішньовен-  
них інфузій використовують розчин лікарського засобу в тому  
розчиннику і в тій концентрації, які зазначені в інструкції для  
застосування, якщо немає інших указівок у НД.

В інфузійних препаратах додатково контролюють осмоляр-  
ність, реактогенність (для високомолекулярних розчинів), спе-  
цифічні домішки (конкретно вказувані), супутні (сторонні) до-  
мішки, важкі метали, правильність паковання і марковання.

Під час технологічного процесу виробництва ПЛЗ обов’яз-  
ково проводять проміжний (післяопераційний) контроль яко-  
сті, тобто після кожної технологічної операції або стадії здійс-  
нюють бракераж контейнерів з лікарським засобом, що не від-  
повідає певним вимогам. Так, після розчинення (ізотонізашї,  
стабілізації тошо) лікарської речовини, контролюють якісний  
і кількісний склад, рН розчину, густину та інші показники;  
після фільтрації розчину — відсутність механічних включень,  
під час наповнення — періодично перевіряють об’єм наповнення  
посудини і так далі. По закінченні основних етапів технологіч-  
ного процесу проводиться стандартизація ПЛЗ за всіма показ-  
никами відповідної НД.

— 562 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

Прозорість. Розчини мають бути прозорими (ДФУ, п. 2.2.1)  
порівняно з водою або відповідним розчинником, якщо немає  
інших указівок в окремій НД.

Кольоровість. Забарвлення лікарських засобів для паренте-  
рального застосування визначають шляхом порівняння з ета-  
лонами відповідно до вимог статті «Визначення ступеня ко-  
льоровості рідин» (ДФУ, п. 2.2.2) або до вказівок окремої нор-  
мативної документації.

Об’єм, що витягається. Визначення проводять відповідно  
до вимог статті «Об’єм, що витягається» (ДФУ, п. 2.9.17). Фак-  
тичний об’єм наповнення посудин має бути більшим від но-  
мінального, щоб забезпечити потрібну дозу при наповненні  
шприца.

Однорідність вмісту. Порошки для ін’єкційних або внутріш-  
ньовенних інфузійних лікарських засобів, а також однодозові  
суспензії для ін’єкцій повинні відповідати вимогам статті «Од-  
норідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікар-  
ського засобу» (ДФУ, п. 2.9.6), якщо немає інших указівок  
в окремій НД. Це випробування не проводять для полівітамін-  
них препаратів і препаратів, шо містять мікроелементи.

Стерильність. Випробування на стерильність проводять, за-  
стосовуючи метод мембранної фільтрації або метод прямого  
висівання (ДФУ, п. 2.6.1).з інкубацією на спеціальних тест-  
середовищах зразків кожної серії продукції. Визначенню сте-  
рильності піддають контейнери з лікарським засобом кожної  
серії, що одночасно піддавалися стерилізації в одному стерилі-  
заційному апараті. При вираженій антимікробній дії ЛЗ, а та-  
кож для продукції, фасованої в контейнери місткістю понад  
100 мл, застосовують метод мембранної фільтрації.

Пірогени. Випробуванню на наявність пірогенів мають під-  
даватися всі ЛЗ для парентерального застосування незалежно  
від дози, об’єму і шляхів введення, що використовуються  
в клініці. Випробування проводять відповідно до вимог статті  
«Пірогени» (ДФУ, п. 2.6.8) або «Бактерійні ендотоксини» (ДФУ,  
п. 2.6.14). Якшо вказано випробування на бактерійні ендоток-  
сини, то випробування на пірогени не проводять, якщо від-  
сутні інші вказівки в окремій НД.

Аномальна токсичність. Випробування проводять відповід-  
но до вимог статті «Аномальна токсичність» (ДФУ, п. 2.6.9).

— 563 —

*ГЛАВА 14*

Обов’язковим випробуванням на пірогени і аномальну ток-  
сичність підлягають ЛЗ для парентерального застосування  
в тих випадках, коли їхнє виробництво не відповідає вимогам  
НВП і якщо немає інших указівок в окремих НД:

* парентеральні препарати, шо вводяться в центральну  
  нервову систему і внутрішньоартеріально;
* парентеральні препарати, шо вводяться внутрішньовен-  
  но, якщо об’єм їхньої одноразової дози складає 1 мл і більше;
* парентеральні препарати, шо вводяться будь-яким іншим  
  шляхом, якщо об’єм їхньої одноразової дози складає 5 мл;
* парентеральні препарати природного походження (з тка-  
  нин людини, тварин, рослин або іншої природної сировини),  
  а також препарати, одержувані методами мікробіологічного  
  синтезу і генної інженерії, антибіотики, ферменти, препарати  
  крові, лізати білків, амінокислоти.

Механічні включення. Випробуванню піддається 100 % па-  
рентеральної продукції, його проводять відповідно до вимог  
статті «Механічні включення» (ДФУ, п. 2.9.19—2.9.21) шляхом  
проглядання контейнерів на чорному і білому фоні при освіт-  
ленні 60 Вт. На чорному фоні перевіряють прозорість і наяв-  
ність видимих механічних включень — скляний пил, волок-на  
фільтрувальних матеріалів, нерозчинені частинки ЛР і так далі;  
на білому — зміну кольоровості розчину, відсутність механічних  
включень чорного кольору і цілісність скляного контейнера.  
Метод має недоліки: суб’єктивізм контролера — гострота зору,  
досвід роботи, утомленість тощо. Допустима похибка методу  
складає до ЗО %.

В 70-х роках минулого століття були розроблені напівавто-  
матичні системи візуально-оптичного контролю видимих час-  
тинок, які побудовані на використанні проекторів, систем збіль-  
шувальних лінз, поляризаційного світла. Вони мають більшу  
продуктивність, знижують утомленість контролера, але повні-  
стю не гарантують відсутність помилок визначення. Для більш  
об’єктивної оцінки якості розчину за цим параметром були  
розроблені і застосовуються інструментальні методи, які побу-  
довані на автоматичній реєстрації фотоелементами поглинан-  
ня або розсіювання прохідного світла і порівняння з еталон-  
ним зразком, занесеним у пам’ять комп’ютера.

Для кількісного визначення вмісту невидимих неозброєним  
оком механічних включень використовують мембранно-мік-

— 564 —

Лікарські засоби для парентерального застосування

роскопічний метод, описаний більшістю фармакопей. Автома-  
тизований метод мікроскопії дозволяє виміряти, підрахувати,  
встановити природу частинок і визначити можливе джерело  
забруднення. Для контролю невидимих включень широко за-  
стосовують автоматичні інспекційні машини, дія яких грунту-  
ється на принципі світлоблокування з автоматичним визна-  
ченням кількості і розміру частинок. Такі машини продуктив-  
ністю до 300 ампул за хвилину входять до складу автоматичних  
ліній ампулювання.

Стійкість суспензій та інші показники. Суспензії для парен-  
терального застосування після струшування до одержання од-  
норідної суспензії мають зберігати однорідність протягом 5 хв,  
якщо в НД немає інших указівок. Розмір частинок контролю-  
ють за методиками, визначеними в окремих НД. Суспензія має  
вільно проходити в шприц крізь голку № 0840, якщо немає  
інших указівок в окремій НД.

Кількісне визначення. Вміст АФІ у рідких ЛЗ для парентера-  
льного застосування виражають у грамах або міліграмах в 1 мл  
препарату, якщо немає інших указівок в окремих НД. Вміст  
ЛР у порошках для ін’єкцій або внутрішньовенних інфузій  
в однодозових контейнерах виражають у грамах, міліграмах або  
одиницях дії (ОД) в одній дозі, якщо немає інших указівок  
в окремих НД.

Після одержання задовільних результатів контролю за всі-  
ма показниками контейнери з ПЛЗ маркують і пакують.

1. МАРКУВАННЯ І ПАКУВАННЯ

Нині на фармацевтичних підприємствах для нанесення мар-  
ковання на контейнери з парентеральними лікарськими засо-  
бами застосовується кілька методів:

* фарбою глибокого друку;

г тонкодисперсним струменем (краплеструминне маркування);  
г- нанесенням самонаклеювальних етикеток;

* рельєфним тисненням на полімерні контейнери.

Нанесення напису на ампули фарбою глибокого бруку має

певні вади: зі збільшенням кількості вологи в повітрі неста-  
більність і час висихання фарби підвищуються; весною і во-  
сени на цих стадіях виникають затримки, оскільки підвищу-  
ється кількість бракованих ампул. Вони знову перемиваються.

565 —

*ГЛАВА 14*

висушуються, маркуються, а це пов’язано з певними витрата-  
ми праці і часу. Крім того, останнім часом збільшилися спро-  
би фальсифікації препаратів, тому що фарба глибокого друку  
легко змивається спиртом.

Для усунення перерахованих недоліків був розроблений  
новий метод нанесення напису на ампули — кратіеструмин-  
ним миркіритором за допомогою спеціального швидковисиха-  
ючого чорнила. Продуктивність автоматів — до 15 000 ампул за

годину.

Найбільш оптимальним методом маркування ампул, фла-  
конів і пляшок слід вважати використання самоклейних етике-  
ток за допомогою спеціальних автоматів продуктивністю до  
600 етикеток за хвилину, що використовують різний формат  
етикеток (мінімальна висота — 10 мм, максимальна — 60 мм).

Марковання первинних контейнерів має містити наймену-  
вання препарату, його концентрацію і кількість, номер серії,  
склад препарату (для багатокомпонентних), осмоляльність або  
осмолярність (для інфузійних препаратів), спосіб введення,  
апірогенний чи вільний від ендотоксинів, термін придатності;  
умови зберігання. У деяких випадках допускаються попереджу-  
вальні написи («Стерильно», «Не допускати заморожування!»  
тощо).

Захист паковань ПЛЗ від можливих підробок гарантує на-  
несення марковання на полімерні контейнери методом рель-  
єфного (гарячого) тиснення.

Після нанесення друку або етикетування контейнери з ПЛЗ  
передаються для пакування у вторинне паковання. Пакування  
ампул і флаконів може здійснюватися в контурно-коміркову  
тару з поліхлорвінілової плівки і фольги, картонні пачки або  
коробки по 1, 5 або 10 штук. Докладніше про принципи робо-  
ти пакувальних автоматів або ліній з пакування у вторинну  
і групову тару описано в главі 2.

Наприкінці слід зазначити, що створення нових лікарських  
засобів парентерального призначення і розроблення сучасних  
технологій і виробничого обладнання, які відповідають світо-  
вим стандартам,— дуже складне і відповідальне завдання віт-  
чизняної фармації.

— 566 —

ГЛАВА 15

Очні лікарські засоби

Серед різноманітного асортименту лікувальних засобів, які  
використовує сучасна медицина, лікарські форми для очей  
посідають особливе місце, а їх виробництво — предмет окре-  
мого розділу фармацевтичної технології. Це пояснюється як  
унікальними особливостями органа зору людини (своєрідність  
будови і властивостей), так і специфічними механізмами всмок-  
тування, розподілення та взаємодії лікарських речовин з різ-  
ними тканинами та рідинами ока.

Уразливість очних тканин, велика кількість захворювань  
органів зору людини (абсцеси повіки та очної ямки, аніома,  
блефарит, глаукома, трахома, катаракта і ціла низка інших за-  
хворювань), соціальна складова (виняткова роль ока в забез-  
печенні працездатності та якості життя) зумовили необхідність  
створення та постійного вдосконалювання препаратів, які за-  
стосовують в офтальмологічній практиці.

Не менш важливе завдання — створення простого, зручно-  
го, естетичного, інформативного та економічно-рентабельного  
паковання очних ЛЗ, яке дозволить упродовж тривалого часу  
зберігати їх у стерильному та хімічно незмінному стані, а в мо-  
мент використання забезпечувати швидкість і простоту вве-  
дення препарату.

1. КЛАСИФІКАЦІЯ ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ  
   ТА ВИМОГИ ДО НИХ

Відповідно до визначення ДФУ очні лікарські засоби — це  
стерильні рідкі, м’які або тверді препарати, призначені для  
нанесення на очне яблуко і (або) кон’юнктиву чи для введення  
в кон’юнктивальний мішок. Очні лікарські засоби класифіку-  
ють таким чином:

* очні краплі;
* очні примочки;

— 567 —

*ГЛАВА 15*

г очні сгіреї;

^ очні м’які лікарські засоби;

> очні вставки.

Крім того, до них також належать: офтальмологічні ін’єкції;  
*мазі для* повік, призначені *для* застосування на зовнішній поверхні  
очної повіки; рідини *для* обробки контактних лінз.

Нині вимоги до препаратів, які застосовуються в офталь-  
мологічній практиці, значно зросли. Сучасні фармацевтичні  
кодекси, специфікації різних країн, ДФУ не роблять суттєвої  
різниці між ліками для лікування захворювань очей і паренте-  
ральними препаратами. І ті та інші повинні бути максимально  
звільненими від механічних і мікробних забруднень.

Лікарські засоби для очей мають бути: стерильні, стабільні,  
ізотонічні (осмолярні або осмоляльні), містити точне дозуван-  
ня ЛР, не мати видимих неозброєним оком механічних забруд-  
нень, деякі повинні мати пролонговану дію, бути зручними  
в застосуванні.

Принцип стерильності та стабільності. Необхідність виготов-  
лення очних лікарських форм у асептичних умовах зумовлю-  
ється тим, шо вони наносяться на кон’юнктиву хворого ока.  
За нормальних умов слізна рідина містить особливу антибіо-  
тичну речовину — лізоцим (за сучасною класифікацією фер-  
ментів має назву «мурамідаза»), який здатний до лізису мікро-  
організмів, шо потрапляють на кон'юнктиву. У більшості за-  
хворювань очей кількість лізоциму в слізній рідині знижується,  
у результаті чого око стає недостатньо захищеним від дії мік-  
роорганізмів, тому застосування нестерильних ліків може при-  
звести до важких наслідків, іноді навіть до втрати зору.

Мікробна контамінація неприпустима не лише з санітар-  
но-гігієнічної точки зору, а й з позиції збереження хімічної  
стабільності ліків, оскільки обсіменіння мікроорганізмами при-  
скорює розкладання лікарських препаратів під дією бактері-  
альних ферментів і призводить до їх псування внаслідок різно-  
манітних реакцій (окиснення, відновлення, полімеризації тощо).  
У зв’язку з цим умови проведення технологічного процесу ви-  
робництва очних лікарських засобів та всі підготовчі операції  
мають бути такими, як і під час приготування інших стериль-  
них лікарських препаратів. Сучасні вимоги до виробництва сте-  
рильної продукції з урахуванням правил Належної виробничої  
практики наведені в главі 14.

— 568 —

Очні лікарські засоби

Особливо зростає роль асептичних умов при виготовленні  
очних лікарських засобів, шо не підлягають термічній стерилі-  
зації, а також тих, що містять термолабільні лікарські речови-  
ни (спреї, гелі, суспензії тощо). При нагріванні в них різко  
посилюються процеси кристалізації, флокуляції і коалесцен-  
ції. Дотримання правил асептики — єдиний спосіб забезпечення  
належної якості таких ліків.

На практиці термолабільні речовини в асептичних умовах  
розчиняють у попередньо простерилізованому розчиннику або  
в основі для мазі в стерильному реакторі, додаючи за необхід-  
ності консерванти і стабілізатори. Для гарантування стериль-  
ності деякі розчини фільтрують крізь фільтри, здатні затриму-  
вати мікроорганізми. Наповнення первинної тари та закупо-  
рювання теж слід проводити в асептичних умовах. Ці маніпуляції  
здійснюються в спеціальних зонах (модулях, боксах тощо), де  
ступінь чистоти дорівнює класу А або В.

Очні лікарські препарати, що містять термостабільні речо-  
вини, готують у виробничих приміщеннях класу С або О з обо-  
в’язковою стерилізацією (термічною, газовою або радіацій-  
ною) у кінцевому пакованні.

Додавання консервантів проводиться в тому разі, коли  
не можна гарантувати збереження стерильності під час за-  
стосування лікарської форми або тоді, коли запобігти мікроб-  
ній контамінації іншими засобами неможливо. Але вибір  
консерванту має бути науково обгрунтованим і валідованим,  
щоб не завдати шкоди хворому та забезпечити високу якість  
препарату.

Принципи ізотонічності та ізогідричності. Ізотонічність — не-  
обхідна умова приготування ЛФ для лікування очей. Відомо,  
що як гіпертонічні, так і гіпотонічні розчини погано перено-  
сяться хворими. В обох випадках ці явища супроводжуються  
сильним відчуттям болю, тому зрозуміло важливе технологічне  
завдання — виготовлення очних препаратів, осмотичний тиск  
яких відповідав би осмотичному тискові слізної рідини, який  
у нормі дорівнює приблизно 730 кПа.

Способи визначення і розрахунку ізотонічної концентра-  
ції, а також осмолярності (осмоляльності) розчинів наведено  
в главі 14. Не спричиняють болю на здорове око розчини  
з осмолярністю, еквівалентною концентраціям натрій хлориду  
в інтервалі 0,6—2,0%, що відповідає 220—680 мОсмоль/л.

— 569 —

*ГЛАВА 15*

Велике значення при застосуванні очних ЛФ має показник  
рН розчину. Середнє значення рН слізної рідини — 7,4. Оф-  
тальмологічні засоби з таким значенням рН найбільш сприят-  
ливі з огляду на сприйманість організмом. Однак відносно ком-  
фортні також препарати, шо мають рН від 5,8 до 9,0. Очні  
засоби з іншими значеннями рН спричиняють сильну сльозо-  
течу, відчуття печії, різі. Для регулювання значення рН очних  
крапель застосовують буферні розчинники (фосфатні, борат-  
но-аиетатні, цитратно-фосфатні і т. ін.), прагнучи при цьому  
забезпечити як терапевтичний ефект, так і добру сприйманість  
крапель при інстиляціях.

Принцип пролонгування дії. Біологічна доступність очних ЛЗ  
значною мірою залежить від часу контакту лікарської речо-  
вини з тканинами в передрогівковій ділянці ока. Збільшення  
тривалості дії АФІ дозволяє зменшити дозу та частоту вжи-  
вання лікарського засобу, нерідко нейтралізувати побічну дію.  
Пролонгування дії ЛР має важливе значення в терапії багатьох  
захворювань, оскільки забезпечує стабільну концентрацію  
активних інгредієнтів на терапевтичному рівні протягом три-  
валого часу.

Серед способів пролонгування виділяють: використання в’яз-  
ких розчинників, додавання до складу біорозчинних полімер-  
них речовин або розробку нових лікарських форм з регульова-  
ною швидкістю вивільнення діючих речовин.

1. ОЧНІ КРАПЛІ

Очні краплі — найбільш розповсюджена лікарська форма  
в офтальмології. Вони являють собою стерильні водні та олійні  
розчини або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин,  
призначених для інстиляції в око. Інстилювання проводиться  
крапельним способом на рогівку ока або в кон’юнктивальний  
мішок нижньої повіки. В окремих випадках для забезпечення  
стабільності очних крапель їх можуть випускати в сухій, сте-  
рильній формі, яка безпосередньо перед використанням роз-  
чиняється або суспендується в запропонованій стерильній  
рідині.

Очні краплі — найпростіша форма введення ЛР при діагно-  
стиці, профілактиці та лікуванні захворювань очей. Інстиляції

— 570 —

Очні лікарські засоби

розчинів очних крапель нескладні і їх легко здійснюють самі  
хворі.

Як розчинники для очних крапель застосовують воду висо-  
коочищену або для ін’єкцій, стерильні жирні олії (персикову,  
мигдалеву і т. ін.), вазелінове масло. Широко використовують  
буферні розчинники для збільшення стійкості та терапевтич-  
ної активності лікарських речовин, а також зменшення подраз-  
нювальної дії очних крапель.

Основні вимоги, що ставляться до якості очних крапель,—  
стерильність, певна величина рН і осмотичного тиску, кількіс-  
ний вміст АФІ, відсутність механічних включень, в'язкість,  
прозорість, відсутність токсичної і подразнювальної дії — опи-  
сані в усіх провідних фармакопеях світу.

Необхідна умова для виробництва очних крапель — стабіль-  
ність, оскільки багатосерійне виробництво вимагає, шоб тер-  
міни придатності препаратів були досить тривалими. Основні  
причини нестабільності водних очних крапель: гідроліз ЛР, їх  
окиснення і забруднення розчинів мікроорганізмами. До ста-  
білізаційних чинників належать: введення стабілізаторів (кис-  
лота борна, натрій гідроксид або гідрокарбонат, натрій тетра-  
борат, натрій цитрат), буферних розчинів, антиоксидантів (нат-  
рій сульфіт і метабісульфіт), консервантів.

До недоліків очних крапель відносять те, що при введенні  
їх у кон’юнктивальний мішок ЛР швидко вимивається слізною  
рідиною і як результат — значна частина препарату втрачаєть-  
ся і не виявляє лікувальної дії. Для досягнення необхідного  
терапевтичного ефекту потрібно доводити кількість інсталяцій  
до 5—8 у день, а іноді й більше. Унаслідок цього часто розви-  
вається стійкість мікрофлори ока до введених антибіотиків  
і сульфаніламідних препаратів; іноді спостерігаються алергічні  
реакції.

З метою продовження дії Л Р в очних краплях робилися спро-  
би збільшити в’язкість розчинів застосуванням натуральних олій  
(стерильної персикової, мигдальної), але значного поширення  
ці розчинники з різних причин не отримали. До їх вад відно-  
сять утворення жирової плівки, неповне вивільнення речовин,  
підвищену сльозотечу. Рекомендована в'язкість очних крапель  
має перебувати в межах 15—30 мПа-с при 37 °С, а коефіцієнт  
заломлення — 1,334—1,338.

— 571

*ГЛАВА 15*

Віднедавна з метою пролонгування дії очних крапель вико-  
ристовують біорозчинні полімерні матеріали синтетичного по-  
ходження — полівінілпіролідон (ПВП), полівініловий спирт  
(Г1ВС), поліакриламід та інші матеріали. Широкого викорис-  
тання набули водні розчини метилцелюлози (МЦ) в концент-  
рації 0,5—2 %, шо мають високу в’язкість і коефіцієнт залом-  
лення (1,336), близький до аналогічного коефіцієнта у води  
(1,334), шо має суттєве значення для забезпечення нормально-  
го зору. Однак МЦ затримує процеси регенерації епітелію ро-  
гівки, а в деяких випадках спричиняє подразнення тканин ока,  
у зв’язку з чим окреслилася тенденція до скорочення вироб-  
ництва очних крапель з використанням МЦ. Для пролонгу-  
вання дії очних крапель використовують й інші похідні целю-  
лози — карбоксиметилцелюлозу, а також її сіль натрій-КМЦ,  
метилокси пропіл целюлозу, які добре розчиняються у воді та  
легко змішуються зі слізною рідиною.

Для підвищення в’язкості водних очних крапель викорис-  
товують 1,5 %-вий ПВС. Він не подразнює слизової оболонки  
ока, не порушує цілісність епітелію рогівки і прискорює епіте-  
лізацію еродованої рогівки, а також сприяє загоєнню виразок  
і опіків рогівки. Розчини ПВС можна вводити у відкриту очну  
рану. ПВС сумісний з більшістю ЛР і консервантів. В’язкість  
його розчинів нижча, ніж у похідних целюлози, що позитивно  
впливає на око, оскільки на його поверхні утворюється більш  
тонка плівка, яка не заважає нормальному зору.

Застосування ПВП і ПВС викликає деяке зниження по-  
верхневого натягу и забезпечує більш тривалий контакт роз-  
чинених у них речовин з тканинами ока. Щоб лікарський роз-  
чин рівномірно розподілявся рогівкою, його поверхневий на-  
тяг має бути близьким до 31 мН/м. Поверхневий натяг слізної  
рідини при 32,1 °С (середня температура рогівки) складає  
46,29 мН/м.

Необхідна умова для крапель — відсутність вегетативних  
і спорових форм життєздатної флори, оскільки слизова обо-  
лонка ока легко інфікується. Стерильності очних крапель  
легко досягти дотриманням правил асептики під час приготу-  
вання, а також стерилізацією. Стерильності очних крапель  
можна досягти, застосовуючи методи теплової, хімічної або  
радіаційної обробки, часто в поєднанні зі стерилізаційною  
фільтрацією.

— 572 —

Очні лікарські засоби

Імовірність мікробного забруднення очних лікарських форм  
у значній мірі зростає при багаторазовому їх використанні, шо  
вимагає частого розкриття паковання і відмірювання розчину  
піпеткою. Уже при відкритті флакона та першому застосуванні  
краплі обсіменяються мікрофлорою. У зв’язку з цим поряд  
з термічною обробкою і стерилізаційною фільтрацією до їх скла-  
ду вводять консерванти, що мають бактерицидну або бактеріо-  
статичну дію.

Як консерванти для очних крапель використовують: спирт  
фенілетиловий (0,3—0,5 %), бензиловий (0,9 %), ніпагін (0,025—  
0,05 %), ніпазол (0,03—0,08 %) та їхню суміш (0,18 і 0,2 % від-  
повідно), кислоту сорбінову (0,05—0,2 %), левоміцетин (0,15 %),  
солі четвертних амонієвих сполук — бензалконій хлорид, ето-  
ній хлорид, цетилпіридиній хлорид, хлорогексидин (у концен-  
траціях 0,005—0,01 %), мертіолат (0,005 %) та інші речовини.

При вивченні консервантів було встановлено, шо багато  
з них подразливо діють на очі. Тому в кожному конкретному  
випадку слід не лише враховувати сумісність консерванту з АФІ,  
а й можливість використовування його при тому або іншому  
патологічному процесі органу зору.

Запобігти мікробному обсіменінню лікарських препаратів  
без застосування консервантів можна лише завдяки викорис-  
танню одноразових паковаль, характеристика яких і особли-  
вості технології виробництва будуть наведені далі.

Технологія виготовлення очних крапель практично повніс-  
тю повторює загальну технологію виробництва парентераль-  
них розчинів у флаконах.

Очні суспензії— найтонші суспензії порошків ЛР у водному  
або олійному дисперсійному середовищі. Одержують їх диспер-  
сійним способом, коли суспензія утворюється внаслідок посту-  
пового зменшення ступеня дисперсності вихідної нерозчинної  
речовини (тобто її подрібнювання), або конденсаційним спосо-  
бом, коли утворення суспензії має місце внаслідок збільшення  
ступеня дисперсності вихідного матеріалу, який раніше пере-  
бував в іонному, молекулярному або колоїдному ступені дис-  
персності. У разі подолання седиментаційної нестійкості су-  
спензій і збереження в них тонких частинок одержані препа-  
рати не відчуваються пацієнтом і мають такий же терапевтичний  
ефект, що і очні краплі.

— 573 —

*ГЛАВА 15*

Останнім часом у промислових умовах для отримання оф-  
тальмологічних суспензій застосовують ультразвуковий метод  
диспергування компонентів, при якому величина частинок, шо  
утворилися, може досягати 3—10 мкм, а ультразвукове озвучу-  
вання приводить до стерильності лікарської форми. Для підви-  
щення стабільності при виробництві суспензій використову-  
ють співрозчинники, стабілізатори, консерванти.

Іноді для приготування очних крапель і примочок з неста-  
більних речовин використовують стерильні порошки, які роз-  
чиняють у стерильному розчиннику безпосередньо перед за-  
стосуванням. У цьому випадку порошки мають легко і без за-  
лишку розчинятися у відповідному розчиннику, не містити  
подразнювальних або травмуючих очі компонентів, а отрима-  
ний розчин повинен відповідати всім вимогам, шо висувають-  
ся до очних крапель. Здебільшого таку лікарську форму одер-  
жують на заводах в асептичних умовах і пакують в стерильні  
флакони з контролем розкриття.

1. Проблеми виробництва очних крапель  
   в оптимальному пакованні

Проблема паковання офтальмологічних препаратів потре-  
бує постійної уваги у зв’язку з тим, шо нераціональний її ви-  
бір, незручність використання, вплив матеріалу первинної тари  
на препарат може призвести до зниження якості засобу та знач-  
них втрат лікарських речовин і матеріалів. Первинне пако-  
вання має гарантувати неможливість інфікування очних кра-  
пель і ока при багаторазовому використанні препарату, а його  
конструкція повинна виключати можливість занурення очної  
піпетки в розчин, застосування якої призводить до забруднен-  
ня розчину.

Дослідження вчених і виробників виділили два основні на-  
прями в технології виробництва очних крапель, які зумовлені  
видом паковання.

Поширеним видом первинного паковання очних крапель  
є флакон скляний місткістю 5—10 мл, закупорений гумовою  
пробкою і металевим ковпачком, з прикладеним до нього  
спеціатьним дозувальним пристроєм (рис. 15.1). Після розкриття  
флакона хворий самостійно фіксує полімерну крапельницю.

Певним успіхом користуються флакони, забезпечені гвин-  
товими піпетками з центральним або примусовим краплеут-

— 574 —

Очні лікарські засоби

ворювачем, але вони також ма-  
ють деякі вади. Так, виникає не-  
безпека, шо піпетки можуть сти-  
катися з поверхнею забруднених  
предметів й інфікувати розчин;  
діти легко можуть розкрити фла-  
кон; скляний флакон може під-  
даватися процесу видужування,  
а значний об’єм вмісту флакона  
не можна використати упродовж  
3—5 днів, що призводить до не-  
раціонального використання ЛР  
або мікробної контамінації роз-  
чину.-Гумові пробки також мо-  
жуть являти певний ризик через  
можливу міграцію компонентів

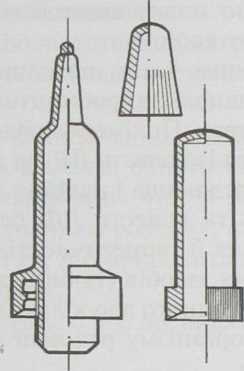
складу гуми в розчин очних препаратів до початку їх викорис-  
тання. Більш докладно про види первинної тари для очних  
крапель наведено в главі 2.

Технологія виробництва очних крапель у скляних флако-  
нах складається з таких основних стадій і операцій:

* підготовка виробництва (підготовка виробничих приміщень,  
  повітря, обладнання, персоналу і спецодягу та інші заходи);
* підготовка первинної тари та закупорювальних засобів;
* приготування розчину (у разі потреби стабілізація, ізотону-  
  вання або введення консервантів) і його стерилізаційна  
  фільтрація;
* наповнення флаконів та їхня герметизація;
* термічна стерилізація флаконів з розчином;
* маркування флаконів; пакування готової продукції.

За такою технологією працює обладнання зарубіжних фірм  
Німеччини (група «Бош», «Рота»), Індії («Клейндзайдс», «Фор-  
чун»), Італії («Фармомак»), Росії (фірми «ВІПС-мед», НПФ  
«Сакта») та інші, які випускають автоматичні технологічні лі-  
нії, шо забезпечують увесь комплекс операцій з підготовки скло-  
тари, пробок і ковпачків, розливання розчинів, закупорюван-  
ня флаконів і подальшого їх пакування в групове паковання.  
Монтаж такого обладнання має проводитися в чистих примі-  
щеннях певних класів чистоти. Використання автоматичних  
ліній гарантує високу якість отриманого продукту, стерильність,

— 575 —



D:\Home\e210677zav\AppData\Local\Temp\FineReader12.00\media\image117.jpeg

Рис. 15.1. Загальний вигляд пла-  
стмасової пробки-піпетки

*ГЛАВА 15*

практично повну автоматизацію процесів, мінімальну участь

персоналу тощо.

Останнім часом визначився і почав стрімко розвиватися  
другий напрям виробництва очних розчинів — у полімерних  
контейнерах. Полімерне паковання дозволяє ше на стадіях ви-  
робництва ізолювати ЛР від дії шкідливих чинників навколиш-  
нього середовища і надійно забезпечити її стерильність та ста-  
більність та донести ЛФ безпосередньо до застосування без  
порушення її герметичності. Полімерні контейнери для очних  
лікарських засобів (тюбик- або флакон-крапельниці) виготов-  
ляються з одного або кількох полімерів, які не містять шкідли-  
вих для організму речовин, шо можуть екстрагуватися з них  
рідинами.

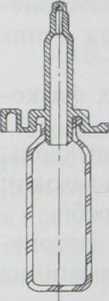
Тюбик-крапельниця являє собою поліетиленовий контей-  
нер місткістю найчастіше 1,5±0,15 мл для пакування, транспор-

тування, стерильного зберіган-  
ня й інстиляції водних розчинів  
ліків для очей (рис. 15.2). Вона  
складається з корпуса, шо гер-  
метизується в асептичних умо-  
вах після заповнення стерильним  
розчином, і захисного ковпачка  
з проколювальним пристроєм.

Нині в Україні на деяких фар-  
мацевтичних заводах застосову-  
ють технологію BFS (Blow-Fill -  
Seal) «видування — наповнення —  
герметизація» у виробництві  
офтальмологічних препаратів

у полімерному пакованні. Обладнання для цієї технології яв-  
ляє собою складне устаткування спеціальної конструкції,  
в якому протягом одного безперервного технологічного циклу  
з термопластичного грануляту формуються контейнери, напов-  
нюються і потім герметизуються в рамках одного автоматич-  
ного комплексу.

Упровадження цієї технології у виробництво офтальмоло-  
гічних препаратів у полімерному пакованні різної конфігурації  
гарантує повну стерильність продукції і відповідає сучасним  
вимогам GMP. За цією технологією виготовляють очні краплі  
практично всі іноземні виробники.



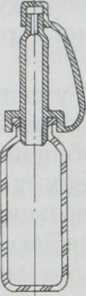




Рис. 15.2. Види тюбик-крапельниці

— 576 —

Очні лікарські засоби

Використання вказаної технології дозволяє:

+ виключити трудомістку стадію підготовки (миття, сушін-  
ня або стерилізацію) первинної тари і закупорювальних за-  
собів;

+ виготовляти корпуси з одночасним наповненням їх сте-  
рильним розчином у зоні класу А в межах одного комплексу  
обладнання з навколишнім середовищем не нижче за клас С;

+ мінімізувати час між приготуванням розчину, наповнен-  
ням і герметизацією корпуса (1—2 с), шо приводить до підви-  
щення стабільності і якості препарату;

+ виключити термічну стерилізацію як дестабілізаційний  
чинник;

+ .здійснювати маркування первинного паковання методом  
рельєфного тиснення безпосередньо при видуванні корпуса за  
рахунок використання прес-форм, оснащених маркувальними  
вставками;

+ значно знизити собівартість препарату, оскільки вартість  
полімерного паковання значно нижча за скляне;

+ виключити можливість фальсифікації препарату завдя-  
ки оригінальному маркуванню на корпусі полімерного па-  
ковання.

Загальна технологія виробництва очних розчинів у полі-  
мерних флаконах або тюбик-крапельницях складається з та-  
ких стадій:

* формування захисних ковпачків (кришок);
* виготовлення полімерних стерильних корпусів;
* приготування розчину та його стерилізаційна фільтрація;
* наповнення корпусів та їхня герметизація;
* маркування корпусів крапельниці (флаконів);
* складання корпусів та ковпачків (кришок);  
  пакування готової продукції.

Отримані тюбик- або флакони-крапельниці з розчином під-  
дають візуальному контролю на відсутність механічних вклю-  
чень та проводять вибіркову перевірку за всіма показниками —  
5 % контейнерів від кожної серії.

Полімерні паковання поміщають в одномісні футляри або  
фольгу, по 5—10 штук у картонні пачки або в контурну полі-  
хлорвінілову плівку.

— 577 —

*ГЛАВА 15*

1. **ОЧНІ ПРИМОЧКИ**

Очні примочки — це стерильні водні розчини, призначені для  
змочування і промивання очей, а також для просочування ма-  
теріалів, які накладають на око. Вони мають відповідати всім  
вимогам, шо висуваються до очних лікарських форм. Очні при-  
мочки, що використовують при хірургічних процедурах і для  
надання першої медичної допомоги, не повинні містити анти-  
мікробних консервантів і мають випускатися лише в контей-  
нерах для однодозового використання.

Водні розчини очних примочок, шо випускаються в бага-  
тодозових контейнерах, повинні містити антимікробні консер-  
ванти в необхідних концентраціях, за винятком тих випадків,  
коли сам препарат виявляє достатню антимікробну дію. Ви-  
брані консерванти мають бути сумісні з іншими інгредієнтами  
препарату і зберігати ефективність протягом всього періоду  
застосування очних примочок. Багатодозовий контейнер може  
містити не більше 200 мл розчину очної примочки і викорис-  
товується в стаціонарних медичних установах.

Очні примочки можуть містити допоміжні речовини для  
забезпечення ізотонування, в’язкості, створення або підтри-  
мання необхідного значення рН, збільшення розчинності ді-  
ючих речовин, стабілізації препарату. Ці речовини в концент-  
раціях, що використовуються, не повинні негативно впливати  
на ефективність лікарського засобу і виявляти місцеву под-  
разливу дії.

До цієї ж групи очних лікарських засобів слід віднести ріди-  
ни для обробки контактних лінз. Це стерильні, зволожувальні  
і дезінфікувальні водні розчини, які використовують для збері-  
гання, очищення і полегшення аплікації контактних лінз або  
контактних стекол офтальмологічних приладів, шо застосову-  
ють для досліджень ока.

Технологія виробництва очних примочок і рідин для оброб-  
ки лінз аналогічна виробництву очних крапель у флаконах.

1. ОЧНІ СПРЕЇ

Віднедавна за кордоном з’явилася нова лікарська форма для  
лікування офтальмологічних захворювань — очні спреї.

Очні спреї — це дозований (або такий, що дозується) аеро-  
золь, який містить розчини для вприскування в око. Розчини

**— 578 —**

Очні лікарські засоби

для вприскування мають бути щадними, зручними та гігієніч-  
но бездоганними для амбулаторного лікування, оскільки на-  
носяться на око безконтактним способом.

Для дозувальних аерозолів невеликого об’єму (20—50 мл) як  
носій застосовуються азот і азот діоксид. Щоб точно дозова-  
ний викид вмісту потрапляв на око не струменем, тиск пропе-  
ленту повинен бути не вищим 210 кПа при 20 °С. Стерильність  
такої ЛФ досягається складніше, ніж інших лікарських форм  
для очей. Як консерванти не повинні застосовуватися четвер-  
тинні амонієві сполуки через небажане легке піноутворення  
при розпиленні.

Аерозольні частинки добре адсорбуються на слизовій обо-  
лонці, що забезпечує швидке всмоктування лікарської речови-  
ни. Застосування спреїв і аерозолів безболісне, а завдяки висо-  
кій дисперсності частинок їх використання дозволяє значно  
підвищувати терапевтичну ефективність ліків.

Технологія виробництва очних спреїв та аерозолів анало-  
гічна технології виготовлення препаратів, що знаходяться під  
тиском (глава 13 цього підручника).

1. ОЧНІ М’ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Очні м’які лікарські засоби — це однорідні стерильні мазі,  
креми або гелі, призначені для нанесення на кон’юнктиву ока.  
Вони можуть містити одну або більше діючих речовин, розчи-  
нених чи диспергованих у придатній основі. До очних м'яких  
лікарських засобів належать і мазі для повік, які застосовують-  
ся для змазування зовнішньої поверхні або країв очної повіки.

Очні мазі мають відповідати таким показникам якості: сте-  
рильність, відсутність подразливої дії, необхідна терапевтична  
дія, стабільність, однорідний розподіл ЛР або її розчину в мазі,  
м’якість консистенції, швидке утворення найтоншої плівки на  
очному яблуці, добрий контакт з оком і відсутність злипання  
повік. рН мазі повинен відповідати рН слізної рідини, оскіль-  
ки в противному разі виникає сльозотеча і швидко вимивають-  
ся АФІ.

Важливий критерій у технології виготовлення очних мазей —  
консистенція. Очні мазі мають бути м’якими та в температур-  
ному інтервалі 15—50 °С виявляти стабільну в’язкість. При тем-  
пературі 30 °С в’язкість мазі повинна складати 0,3—1,0 Па-с.

— 579 —

*ГЛАВА 15*

Необхідну консистенцію забезпечують мазеві основи, які поді-  
ляють на гідрофобні, гідрофільні (водозмивні, водорозчинні), ад-  
сорбційні. Мазева основа не повинна мати сторонніх включень  
і домішок; необхідно, шоб вона була стерильною, нейтраль-  
ною, легко і рівномірно розподілялася на слизовій оболонці  
ока і кон’юнктиви.

Які гідрофобні основи використовують сплави вазеліну, який  
не містить відновлювальні речовини, і безводного ланоліну  
в різних співвідношеннях. Запропоновані основи, шо містять  
продукти переробки ланоліну: основа, шо складається зі спир-  
тів шерстного воску, церезину, вазелінового масла і вазеліну  
в співвідношенні 4:24:60: 10, а також гідролін (гідрогенізова-  
ний ланолін) та інші речовини.

Поряд з гідрофобними мазями розробляються також гідро-  
фобні гелі із силіцій діоксидом, стеаратами або ж полімерами  
в ролі гелеутворювачів. Однак до цього часу вони не отримали  
належного визнання, оскільки після антимікробної теплової  
обробки спостерігається значна зміна їхньої в’язкості.

Альтернативою гідрофобним основам є гідрофільні основи,  
такі як гідрогелі (желе), гелі на основі ПЕГ, емульсійні та гід-  
рофільні основи на метил целюлозних гелях, емульсії типу олія —  
вода. Лікарські форми, отримані на гідрофільних основах,  
також мають недоліки. Мазі на гідрофільних основах спочатку  
не викликають печії в оці, однак спричиняють неприємне  
відчуття «піску» і мають здатність після висихання склеювати  
повіки. Час їхнього перебування в кон’юнктивальному мішку  
менший, ніж у гідрофобних мазей, що забезпечує меншу  
тривалість терапевтичної дії. Застосування очних мазей на  
ПЕГ-основі обмежене через подразливу дію, спричинену висо-  
кою осмолярністю.

Останнім часом при вивченні біофармацевтичних характе-  
ристик очних мазей встановлено, шо ефективність вивільнен-  
ня ЛР збільшується при застосуванні офтальмологічних основ  
емульсійного типу порівняно з водними краплями. Вивільнен-  
ня АФІ залежить від їх розподілення між олійною і водяною  
фазами емульсійної мазевої основи, дифузії ЛР з основи.

Традиційні офтальмологічні ЛФ для місцевого застосуван-  
ня мають низьку біодоступність через швидке виведення ЛР,  
абсорбцію на кон’юнктиві, часткове виведення дози через лак-  
римацію та нормальну сльозотечу. Для посилення терапевтич-

— 580 —

Очні лікарські засоби

ної дії можна збільшувати або концентрацію діючих речовин,  
або частоту інстиляцій, що часто є недоцільним. Це примушує  
зробити висновок про необхідність пролонгування дії, що,  
з одного боку, дозволить збільшити час контакту між ліками та  
рогівкою і поліпшити терапевтичний ефект, а з іншого боку,  
зменшення кількості інстиляцій сприятиме комфортності  
в застосуванні.

Один з підходів для забезпечення необхідного часу вивіль-  
нення АФІ, що практикується нині, полягає в застосуванні в'яз-  
ких препаратів, найчастіше гідрогелевого типу. Гідрогелі — це  
полімери, що мають здатність набухати у воді або у водних  
розчинах й утворювати желеподібну структуру. Удосконалю-  
ванню технології очних мазей сприятиме спрямований пошук  
нових мазевих основ. Нині на основі гелю карбополу (рідко-  
зшитого кополімеру кислоти акрилової) готують мазі з протиза-  
пальними препаратами (кортизон, дексаметазон, актовегін, сол-  
косерил), антибіотиками і антивірусними речовинами (гента-  
міцин, тетрациклін, хлорсиг, зовіракс, віролекс), вітамінами  
(В2, В6, ВІ2, А, Е, О), антиглаукомними препаратами (пілогель,  
суспензія бетаксололу і т. ін.).

Технологія одержання очних мазей типова і охоплює такі  
стадії:

* підготовку виробництва (підготовку виробничих приміщень,  
  повітря, обладнання, персоналу, спецодягу);
* підготовку лікарських речовин і мазевої основи;
* одержання багатокомпонентної мазевої основи;
* введення лікарських речовин в основу;
* гомогенізацію мазі;
* фасування, пакування і маркування готової продукції.

Очні мазі повинні готуватись з найсуворішим дотриманням  
правил асептики; термостабільні лікарські і допоміжні речови-  
ни мають бути попередньо простерилізовані, а лікарські речо-  
вини, нерозчинні в мазевій основі, повинні бути подрібнені до  
мінімального ступеня дисперсності, що забезпечує високу біо-  
доступність і відсутність відчуття дискомфорту при нанесенні  
мазі. Особливості зміни технології одержання очних мазей ука-  
зуються в окремій НД.

Для пакування очних мазей використовують стерильні ме-  
талеві туби з лакованою внутрішньою поверхнею для запобі-

— 581 —

*ГЛАВА 15*

гання контакту металу з лікарською речовиною. Усе більшого  
поширення знаходять і полімерні матеріали для паковання од-  
норазової дози мазі. Вміст туби має бути не більше 5 г, вони  
повинні бути герметично закупореними, шоб запобігти мікроб-  
ному забрудненню.

Очні олівці — останнім часом дуже рідкісна лікарська фор-  
ма. В офтальмологічній практиці їх застосовують для припі-  
кання слизових оболонок. Олівці для очей одержують шляхом  
плавлення основи і діючих речовин з наступним виливанням  
у спеціальні форми, де вони застигають і, втрачаючи вологу,  
тверднуть.

1. ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ВСТАВКИ

Значне досягнення в галузі фармації очних лікарських за-  
собів — це створення очних лікарських вставок. Очні встав-  
ки — це альтернативна форма пролонгованих препаратів для

очей.

Очні вставки являють собою стерильні тверді або м’які пре-  
парати, призначені для вставки в кон’юнктивальний мішок,  
їхній розмір і форма спеціально призначені для офтальмоло-  
гічного застосування. Вони зазвичай складаються з матриці,  
в яку або включена ЛР, або діюча речовина оточена мембра-  
ною, що контролює швидкість її вивільнення. Діюча речовина  
має добре розчинятися у фізіологічній рідині і вивільнятися  
протягом певного періоду часу.

Очні вставки можна використовувати для місцевої або сис-  
темної терапії. Основне їхнє завдання полягає в збільшенні часу  
контактування препарату і кон’юнктиви. Вони мають суттєві  
переваги перед традиційними очними ЛФ.

Очні лікарські вставки дозволяють здійснювати точне кон-  
трольоване дозування ЛР, забезпечувати пролонгування їхньої  
дії в результаті поступового розчинення вставки в слізній ріди-  
ні та збільшення часу контактування з поверхнею ока, змен-  
шити кількість уведень препарату, підвищити його терапевтич-  
ну концентрацію в тканинах очей, скоротити курс лікування  
у 2—3 рази, а також проводити лікування в умовах, коли інші  
способи застосування ліків утруднені або неможливі.

Сучасна класифікація очних вставок побудована на їхній  
розчинності: розчинні, нерозчинні і біорозчинні.

— 582 —

Очні лікарські засоби

Розчинні офтальмологічні вставки. Цей клас найдавніший.  
Оскільки вставки повністю розчинні, немає необхідності їх  
видаляти з ділянки застосування, що має позитивне значення  
для пацієнта. Розчинні вставки досить добре вивчені та оціне-  
ні тестами in vitro і in vivo. Але для них характерні такі вади, як  
висока швидкість проникнення сльозової рідини до вставки;  
затуманювання зору, викликане солюбілізацією компонентів;  
недостатність контактування з поверхнею ока через їхню струк-  
туру, бо вони сухі і гладкі.

Залежно від природи використаних полімерів розчинні очні  
вставки поділяються на отримані на основі:

* натуральних полімерів;
* синтетичних або напівсинтетичних полімерів.

Уперше розчинні очні вставки на основі натурального поліме-  
ру— колагену були розроблені С. М. Федоровим у вигляді по-  
в’язки після хірургічних операцій ока. Відтоді наукові досліджен-  
ня в основному спрямовані на поліпшення механізму вивіль-  
нення ЛР і способів їхнього введення до вставки. Такі системи  
дають можливість зменшити кількість ускладнень і прискорити  
загоєння ушкоджених тканин ока. Кінетику вивільнення ліків зі  
вставок цього виду доцільно порівняти з кінетикою вивільнення  
лікарських речовин з гідрофільних контактних лінз.

Переваги розчинних очних вставок на основі синтетичних і на-  
півсинтетичних полімерів полягають у простому дизайні і мате-  
ріалах, які традиційно використовуються в офтальмології, лег-  
кій технології одержання (повільне випаровування, екструзія,  
стискання або пресування у формах).

Вивільнення діючих речовин з таких систем характеризу-  
ється двома різними фазами: перша відповідає проникненню  
сльозової рідини у вставку, шо викликає дифузію речовини та  
утворення шару гелю навколо пори вставки. Таке зовнішнє  
гелеутворення спричиняє другу фазу, що відповідає зменшен-  
ню швидкості вивільнення, яке продовжує контролюватися  
дифузією.

Нерозчинні офтальмологічні вставки. Цю групу очних вста-  
вок класифікують у такий спосіб: а) дифузійні системи; б) осмо-  
тичні системи; в) гідрофільні контактні лінзи. Основний вада  
нерозчинних вставок — необхідність обов’язкового видалення  
після їх використання.

— 583 —

*ГЛАВА 15*

Дифузійні офтальмологічні вставки складаються із централь-  
ного резервуара і АФІ, помішених у ньому. Резервуар побудо-  
ваний із спеціальних напівпроникних або мікропористих мем-  
бран, завдяки чому ЛР дифундують з певною швидкістю. Ви-  
вільнення з таких систем контролюється слізною рідиною, шо  
проникає через мембрану і сприяє досягненню необхідного вну-  
трішнього тиску, який дозволяє керувати вивільненням речо-  
вин із резервуара.

Резервуар може складатися з гліцерину, етиленгліколю, про-  
піленгліколю, води, суміші метилцелюлози з водою, натрій аль-  
гінату, полівінілпіролідону, поліоксіетиленстеарату, жирних ки-  
слот. Мікропористі мембрани можуть виготовлятися з полікар-  
бонатів, полівінілхлоридів, поліамідів, полісульфонів, поліетерів,  
полівінілацетатів, поліуретану, акрилових смол, естерів целюло-  
зи, крос-зшитих поліетиленоксиду, полівінілпіролідону, спирту  
полівінілового.

Швидкість вивільнення ЛР з таких систем характеризуєть-  
ся трьома фазами. Початкова швидкість звичайно висока, шо  
відповідає досягненню стану рівноваги між резервуаром і по-  
верхнею ока. Потім швидкість зменшується до деякого сталого  
значення, шо відповідає рівномірній швидкості вивільнення  
речовин. У третій фазі відбувається остаточне зменшення швид-  
кості вивільнення, що відповідає зниженню кількості діючих  
речовин.

Осмотичні офтальмологічні вставки складаються з цен-  
тральної частини, оточеної периферійною. Центральна части-  
на може складатися як із простого резервуара, так і з двох різ-  
них відділів. У першому випадку резервуар складається з ЛР,  
розподілених у полімерній матриці. Водопроникна матриця  
може бути виготовлена з кополімерів етиленвінілових етерів,  
пластифікованих полівінілхлоридів або поліамідів, поліізобу-  
тилену, поліетилену, крос-зв’язаного полівінілпіролідону, полі-  
уретану.

Резервуар разом з ЛР може містити розчинені допоміжні  
речовини для створення осмотичного тиску. З цією метою ви-  
користовують натрій хлорид, натрій і калій сульфати, кальцій  
сульфат, калій гідрофосфат, магній хлорид або сульфат, літій  
хлорид, кальцій лактат, магній сукцинат, кислоту винну, аце-  
тамід, сорбітол, манітол, глюкозу і лактозу.

**— 584 —**

Очні лікарські засоби

В іншому випадку активна субстанція і речовини для ство-  
рення осмотичного тиску вміщують у два різні відділення. Ре-  
зервуар із АФІ оточений еластичною непроникною мембраною,  
а резервуар із допоміжними речовинами — напівпроникною мем-  
браною.

Периферійна частина осмотичних вставок містить плівку  
з нерозчинного напівпроникного полімеру на основі, напри-  
клад, похідних ацетилцелюлози, етиленвінілацетату, поліесте-  
рів акрилової та метакрилової кислот, естерів полівінілалкілу,  
полістиролу. Характер вивільнення лікарських речовин з ос-  
мотичних вставок різний і залежить від їхньої будови.

Нині клас гідрофільних контактних лінз розвивається най-  
швидше. Контактні лінзи являють собою когерентну систему —  
ковалентно крос-зв’язаний гідрофільний або гідрофобний по-  
лімер, структура якого дозволяє утримувати воду, водні розчи-  
ни ЛР або тверді компоненти. Полімерна сітка складається  
з повторюваних одиниць тих же самих або різних мономерів,  
які утворюють довгі ланцюги. Ці ланцюги з’єднані внутрішні-  
ми містками, або крос-лініями, які відповідають за когерентну  
структуру системи. Такі крос-лінійні системи не розчиняють-  
ся, але можуть набухати, абсорбуючи воду.

Великою перевагою контактних лінз є те, що це єдиний  
клас офтальмологічних лікарських форм, здатних одночасно  
коректувати рефракційні вади зору і забезпечувати лікування  
деяких патологій ока.

Використання контактних лінз як систем доставки Л Р ускла-  
днене з двох причин. По-перше, у процесі застосування відбу-  
вається постійне контактування рук пацієнта з лінзами, шо  
призводить до високого ризику контамінації і частих процедур  
промивання, а це спричиняє втрату ліків. По-друге, це віднос-  
но висока ціна. Тому перспективи розвитку контактних лінз  
як носіїв лікарських речовин пов’язані з вирішенням питань  
щодо створення лінз для постійного носіння протягом усього  
періоду лікування.

Біорозчинні офтальмологічні вставки являють собою матри-  
цю з гомогенно диспергованою ЛР, яка включена або не вклю-  
чена в гідрофобний шар. Цей шар непроникний для діючих  
речовин. Основними компонентами цього виду вставок є так  
звані біорозчинні полімери, тобто матеріали, що піддаються

— 585 —

*ГЛАВА 15*

гідролізу хімічних зв’язків і, отже, розчиненню. Біорозчинність  
тут визначається як властивість матеріалу протягом тривалого  
часу розпадатися на складові частини або виділятися зі струк-  
тури внаслідок дії на нього середовиша ока. Цей процес не  
повинен чинити токсичної дії на око.

З біорозчинних очних вставок важко контролювати процес  
вивільнення лікарських речовин. Але сьогодні запропоновані  
різноманітні методи контролю вивільнення: використання но-  
вих перспективних біорозчинних матеріалів; зміна складу вве-  
денням різних допоміжних речовин для збільшення або змен-  
шення швидкості ерозії вставки (як правило, аніонні ПАР при-  
скорюють процес ерозії, катіонні — сповільнюють його). Вдалі  
біоерозійні матеріали для офтальмологічного застосування —  
поліортоестери і поліортокарбонати. При вивільненні ліків  
з таких систем дуже важливий контакт засобу зі слізною ріди-  
ною, включаючи поверхневу біоерозію матриці. Але основна  
користь цих біоерозійних полімерів полягає в можливості мо-  
дуляції швидкості їх ерозії через модифікацію їхньої кінцевої  
структури впродовж синтезу.

Сучасні офтальмологічні вставки належать до препаратів  
третього покоління, але історія їх розвитку почалась зі ство-  
рення та удосконалення мінімсів, ламелів та очних плівок.

Мінімси — це невеликий резервуар з високополімерного  
матеріалу, розрахований на невелику кількість рідких (4—12 кра-  
пель) або мазеподібних (близько 0,5 г) ліків. Форма мінімса  
дозволяє легко розкрити його, видавити 1 краплю розчину або  
100 мг мазі, струснути для очищення вихідного отвору, а потім  
нанести на слизову оболонку в кон’юнктивальний мішок од-  
ного або обох очей кілька крапель розчину або порцію мазі.

Виготовляються мінімси за кордоном багатьма фармацев-  
тичними підприємствами на спеціальних формувальних маши-  
нах. Як вихідний матеріал використовують гранульований по-  
ліетилен високого тиску, що стерилізується етиленоксидом  
і подається на автоматичне заповнення за допомогою дозу-  
вального автомата стерильним розчином або маззю з вмістом  
відповідної ЛР. Після наповнення мінімси герметизують в асеп-  
тичних умовах або знову стерилізують етиленоксидом, паку-  
ють у фольгу або інші матеріали, на які наносять необхідні  
дані (назву ліків, дозу, термін придатності, серію, спосіб вжи-  
вання тошо).

— 586 —

Очні лікарські засоби

Очною ЛФ одноразового застосування, призначеною для  
закладання в кон’юнктивальний мішок, є ламелі — невеликі  
желатинові овальні диски діаметром 3 мм, які містять у складі  
желатинової маси різні ЛР, що застосовуються в офтальмоло-  
гічній практиці.

Оригінальною офтальмологічною ЛФ одноразового засто-  
сування слід назвати очні плівки — пластинки овальної форми  
(середньою масою 0,015 г і розміром 9,0x4,5x0,35 мм), які ви-  
готовляються з біорозчинного і сумісного з тканинами ока  
полімеру та лікарських речовин. Вони призначені для введен-  
ня цих речовин у кон’юнктивальну порожнину при вірусних,  
бактеріальних, алергічних та інших захворюваннях ока, а та-  
кож для прискорення репаративних процесів після ушкоджен-  
ня ока. Очні плівки використовують для заміни частих інста-  
ляцій очних крапель і пролонгування дії ЛР за рахунок подов-  
ження часу їх контактування з тканинами ока. Розчинність  
плівок визначається складом основи і може складати 35—90 хв.  
Промисловістю освоєний випуск очних плівок з сульфапіри-  
дазин-натрієм, неоміцин сульфатом, флореналем, дикаїном,  
пілокарпін гідрохлоридом, канаміцином та іншими лікарськи-  
ми засобами.

1. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ  
   ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Очні краплі згідно з ДФУ та фармакопеями провідних країн  
Європи контролюють за такими показниками якості: опис:  
ідентифікація; прозорість; кольоровість; рН: супутні домішки:  
об’єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів); сте-  
рильність; механічні включення: кількісне визначення діючих  
речовин і антимікробних консервантів.

В очних краплях, до складу яких входять речовини, що за-  
безпечують певну в’язкість, додатково контролюють в язкість.

Для очних крапель у вигляді олійних (масляних) розчинів  
додатково контролюють кислотне й перекисне числа.

Для очних крапель у вигляді суспензій додатково контро-  
люють розмір частинок: не допускається наявність частинок  
розміром понад 90 мкм. Багаторазовий контейнер має містити  
не більше 10 мл препарату.

— 587 —

*ГЛАВА 15*

Очні примочки мають бути прозорими, вільними від части-  
нок та стерильними. На етикетні багатолезових контейнерів  
зазначають термін зберігання препарату після розкриття кон-  
тейнера, який не має перевищувати чотирьох тижнів.

Очні м’які лікарські засоби повинні відповідати вимогам за-  
гальної статті «М’які лікарські засоби для місцевого застосу-  
вання». Додатково очні мазі контролюють за такими показни-  
ками якості: маса вмісту контейнера, металеві частинки, сте-  
рильність, герметичність контейнера. Для очних мазей, основи  
яких містять триглінериди жирних кислот, додатково контро-  
люють кислотне й перекисне числа. Очні м’які лікарські засоби,  
що містять дисперговані тверді частинки, мають витримувати  
випробування на розмір частинок (не допускається наявність  
частинок розміром понад 90 мкм).

Для очних лікарських вставок проводять контроль відповід-  
ності до вимог статті «Однорідність вмісту діючої речовини  
в одиниці дозованого лікарського засобу» визначають; дозу ді-  
ючої речовини, що вивільняється за одиницю часу; стерильність,  
розчинність (для розчинних і біорозчинних вставок); фізико-  
хімічні властивості (прозорість, суцільність, шорсткість поверх-  
ні, еластичність, міцність та інші показники).

1. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ЛІКАРСЬКИХ  
   ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

Перспективи розвитку лікарських засобів для застосування  
в офтальмології пов’язані з розробкою і випуском очних те-  
рапевтичних систем (ОТС) нових поколінь з регульованим ви-  
вільненням і спрямованою доставкою діючих речовин у зону  
патології.

Насичення фармацевтичного ринку офтальмологічними лі-  
карськими засобами можливе за рахунок постійного розши-  
рення асортименту на основі оригінальних субстанцій, пошуку  
і вивчення нових допоміжних речовин, вдосконалення техно-  
логій виготовлення, оснащення виробників передовим техно-  
логічним обладнанням, яке дозволило б випускати нові препа-  
рати високої якості, що мають високу біодоступність, стійкість  
у процесі зберігання, які б відрізнялися простотою і зручністю  
при користуванні пацієнтами.

— 588 —

ГЛАВА 16

Досягнення і перспективи розвитку  
фармацевтичних технологій

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
   І КЛАСИФІКАЦІЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СИСТЕМ

Для фармацевтичної промисловості, як і для інших галузей  
виробництва, характерна зміна поколінь продукції, шо випус-  
кається. За останні десятиліття серед лікарських форм зміни-  
лося кілька поколінь:

1. традиційні лікарські форми;
2. пролонговані лікарські форми;
3. лікарські форми з контрольованим вивільненням активних  
   речовин;
4. лікарські форми для спрямованого транспорту і доставки  
   лікарських речовин у мішені.

Деякі вчені (Bhaskara R. Jasti and Tapash K. Ghosh) виділя-  
ють п’яте покоління ліків — генну терапію, яку пов’язують зі  
спрямованою доставкою терапевтичних агентів у генетично  
уражені клітини методами генної інженерії та нанотехнології.

Традиційні лікарські форми (у яких коротка біофармацев-  
тична фаза, незадовільна біодоступність і висока частота за-  
стосування) і навіть препарати з пролонгованим ефектом хара-  
ктеризуються тим, що концентрація активних речовин у кро-  
вотоку не регулюється і часто відрізняється від терапевтичної.  
Оптимальне наближення до природних фізіологічних процесів  
організму людини мають лікарські форми третього і четверто-  
го поколінь, головною перевагою яких є рсгульованість і про-  
грамованість вивільнення АФІ.

Удосконалення регульованості та спрямованості дії БАР від-  
недавна — головний напрям у розвитку фармацевтичної тех-  
нології. Найбільшої уваги серед лікарських форм з регульова-  
ною швидкістю вивільнення ЛР заслуговують терапевтичні лі-  
карські системи.

Терапевтичні системи (ТС) на відміну від традиційних не  
розпадаються відразу ж після їх уведення в організм, а функ-

**— 58» —**

*ГЛАВА 16*

ціонують протягом необхідної тривалості терапевтичної дії.  
Велика перевага терапевтичних систем полягає в тому, шо їх  
одноразове введення в організм забезпечує тривалу дію, за-  
безпечуючи на постійному рівні терапевтичну концентрацію.  
Такі форми гарантують стабільне постачання організму ЛР  
і зменшення їх побічних ефектів, забезпечують точність до-  
зування, безпечність, широкий спектр дії і зручність для паці-  
єнта. Застосування ТС дає можливість зменшити курсову дозу  
ЛР. Терапевтичні лікарські системи мають частково або повні-  
стю характеризуватися:

* пролонгованою дією;
* регульованим або програмованим вивільненням ЛР;
* цільовим транспортом ЛР до органу-мішені.

Час вивільнення АФІ залежить від виду терапевтичної сис-  
теми. Він може складати від кількох діб до кількох років, що  
особливо важливе для лікування хронічних захворювань. У цей  
період терапевтичні системи повинні забезпечити постійну  
концентрацію лікарської субстанції в організмі. Швидкість  
вивільнення ЛР не залежить від їх кількості в системі і узго-  
джується з кінетикою нульового порядку, вона не зменшується  
одночасно зі зменшенням кількості субстанції в цій формі,  
а залежить від властивостей допоміжних речовин, терапевтич-  
ної програми і виду системи. ТС характеризується не дозою,  
а кількістю лікарської субстанції, що надійшла до організму за  
одиницю часу.

До «ідеальної» терапевтичної системи висувається низка ви-  
мог: простота отримання; стабільність при зберіганні та прий-  
манні (зокрема стерильність); відсутність токсичності та алер-  
генності; забезпечення захисту активних речовини від деграда-  
ції; акумулювання препарату в місці дії і вивільнення його  
в терапевтичній дозі; біодеградування при мінімальній токсич-  
ності тощо.

ТС здебільшого складається з таких елементів:

* лікарської речовини (яка приєднана до носія або включена  
  в нього);
* терапевтичної програми;
* носія всієї системи або джерела енергії;
* елемента зв’язку з біологічною системою — акцептора або  
  елемента «упізнавання», шо забезпечує процес специфіч-  
  ного впізнавання і з’єднання.

— 590 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

1. ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ  
   З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

До переваг терапевтичних систем з контрольованим вивіль-  
ненням ЛР належать: ефективніша терапія; виключення мож-  
ливості як передозування, так і недодозування; підтримання  
концентрації активної речовини на необхідному рівні; нечасті  
введення препарату; зручність для пацієнта.

Водночас системи з контрольованим вивільненням мають  
деякі недоліки, які полягають у можливій токсичності та біо-  
несумісності матеріалів, що входять до складу таких систем,  
утворенні небажаних продуктів розпаду, необхідності хірургіч-  
ного втручання для інсталяції або видалення системи, можли-  
вому- дискомфорті пацієнта, достатньо високій вартості порів-  
няно з традиційними ЛФ. На підставі перелічених вище пере-  
ваг і недоліків систем з регульованим вивільненням ЛР можна  
сформулювати вимоги до такої системи; вона має бути інерт-  
ною, біосумісною, механічно міцною, зручною для пацієнта,  
здатною інкорпорувати в себе достатню кількість АФІ, легко  
інсталюватися і видалятися з організму, технологія її виготов-  
лення повинна бути простою, а система має легко піддаватися  
стерилізації.

Терапевтичні системи з контрольованим вивільненням роз-  
поділяють на групи залежно від механізмів вивільнення і шляхів  
проникнення лікарського засобу в організм хворого. їх поділяють:

* на пасивні, у яких сили, що спричиняють вивільнення ЛР.  
  виникають усередині системи (дифузія, осмос тощо);
* активні, у яких сили, що вивільняють ЛР, виникають під  
  дією набухання або біодеструкції в організмі;
* системи, що самопрограмуються, вивільнення з яких відбу-  
  вається за ендосигналом (наприклад, системи, що містять  
  інсулін, реагують на рівень глюкози в крові).

Зараз розглядають три основні типи контрольованого ви-  
вільнення ЛР, при яких спостерігаються різні концентраційні  
профілі їх вмісту в плазмі. Для 1-го типу вивільнення характер-  
не підтримання сталої концентрації БАР упродовж заданого  
проміжку часу. Такий механізм вивільнення використовується  
у випадках, коли необхідне підтримання концентрації ЛР в крові  
на стабільному терапевтичному рівні впродовж тривалого про-  
міжку часу.

— 591

*ГЛАВА 16*

2-й тип забезпечує циклічне вивільнення АФІ протягом  
тривалого періоду. Терапевтичні системи з таким механізмом  
вивільнення можуть бути використані в терапії, яка вимагає  
епізодичного збільшення концентрації ЛР, шо настає після  
періоду «відпочинку» (тобто коли концентрація БАР різко зни-  
жується за терапевтичний рівень).

При 3-му типі контрольоване вивільнення відбувається під  
дією змін в організмі або яких-небудь інших зовнішніх чинни-  
ків (зміна рН, температури або концентрації БАР може спро-  
вокувати вивільнення ЛР із системи). Наприклад, при лікуван-  
ні діабету важливо те, шоб виділення інсуліну відбувалося лише  
після того, як вміст глюкози в крові досягне певного критич-  
ного рівня. Таким чином, цей тип систем доставки ЛР пови-  
нен мати у своєму складі чутливі до концентрації глюкози ку-  
р’єри, які регулюватимуть вивільнення інсуліну в кровоток.  
ТС можуть вивільняти ЛР шляхом таких механізмів:

+ дифузії— резервуари і і матричні, виготовлені зі стабіль-  
них і деградуючих полімерів;

+ хімічного руйнування полімеру за осмотичним механізмом  
або активацією розчинниками;

+ з магнітним і ультразвуковим регулюванням вивільнення,  
а також з управлінням мікрокомп’ютерами.

Дифузія відбувається, коли ЛР виходить із системи з конт-  
рольованим вивільненням у навколишнє середовище. Така  
дифузія може відбуватися на макроскопічному (через отвори  
в матриці системи) або на молекулярному (проходження між мо-  
лекулами матриці) рівні. Полімер і активна речовина можуть  
утворювати гомогенну систему. Прикладом матричних систем  
з контрольованим вивільненням є полімерні мікросфери.

Системи, що реагують на зміни навколишнього середови-  
ща, забезпечують вивільнення ЛР тільки в особливих умовах.  
До того поки така система не потрапляє в певне середовище,  
вона непроникна для БАР. Такі системи принципово відрізня-  
ються від резервуарних і матричних систем, які є стабільними  
в біологічних середовищах і не змінюють своїх розмірів шля-  
хом набухання або деградації.

Системи контрольованого набухання спочатку сухі, а після  
потрапляння в організм вони абсорбують воду чи іншу рідину  
організму і набухають. При набуханні збільшується розмір по-  
лімерної системи, і розчинник проникає всередину системи.

— 592 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

забезпечуючи дифузію ЛР через сітку набряклої системи в нав-  
колишнє середовище. Як матеріал для таких систем викорис-  
товують гідрогелі, які набухають без розчинення при потрап-  
лянні у воду чи іншу біологічну рідину. Такі гідрогелі можуть  
абсорбувати значну кількість рідини (60—90 %). Склад гідро-  
гелів може бути підібраний таким чином, шо набухання від-  
буватиметься лише при зміні певних параметрів навколиш-  
нього середовища, наприклад температури, рН, іонної сили та  
інших параметрів.

Набухання гідрогелів може бути оборотним після припи-  
нення дії певного чинника і це викличе припинення вивіль-  
нення ЛР із системи. Більшість рН-чутливих гідрогелів набу-  
хають при високих значеннях рН і повертаються в початковий  
стан при низьких значеннях рН. Таким чином, найприйнятні-  
ше їх застосовувати при пероральному шляху введення: АФІ  
залишатиметься всередині системи при низьких значеннях рН  
у шлунку і вивільнятиметься при потраплянні в тонкий кише-  
чник при високих значеннях рН.

Усі описані раніше системи не змінюють своєї хімічної струк-  
тури при введенні в організм. Проте останнім часом велика  
увага і значна кількість досліджень була проведена з розробки  
біодеградуючих систем. Такі матриці руйнуються всередині тіла  
під впливом природних біологічних процесів, тому видалення  
системи з організму після вивільнення з неї ЛР не потрібне.

Лікарські форми з контрольованим вивільненням, залежно  
відфізико-хімічних принципів дії і будови, по-  
діляють на кілька типів.

У резервуарних (мембранних) системах Л Р помішена всере-  
дину резервуара, обмеженого мембраною. Залежно від хімічної  
будови мембрана може бути проникна для речовин, розчинних  
у воді або ліпідах. Завдяки мікропористій будові мембрани ви-  
хід АФІ може відбуватися за допомогою дифузії залежно від  
різниці концентрації речовини по обидві сторони мембрани.  
Швидкість дифузії ЛР крізь мембрану і визначає швидкість  
вивільнення. При цьому враховується проникність мембрани  
для ЛР, розміри, однорідність і звивистість пор, гідро-, ліпо-  
фільність та інші параметри мембрани. Простою моделлю та-  
кої системи є мікрокапсули.

Для транспорту ЛР з резервуара до видавального отвору по-  
трібне джерело енергії. У більшості ТС видавальним отвором

— 593 —

*ГЛАВА їв*

(. поверхня мембрани. Як матеріал для мембрани широко ви-  
користовують полімери типу «Хрономер». Ця назва характерна  
для групи полімерів з різними фізичними властивостями (твер-  
ді, желеподібні, гумоподібні речовини).

Матричні (монолітні) системи являють собою ЛР, поміше-  
ну в полімерну матрицю, яка або розчиняється (система, шо  
біодеградує), або набухає (система, що не руйнується) під дією  
біологічних середовищ організму. Системи, шо не руйнують-  
ся, є розчином або суспензією ЛР у полімері, і виготовляють їх  
у вигляді плівок, куль, паличок або іншої форми, які вводять  
в порожнини організму або імплантують під шкіру.

Особливий інтерес викликають системи на основі біодегра-  
дуючих носіїв, які при контакті з рідинами організму поступо-  
во переходять у розчинений стан або піддаються біоерозії.  
Швидкість дифузії ЛР залежить від швидкості набухання  
або розчинення полімеру. Основою для створення матриць є  
полімери, які гідролізуються або біодеградують. їх залежно від  
природи поділяють:

* на гідрофільні (похідні целюлози, альгінової та акрилової  
  кислот, агар-агар, колаген і т. ін.);
* гідрофобні (натуральний віск, синтетичні тригліцериди жир-  
  них кислот, вищі жирні спирти тощо);
* інертні, утворені нерозчинними полімерами (ПВХ, поліети-  
  лен, кополімери вінілацетату, вінілхлориду і т. ін.);
* неорганічні (бентоніти, цеоліт, кальцій фосфат, барій суль-  
  фат тощо).

Серед переваг матричних систем доставки порівняно з ре-  
зервуарними виділяється можливість суттєвого зменшення роз-  
міру і відсутність необхідності введення для резервуара регу-  
лювальних елементів. Недоліком матричних систем, що не руй-  
нуються, є необхідність видалення їх з організму по закінченні  
терапевтичної дії.

В осмотичних системах (міні-насоси) швидкість вивільнен-  
ня ЛР залежить від значення осмотичного тиску всередині сис-  
теми. Вони здебільшого являють собою суміш ЛР і осмотично-  
го агента (солі), оточену напівпроникною мембраною.

ТС з магнітним регулюванням дозволяють при одноразово-  
му застосуванні протягом тривалого часу підтримувати рівень  
ЛЗ усередині бажаного терапевтичного діапазону концентра-  
цій; забезпечувати вибірковість транспорту ЛР і тим самим

— 594 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

знижувати його рівень в іншій частині організму; зменшувати  
необхідність у подальшому втручанні медперсоналу; запобіга-  
ти руйнуванню лікарського засобу і робити лікування комфорт-  
нішим для хворого.

Більш перспективними вважаються ТС, що працюють за  
принципом зворотного зв’язку: швидкість вивільнення ЛР з них  
регулюється мікропроцесором з урахуванням фізіологічної  
необхідності.

У перспективних системах доставки має здійснюватися не  
лише зовнішнє регулювання і програмування, але й саморегу-  
лювання розподілу ЛЗ на основі замкнутого циклу обігу за уча-  
сті сенсорів. Принцип сенсорного регулювання грунтується на  
біохімічних процесах організму. Саморегулювання може здійс-  
нюватися за рахунок гормонів, вуглеводів, жирів, ферментів,  
електролітів, шо містяться в організмі, співвідношення глюко-  
за — глікоген, значення рН, електричних сигналів біосистем  
тощо. Терапевтичні системи повинні бути мінімальних розмі-  
рів і піддаватися біоруйнуванню, щоб знизити ризик сторонніх  
реакцій.

ТС за механізмом дії поділяють на системи загальної  
дії (для перорального, трансдермального і парентерального  
шляхів уведення) і на системи локальної дії (для введення  
в око, матку, ректальний і внутрішньопорожнинний шляхи вве-  
дення).

Залежно від шляху введення системи доставки Jl Р по-  
діляють на такі групи:

* пероральні і защічні: оральні системи контрольованого ви-  
  вільнення; осмотичні системи для вивільнення Л Р в ШКТ;  
  колоїдні системи; системи з «пульсуючою» подачею актив-  
  ного компонента; системи з миттєвим розчиненням ЛЗ;  
  букальні таблетки і коржики; адгезивні пластирі;
* трансдермальні (TTC): нашкірні смужки з вивільненням ЛЗ  
  протягом 1—7 днів; системи “Azone”; нашкірні системи  
  з «пульсуючою» подачею ЛЗ (мазі, креми, лосьйони, аеро-  
  золі, пластирі);
* офтальмологічні: системи з уведенням ЛЗ під віко; пролон-  
  говані очні системи, плівки, очні вставки;
* внутрішньопорожнинні: вагінальні терапевтичні системи, су-  
  позиторії і таблетки; осмотичні міні-насоси для ректально-  
  го введення; системи для введення ліків через ніс;

**— 595**

*ГЛАВА 16*

г■ системи різного типу, інфузійні системи, шо імплантують-  
ся; зовнішні осмотичні насоси; стоматологічні системи; мат-  
ричні системи на гідрофільних і гідрофобних композиціях;  
багатофазні ліпосомальні системи та інші.

1. ПЕРОРАЛЬНІ  
   ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

Цей вид ТС слід розглядати як подальший розвиток і вдос-  
коналення лікарських форм, оскільки вони є переважно систе-  
мами з саморегуляцією і зворотним зв’язком. Основний ком-  
понент цієї системи — макромолекулярна полімерна мембра-  
на, яка регулює віддачу і фіксацію ЛР залежно від її вмісту  
в крові. Така саморегуляція здійснюється завдяки тому, шо  
макромолекули використовуваного полімеру мають здатність  
змінювати свою конформацію залежно від концентрації ЛР  
в крові.

На вивільнення ЛР із них впливають такі чинники, як при-  
рода допоміжних речовин; співвідношення кількості полімеру  
і ЛР; форма матричної системи; наявність оболонки.

Основні технологічні способи отримання пероральних ТС —  
покриття їх оболонкою та інкорпорування.

Серед ТС, отриманих шляхом інкорпорації, велику зацікав-  
леність викликають матричні таблетки. У них допоміжні речо-  
вини утворюють безперервну сітчасту структуру (матрицю), в якій  
рівномірно розподілена ЛР. Матриця поволі розчиняється в ШКТ  
або виводиться з організму у вигляді пористої маси, пори якої  
заповнені рідиною. Такі таблетки ще називають скелетними, або  
каркасними. Крім того, матриця є бар’єром, який обмежує кон-  
такт ЛР з рідинами ШКТ і контролює її вивільнення.

Залежно від природи допоміжних речовин мат-  
риці підрозділяють на гідрофільні, гідрофобні, інертні і неор-  
ганічні.

Гідрофільні (гідроколоїдні) матриці містять похідні целюло-  
зи, кислоти альгінової, агар-агар, полімери кислоти акрилової  
та інші речовини.

Гідрофобні (ліпідні) — це натуральний віск (карнаубський)  
або синтетичні тригліцериди жирних кислот; міристинової,  
пальмітинової, стеаринової; гідровані рослинні олії, вищі жир-  
ні спирти.

— 596 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

Інертні матриці утворені нерозчинними полімерами (полі-  
вінілхлорид, поліетилен, кополімери вінілацетату, вінілхлори-  
ду, мікрокристалічна целюлоза).

Неорганічні матриці отримують за допомогою нерозчинних  
речовин (двозаміщений кальцій фосфат, аеросил, барій суль-  
фат, бентоніт, цеоліт і т. ін.).

Як правило, матричні таблетки отримують шляхом прямо-  
го пресування із суміші лікарських і допоміжних речовин; мік-  
рогранул і мікрокапсул або сухого грануляту з використанням  
полімеру.

Швидкість вивільнення речовин із системи можна регулю-  
вати зміною площі поверхні, товщини і проникності мембра-  
ни. Пористість матриці має значний вплив на швидкість ви-  
вільнення ЛР, яку регулюють силою тиску пресування, ступе-  
нем здрібнення компонентів матриці, кількістю легкорозчинних  
речовин-перетворювачів. Як перетворювачі використовують  
натрій хлорид, ПЕГ та інші сполуки. Ці речовини, розчиняю-  
чись у рідині, шо проникає крізь матрицю, збільшують у ній  
кількість заповнених розчинником капілярів, шо підвищує  
швидкість дифузії ЛР. Однак наявність у матриці великої кіль-  
кості пор, заповнених повітрям, є бар’єром і зменшує швид-  
кість дифузії ЛР. Перетворювач звичайно вводять до складу  
таблетки простим змішуванням з компонентами матриці, шо  
веде до рівномірного їх розподілу. Є інші шляхи отримання  
таких таблеток. Нині апробовані пероральні ТС з літій сульфа-  
том, залізо сульфатом, індометацином та іншими сполуками.  
Відомі системи типу «Орос», призначені для важкорозчинних  
у воді ЛР, які мають дві камери, відокремлені еластичною пе-  
регородкою. Одна з камер з отвором містить суспензію ЛР.  
Друга — відокремлена від першої еластичною оболонкою і за-  
повнена осмотично активною речовиною (натрій хлоридом).  
Осмотичний тиск, який виник при розчиненні натрій хлори-  
ду, діє на еластичну перегородку і виштовхує зі сталою швид-  
кістю лікарську субстанцію через мікроотвори назовні.

При розробці лікарських систем для ротової порожнини не-  
обхідно враховувати дві основні відмінності між букальним  
і сублінгвальним шляхами введення ЛР. По-перше, ці дві сли-  
зові оболонки значно розрізняються за їх здатністю всмоктузза-  
ти ЛР. По-друге, гладка мускулатура букальної ділянки віднос-  
но малорухлива, на відміну від субл і низальної ділянки, яка.

— 597 —

*ГЛАВА 16*

до всього іншого, густо омивається слиною. Таким чином, бу-  
кальна слизова оболонка більше підходить для пролонгованого  
вивільнення ЛР, для транспорту молекул з меншою проник-  
ною здатністю, і, можливо, для ЛР білкової природи.

У зв’язку з низькою проникністю букальної слизової обо-  
лонки до складу ТС часто вводять речовини, шо підсилю-  
ють проникність ЛР крізь слизову оболонку (пенетранти).  
Для цих цілей використовують різні етери, апротинін, азон,  
бензалконій хлорид, цетилпіридинові солі, циклодекстрини,  
кислоту лаурилову та її солі, пропіленгліколь, фосфоліпіди,  
ментол, саліцилати, ЕДТА та її солі, сульфооксиди та алкільні  
глікозиди.

Більшість букальних ТС було розроблено для подолання двох  
основних обмежувальних чинників для цього шляху введення:  
недостатньо швидке вивільнення ЛР з системи і вимивання їх  
із зони всмоктування. Останнє пов’язане з наявністю слини,  
яка є розчинником дія ЛР, тому при створенні оральних ре-  
зервуарних ТС використовують гідрофільні матеріали. Для бу-  
кальних ТС часто використовують біоадгезивні полімери, які  
можуть приєднуватися до біологічного субстрату. Термін «му-  
коадгезивні» використовують, коли субстратом є тканина сли-  
зової оболонки. До них належать синтетичні полімери: кисло-  
та поліакрилова, гідроксипропілметилцелюлоза, похідні полі-  
метакрилату, поліуретани, епоксидні смоли (гуми) і натуральні  
полімери, такі як кислота гіалуронова і хітозан (похідна хіти-  
ну, який є амінополісахаридом, шо виробляється зі здрібнених  
оболонок ракоподібних, таких як креветки і краби). Хітозан за  
своєю хімічною структурою схожий із целюлозою і рослинною  
клітковиною, має з ними багато спільних властивостей, але  
несе позитивний заряд і тому активно притягає жири.

Загалом, мукоадгезивні ТС можуть використовуватися як  
для сублінгвального, так і букального застосування. Вони за-  
безпечують настання фармакологічної дії ЛР протягом 1—3 хв  
після введення і тривалість дії від ЗО хв до 5 год.

ТС для контрольованого вивільнення ЛР через слизову обо-  
лонку ротової порожнини зазвичай складається з непроникної  
основи і шару мукоадгезивного полімеру, який містить ЛР  
(рис. 16.1, а). Розмір і форма залежать від місця аплікації (бу-  
кальний, сублінгвальний або гінгівальний). Тривалість адгезії  
до слизової оболонки залежить від типу і густини полімеру.

— 598 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

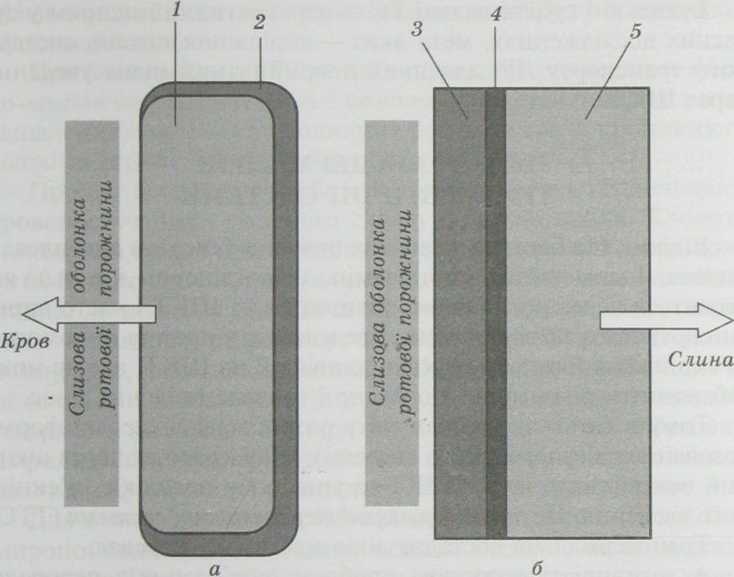


Рис. 16.1. Терапевтичні системи:

а — для системного транспорту ЛР через слизову оболонку ротової порожнини:  
1 — мукоадгезивний полімерний шар з ЛР; 2—непроникна основа: б—для міс-  
цевого застосування в ротовій порожнині: і—адгезив; 4— антиадгезив; 5—вос-  
коподібний матеріал з ЛР

Швидкість вивільнення ЛР регулюється кінетикою розчинен-  
ня полімеру в більшій мірі, ніж швидкість дифузії ЛР крізь  
полімер.

ТС для місцевого застосування в ротовій порожнині також  
зазвичай складається з трьох шарів (рис. 16.1, б): верхній —  
з неадгезійної воскоподібної речовини, шо містить ЛР; серед-  
ній — з антиадгезійного матеріалу (магній стеарату), а нижній  
призначений для кріплення до слизової оболонки і складаєть-  
ся з полімеру. Така трирівнева система забезпечує постійну  
концентрацію ЛР в слині (зазвичай антисептичні препарати)  
упродовж 3 год.

На основі біорозчинних полімерів розроблено лікарські  
плівки для профілактики ішемічної хвороби (тринітролонг  
і динітросорбілонг, які містять нітрогліцерин і нітросорбід).

— 599 —

*ГЛАВА 16*

Ьукальні і сублінгвальні ТС — перспективний напрям у су-  
часних дослідженнях, мета яких — вирішення питань систем-  
ного транспорту ЛР, для яких неприйнятний шлях уведення  
через ШКТ.

1. ТРАНСДЕРМАЛЬНІ  
   ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

Відомо, шо багато лікарських речовин (кислота ацетилсалі-  
цилова, індометацин, скополамін, нітрогліцерин і т. ін.), які  
вводяться через рот, значно впливають на ШКТ і часто спри-  
чиняють його захворювання. Уведення ж у кров за допомогою  
ін’єкцій хоча й запобігає їх шкідливій дії на ШКТ, але не може  
забезпечити рівномірне, дозоване і тривале введення ліків.

Тому в багатьох країнах світу розроблено лікарські форми  
дозованого, безперервного введення ЛР у кровотік через шкір-  
ний покрив, оминаючи ШКТ та уникаючи недоліків ін’єкцій-  
ного введення. Це трансдермальні терапевтичні системи (TTC).  
Трансдермальна доставка ліків має низку переваг:

+ можливість уникнути проблем, пов’язаних з перораль-  
ним прийманням: інактивація або зниження активності ліків  
у результаті метаболізму в ШКТ і печінці, а також пов’язані  
з цим несприятливі реакції;

+ забезпечення постійної концентрації препарату в крові  
без коливань концентрації і пов’язаних з цим несприятливих  
реакцій;

+ можливість негайного припинення лікування при роз-  
витку несприятливих реакцій;

+ зниження частоти призначення за рахунок доставки не-  
обхідної дози препарату в більш тривалий період часу;

+ зручність застосування препарату пацієнтами;

+ зменшення необхідної дози препарату, оскільки знижу-  
ються втрати препарату, пов’язані з метаболізмом.

У той же час для трансдермальної доставки ЛР існують де-  
які обмеження:

+ можливе подразнення або контактна сенсибілізація шкі-  
ри, причина яких несприятлива взаємодія активних або неак-  
тивних компонентів системи зі шкірою;

+ трансдермальна система доставки препаратів може бути  
використана тільки для речовин, що мають певні фізико-хіміч-

— 600 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

ні властивості і здатність проникнення в шкіру в терапевтично  
ефективній кількості.

При застосуванні TTC потрібно враховувати не лише фізи-  
ко-хімічні властивості ЛР, а й фізіологічний стан поверхні шкіри  
(запалення, ступінь пошкодження рогового шару, проникність,  
вікові та етнічні відмінності тощо).

Процес шкірної абсорбції ЛР залежить від інтенсивності  
кровопостачання і хімічного складу поверхні шкіри. Кровоза-  
безпечення шкіри йде з глибокої частини дерми. У шкірі кров  
на 60 % венозна. Здорова шкіра — хороший бар’єром по відно-  
шенню до різних чинників середовища. Кератин, що утворю-  
ється в клітинах епідермісу, додає йому стійкості до різних  
механічних, фізичних і хімічних дій. Ліпіди, які виштовхують-  
ся сальними залозами, змішуючись з ліпідами кератиноцитів,  
утворюють на поверхні шкіри жирове мастило, яке забезпечує  
її проникність і бактерицидність. З точки зору фізико-хімічних  
законів дифузії шкіра розглядається як проста мембрана.

Для опису транспорту ЛР крізь поверхневий епітелій була  
запропонована рандомізована модель. Згідно з цією моделлю  
транспорт ЛР може відбуватися за трьома паралельними марш-  
рутами:

1. крізь клітинний і міжклітинний простір;
2. через внутрішньоклітинний простір;
3. крізь ліпідні шари, поміщені між багатими білком кліти-  
   нами і поверхневим епітелієм.

Швидкість вивільнення ЛР залежить від площі поверхні ді-  
лянки шкіри, на якій знаходиться ЛР, а також від складу TTC  
і способу нанесення.

Серед чинників, що впливають на проникність шкіри, ви-  
діляють:

* гідратацію поверхневого епітелію — чим вища гідратація, тим  
  вища проникність;
* розчинність ЛР в поверхневому епітелії;
* наявність допоміжних речовин — розчинники і ПАР можуть  
  підсилювати проникність ЛР через шкіру;
* значення рН — згідно з теорією рН-розподілу лише неіоні-  
  зовані форми ЛР можуть подолати бар’єр ліпідних мембран  
  у значних кількостях. Дифузія іонізованих препаратів крізь  
  шкіру буде незначна, особливо при значеннях рН, які спри-  
  яють іонізації молекул;

**— 601**

*ГЛАВА 16*

г зв ’язування ЛР зі шкірою — шкіра виступає як резервуар для  
деяких молекул ЛР. При цьому зв’язана фракція ЛР не здат-  
на дифундувати в глибші шари, шо знижує ступінь проник-  
ності і підвищує час абсорбції;

г метаболізм ЛР у шкірі — метаболізм ЛР упродовж транспор-  
ту крізь шкіру впливає на біодоступність і є причиною  
істотної відмінності між результатами досліджень in vivo та  
in vitro. Окиснення, відновлення, гідроліз — це кінетичні про-  
цеси, які впливають на транспорт ЛР крізь шкіру;

> наявність пенетрантів — транспорт ЛР крізь шкіру може бути  
інтенсивніший при використанні спеціальних речовин, шо  
підсилюють проникність шкіри,— пенетрантів. Іоногенні  
ПАР забезпечують трансдермальне проходження за рахунок  
руйнування ліпідних шарів поверхневого епітелію і шляхом  
денатурації кератину.

В основу існуючих класифікацій TTC покладено техноло-  
гічний і фармакокінетичний принципи.

Класифікація TTC за технологічним принципом  
вирізняє чотири типи:

1 ) системи на базі напівпроникних мембран (трансдерм-скоп —  
зі скополаміном; трансдерм-нітро — з нітрогліцерином; катап-  
рес TTC — з клонідином; естрадерм — з естрадіолом);

1. полідисперсні системи на базі насичених лікарськими речо-  
   винами адгезивів (системи з нітрогліцерином — нітродур II, де-  
   поніт, мінітран; система з ізосорбітдинітратом — франдоль);
2. дисперсні системи на базі полімерних некогезііїних мат-  
   риць, шо забезпечують задану швидкість дифузії (системи з ніт-  
   рогліцерином — нітродур, НТС);
3. полідисперсні системи мікрорезервуарного типу (з нітро-  
   гліцерином — нітродиск; контрацептивна система з прогести-  
   ном та естрогеном).

Мембранні трансдермальні системи — складна структура, що  
складається з чотирьох шарів:

а) непроникна верхня мембрана;

б) проникний шар, в якому міститься лікарська речовина;

в) мікропориста мембрана, заповнена неполярним матеріа-  
лом (наприклад, парафіном);

г) адгезійний шар, що забезпечує контакт системи зі шкірою.  
У ранніх моделях TTC кожна функція забезпечувалася окре-  
мо одним з компонентів (рис. 16.2). Ці системи, відомі як «ра-

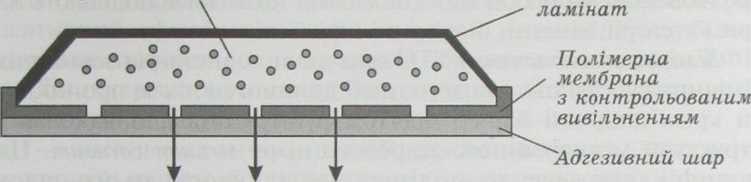
— 602 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

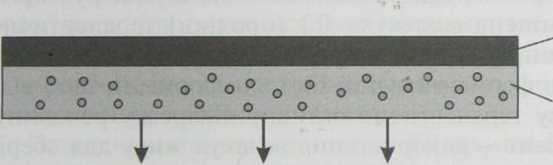
Raviolli-mun

Герметичний

металопластиковий



Матриксний тип



Герметична

підкладка

Адгезивний  
матриксний  
резервуар  
з препаратом

Рис. 16.2. Будова трансдермальних терапевтичних систем

віолі» (raviolli systems), виготовляються шляхом уведення роз-  
чину або гелю з ліками в простір між основною мембраною  
і резервуаром з ліками, гіотім термоспособом їх зварюють  
з мембраною, яка контролює рівень вивільнення ліків, по пе-  
риметру покривають клеєм, шо склеює при натисканні, і за-  
хисною плівкою. Процес виготовлення незручний, а сам плас-  
тир досить громіздкий.

У нових TTC, так званих матриксних системах (matrix  
systems), клей, шо склеює при натисканні, виконує різні функ-  
ції: прилипання, зберігання, вивільнення ліків і контроль за  
рівнем вивільнення препарату (рис. 16.2). Процес виготовлен-  
ня матриксної системи порівняно простий, а пластир дуже тон-  
кий. Проте іноді складно знайти клей, який упродовж часу дії  
TTC може розчинити ліки і вивільнити їх без кристалізації або  
фази сепарації. Більше того, розчинення і вивільнення препа-  
рату може зменшити силу склеювання і зчеплення зі шкірою.

Технології вдосконалення TTC. Сьогодні досліджується  
багато підходів, щоб подолати бар’єрні властивості шкіри  
і поліпшити можливості застосування TTC. Щоб досягти но-

— 603 —

*ГЛАВА 16*

кого ріння, необхідно розробити технології, за допомогою яких  
проникність ЛЗ могла б стати оборотною, передбаченою і кон-  
трольованою. Способи вдосконалення технологій поділяють на  
три категорії: хімічні, біохімічні і фізичні.

Хімічне вдосконалення TTC веде до використання зовнішніх  
хімічних субстанцій для того, шоб допомогти лікам проникну-  
ти крізь шкірний бар’єр шляхом руйнування впорядкованої  
структури міжклітинного жирового шару stratum согпеит. Ця  
модифікація веде до поліпшення текучості цього шару  
і розчинності ліків у роговому шарі.

При біохімічному вдосконаленні молекула ЛР піддається ко-  
роткочасній фізико-хімічній зміні, яка полегшує її рух крізь  
роговий шар. Змінена молекула ЛЗ (проліки) терапевтично  
неактивна. Після проникнення в роговий шар вона піддається  
гідролітичній або ферментативній біотрансформаиії, шоб від-  
новити початкову терапевтично активну лікарську речовину.

Ще один варіант — використання везикул жиру для збері-  
гання ЛЗ (подібно до ліпосом), які можуть проникати крізь  
шкіру і самостійно депонуватися в роговому шарі. Там вони  
можуть діяти як системи з контрольованим вивільненням.

При фізичному вдосконаленні трансдермальних систем до-  
ставки ЛР використовуються зовнішні стимули для проведен-  
ня ЛЗ через шкіру. Зовнішні сили проводять оборотні фізичні  
зміни в межах рогового шару. Використовуються три підходи:  
іонофорез, фонофорез й електрофорез. Ці підходи допомагають  
доставляти великі іонні молекули пептидів або білків, які не  
можуть бути доставлені пасивною дифузією крізь шкіру. До  
того ж рівень доставки добре контролюється величиною і три-  
валістю зовнішніх стимулів.

Нині дослідження з розробки TTC проводять в таких на-  
прямах: пошук нових полімерних матеріалів; розширення но-  
менклатури розчинників; розширення асортименту ЛР, що  
можуть використовуватися у TTC.

1. ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ  
   ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

Відомо, що об’єм слізної рідини в нормальних умовах скла-  
дає 0,0007 см3. У той момент, коли цей об’єм перевищує 0,03 см3,  
з ока витікає сльоза. Об’єм однієї краплі при введенні в око

— 604 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

дорівнює 0,05 см3. Це означає, що 80 % лікарських речовин  
виводиться негайно і втрачається, а те, що залишилося,— ви-  
даляється в подальшому протягом 7—10 хв. Таким чином, тера-  
певтичний ефект очних крапель украй низький, тому більш  
доцільно випускати очні препарати з пролонгованою дією АФ1.

Дія лікарських речовин при доставці в око може бути про-  
лонгована за рахунок:

* зменшення вимивання ЛР шляхом введення загусників,  
  суспензій, емульсій, деградуючих і недеградуючих матриць.  
  Оптимальне значення в’язкості, шо знижує вимивання препа-  
  рату, складає 12—15 мПа-с. Як загусники використовують МЦ  
  і ПВС, похідні акрилової кислоти, природні речовини тварин-  
  ного і рослинного походження (желатин, колаген, хітин, пек-  
  тин, трагакант, агар, камедь) та інші речовини;
* забезпечення проникності рогового епітелію за рахунок  
  використання проліків і ліпосом.

Наведені механізми доставки ЛР враховані при створенні  
очних терапевтичних систем (ОТС), що являють собою найсу-  
часніше технологічне досягнення у створенні ліків подовженої  
дії, яке знайшло застосування при лікуванні різних захворю-  
вань очей. ОТС має переваги: точність дозування; стабільність  
рН слізної рідини; забезпечення тривалої дії в часі; зниження  
кількості введень до одного разу на тиждень, зниження витра-  
ти речовини; виключення потрапляння в очі допоміжних ре-  
човин, які зазвичай уходять до складу очних крапель.

Прикладом таких систем є ОТС “Осцбєіі” фірми “АІга’-(США), шо містить пілокарпін. Вона складається із ядра з пі-  
локарпіном (ЛР), поміщеного між двома прозорими мембра-  
нами з кополімеру етиленвінілацетату, які контролюють сту-  
пінь вивільнення ЛР з системи. Овальний пристрій розміром  
не більше ніж контактна лінза поміщається під нижню або верх-  
ню повіку, де вивільнення пілокарпіну проходить за рівнян-  
ням нульового порядку крізь мембрану, яка регулює швидкість  
цього процесу залежно від своєї поверхні і товщини. Енергію  
для процесу вивільнення ЛР дає різниця між тиском усередині  
резервуара і в слізній рідині. Однак ця система значно дорож-  
ча за традиційні ліки (мазь, краплі), і при її введенні спостері-  
гається деякий дискомфорт.

Нині найбільш цікаві ОТС — очні вставки, що являють со-  
бою гідрогелеві контактні лінзи, які містять різні ЛР (антибіо-

605 —

*ГЛАВА 16*

тики, вітаміни, протиглаукомні засоби тошо). Дуже перспек-  
тивні ОТС, то містять біодеградуючі полімери.

Біодеградуючі ОТС (БОТС) були створені на основі мікро-  
полімерних частинок, в які інкорпорована ЛР, а вся система  
може бути імплантована в око. Основні переваги таких систем:  
АФ1 поставляється в певну ділянку ока; терапевтична система  
біодеградує і не вимагає видалення; практично повна біодо-  
ступність препарату; контрольоване вивільнення протягом за-  
даного проміжку часу (від кількох днів до кількох років); міні-  
мальні незручності при введенні і використанні пацієнтом.  
На основі біорозчинних полімерів (похідні акриламіду, вініл-  
піролідону і етилакрилату) розроблені ОТС з анестетиками,  
антибіотиками, противірусними засобами, сульфаніламідами  
і гіпотензивними речовинами.

1. ВНУТРІШНЬОПОРОЖНИННІ  
   ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

До групи внутрішньопорожнинних терапевтичних систем  
(ВТС) входять вагінальні, внутрішньоматочні, ректальні та інші  
види ТС, що вводяться в природні порожнини організму.

Вагінальні кільця — це м’яка ТС, яка вводиться в піхву, з неї  
відбувається вивільнення і всмоктування в кровотік гормонів  
або іншої ДР. Кільце призначене для контрацепції, може легко  
вводитися і витягуватися самостійно пацієнтом, не викликаю-  
чи відчуття дискомфорту. На відміну від оральних контрацеп-  
тивів кільце не потребує дотримання режиму приймання пре-  
парату.

Вагінальне кільце складається з резервуара з препаратом,  
оточеного полімерною мембраною (рис. 16.3, а). Мембрана  
контролює вивільнення ЛР. підтримуючи постійну його кон-  
центрацію. Завдяки цьому добова доза препарату в такій ЛФ  
буде менша, ніж в оральних контрацептивах, що призводить  
до зменшення короткочасних і тривалих побічних ефектів.  
Розроблені кільця з різними комбінаціями гормонів, і роботи  
в цьому напрямі тривають.

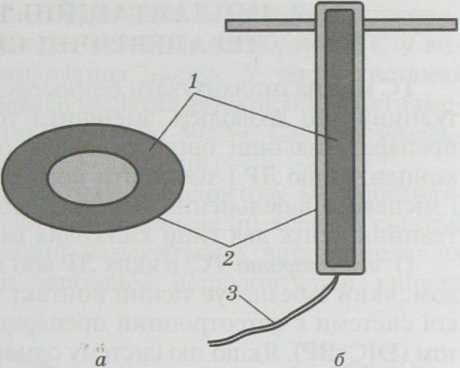
Прикладом внутрішньоматочної ТС є система «Прогестосерт»,  
шо містить прогестерон у вигляді суспензії на силіконовому  
маслі з додаванням барій сульфату, який покращує його радіо-  
локалізацію. Ця ТС — удосконалений протизаплідний засіб, має

— 606 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

Рис. 16.3. Схематичне зо-  
браження ВТС:

а — вагінального кільця; б —  
внутрішньоматочної ТС; / —  
резервуар з ЛР; 2 — полімерна  
мембрана з контрольованим ви-  
вільненням ЛР; 3— мономоле-  
кулярна нитка



Т-подібну форму і спеціальну мономолекулярну нитку, яка  
сприяє утриманню її в матці (рис. 16.3, б). Резервуар з ЛР по-  
міщається у вертикальному плечі. Прогестерон, що вивільня-  
ється, у результаті дифузії проходить крізь оболонку кополі-  
меру (яка й контролює швидкість його вивільнення), а потім  
потрапляє в порожнину організму. Ефективність системи 98 %.  
Це означає, що лише 2 жінки зі 100 протягом року можуть за-  
вагітніти.

Один з широко використовуваних у медицині «м’яких» спо-  
собів уведення ЛЗ є ректальний. За кордоном серед дитячих  
лікарських форм супозиторії посідають друге місце і складають  
приблизно 20—25 % уживаних у педіатрії. Широко цей шлях  
уведення використовується і в геріатрії, шо пов’язано з вікови-  
ми порушеннями ШКТ, погіршенням процесу всмоктування,  
звуженням просвітів кровоносних судин тошо.

Застосування у складі нових полімерних гідрогелів забезпе-  
чує контрольоване вивільнення АФІ із супозиторіїв. Гідрогелі  
мають здатність поглинати рідину і набухати без зміни своєї  
фізичної форми. При цьому відбувається контрольоване вивіль-  
нення введеної в гідрогель ЛР. Регулюючи фізичні і хімічні влас-  
тивості полімеру, можна задати певний період вивільнення —  
від кількох годин до кількох днів. Прикладом гідрогелевої сис-  
теми контрольованого вивільнення ЛР є система Нусоге, яка  
існує удвох основних формах: НУСОКЕ-У — гідрогелеві песарії  
для вагінального застосування і НУССЖЕ-К — ректальна систе-  
ма для системного вивільнення АФІ в прямій кишці.

**— 607 —**

ГЛАВА 16

1. ІМІІЛАНТАЦІЙНІ ТА ІНФУЗІЙНІ  
   ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

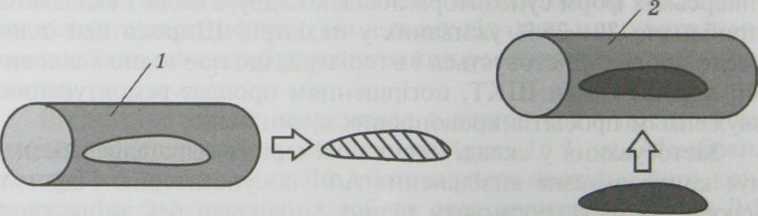
ТС можна імплантувати безпосередньо в цільовий орган або  
тканину, що дозволить зменшити токсичні і побічні ефекти  
препарату на інші органи, локально підтримувати необхідну  
концентрацію ЛР і зменшити його дозування. Для системного  
і місцевого вивільнення ЛР може використовуватися кісткова  
тканина. Існує два типи кісткових імплантацій ТС:

1. остеотропні ТС, в яких ЛР або проліки сполучені з ліган-  
   дом, який забезпечує тісний контакт з кісткою. Прикладом та-  
   кої системи є остеотропний препарат диклофенак з бісфосфа-  
   том (ОІС-ВР). Якщо цю систему одноразово інсталювати в кіст-  
   кову тканину, вивільнення диклофенаку відбуватиметься  
   поступово і підтримуватиметься постійна доза в кістковій тка-  
   нині впродовж понад 20 днів. Крім того, ОІС-ВР не надає под-  
   разливої дії на 11ІКТ, шо характерно для нестероїдних проти-  
   запальних засобів;
2. кісткові ТС для місцевого застосування в більшості ви-  
   падків використовуються для заміщення видаленої ділянки кі-  
   сткової тканини наповнювачем, що містить ЛР (рис. 16.4). Якшо  
   наповнювач біодеградує, то з часом відбудеться його заміщен-  
   ня кістковою тканиною. Приклад такої системи — керамічний  
   імплантат на основі цинк сульфату і кальцій фосфату з введе-  
   ним у нього тестостероном.

Рис. 16.4. Приклад місцевої скелетарної системи доставки ЛР:

/— видалення ураженої кісткової тканини; 2— заміна ураженої тканини на спе-  
ціальну терапевтичну систему з вмістом ЛР.

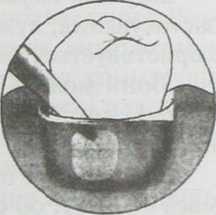
Між зубною і кістковою тканинами існує певна схожість,  
тому для стоматологічних ТС використовуються ті ж методи,  
що й для кісткових систем. У більшості випадків місцева до-



те *з вмістом ЛР*

— 608 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій



ставка препарату не вимагає хірургічного втручання. У стомато-  
логічній практиці знайшли застосування мембранні ТС у ви-  
гляді, так званих стоматологічних дисків. У таких системах  
оболонкою служить кополімер оксіетилметакрилату і метилме-  
такрилату в співвідношенні ЗО : 70 або 50 : 50. Система вивіль-  
няє натрій фторид протягом 30—180 днів.

Для лікування і профілактики пародонтозу використову-  
ють препарат Аііісіох (10 %-вий доксициклін хілат) в системі  
вивільнення АЯТЮЕЬ, який наноситься у вигляді гелю на  
уражені ділянки, де він заповнює періодонтальні кишені  
(рис. 16.5, а) і твердне,

при цьому вивільнення  
доксицикліну триває  
протягом 7 днів. Систе-  
ма складається з полі-  
меру, який біодеградує,  
і не потребує анестезії  
та видалення після ви-  
користання.

Інша система Регіо-  
СЬір — це маленький  
оранжево-коричневий  
чіп, який уводиться  
безпосередньо в пері-  
одонтальну кишеню

(рис. 16.5, б). Кожний чіп містить 2,5 мг хлорогексидин глюко-  
нату, помішеного в біодеградуючу матрицю. За один візит до  
стоматолога можуть бути інстальовані до 8 систем.

Для місцевої доставки ЛР в мозок була розроблена імпланта-  
ційна полімерна ТС з пролонгованим вивільненням Ніабеї, то  
являє собою маленьку пластинку з біодеградуючого полімеру.  
Вона містить протиракову хіміотерапевтичну речовину (кармус-  
тин, або ВСІМи). У порожнину мозку, зроблену хірургічним  
шляхом, можна інтегрувати до 8 таких пластинок після того, як  
пухлина мозку буде видалена. Вивільнення ВСІМи триває віт 2  
до 3 тижнів, створюючи в ділянці пухлини високі концентрації  
агента хіміотерапії. У клінічних дослідженнях І ІіасІе§-пластини  
значно подовжили тривалість життя пацієнтів.

Парентеральні імплантанти з регульованим вивільненням  
ЛР вважають однією з перспективних ТС. У таких системах

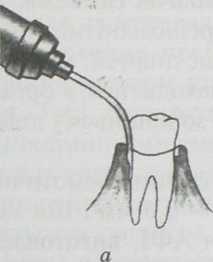


Рис. 16.5. Приклади періодонт&тьної ТС:

а — АЯТІ-БОХ (хілат доксицикліну 10 %-вий)  
уміщений в систему АКТЮЕЬ; б — РегіоСЬір

— 609

*ГЛАВА їв*

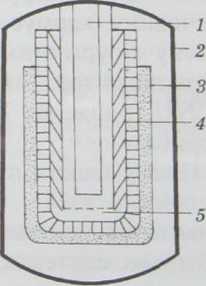
використовують полімерні матриці (поліииметилсилоксин, си-  
лікони, поліестерні носії, етиленвінілацетатний кополімер та  
інші речовини) або насоси як пристрої, шо забезпечують зада-  
ну швидкість вивільнення АФІ протягом заданого часу. Ство-  
рені також біодеградуючі полімери, які можуть використовува-  
тися в препаратах для імплантацій: полімери на основі молоч-  
ної та гліколевої кислот, колагену, поліаспартаміду, полімерів  
амінокислот. Такі системи забезпечують рівномірну концент-  
рацію ЛР незалежно від часу і використовують менші дозуван-  
ня, а носії, які піддаються біоруйнуванню, не вимагають вида-  
лення хірургічним шляхом.

Інфузійні терапевтичні системи, з огляду на будову і місце  
застосування, дуже різноманітні. Як джерело енергії в них ви-  
користовується явище дифузії, механічна або електрична енер-  
гія. Вони можуть знаходитися в організмі (імплантуватися під  
шкіру) і поміщатися зовнішньо (у ділянці передпліччя або груд-  
ної клітки).

Прикладом є інфузійний осмотичний насос (рис. 16.6). Його  
маса — 0,65 г, об’єм — 0,6 мм3. Він має таку будову: резервуар,  
який містить розчин АФІ, виготовлений з вуглеводного елас-  
томеру і вкритий ззовні осмотичною речовиною (натрій або  
калій хлоридом). Поверхнева оболонка сприяє проникненню  
води. Проникаючи всередину, вода розчиняє осмотично актив-  
ну речовину, при цьому підвищується тиск на еластомер, він  
деформується, і розчин АФІ через капіляр виштовхується на-  
зовні. Довжина капіляра — 2 см, внутрішній діаметр його —  
0,03 см, останній регулює дозування. Швидкість дозування по-  
стійна і залежить від розчинності речовин у рідині. Осмотичні  
міні-насоси призначені для імплантації, що дуже важливо при  
визначенні ефективності і токсичності ліків.

Таким же чином для імплантації можна  
використовувати системи у вигляді кола діа-  
метром 8,6 мм і висотою 2,4 см. Ці систе-  
ми більш об’ємні і працюють за допомогою  
механічної енергії. У корпусі системи, ви-  
готовленої з титану, знаходиться еластич-  
не. 16.6. Інфузійний осмотичний насос:

/ — дозувальний капіляр; 2—оболонка, проникна  
для води; 3 — осмотично активна речовина; 4 — не-  
проникна еластична оболонка; 5— резервуар з ЛР



— 610 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

ний резервуар з ЛР і газом (наприклад, фторопентаном). Газ  
забезпечує постійний тиск на резервуар, поступово видавлю-  
ючи розчин ЛР крізь фільтр-капіляр. Швидкість інфузії можна  
регулювати за допомогою зміни довжини капіляра, в'язкості  
розчину (додаванням декстрину) і застосуванням пропеленту,  
який забезпечує певний тиск. Це система багаторазового ви-  
користання, яку застосовують в основному для введення інсу-  
ліну і гепарину.

За кордоном розвивається виробництво комплексів ензи-  
мів з полімерами для створення препаратів пролонгованої дії,  
зокрема парентеральних імплантантів. Для лікування фенілке-  
тонурії налагоджено виробництво фенілаланінової гідролази  
в полімерних мікрокапсулах для парентерального введення. Роз-  
винене виробництво пролонгованих препаратів антибіотиків  
для парентерального введення шляхом утворення комплексів  
полімерів з антибіотиками. Такі препарати створені для пені-  
циліну в комплексі з аніонообмінними смолами і для антибіо-  
тиків типу стрептоміцину з різними протеїнами.

Віднедавна набули поширення системи, що містять стеро-  
їдні гормони. Вони вводяться в організм шляхом імплантації  
(оретон, перкортен, прогінон) з тривалістю вивільнення гор-  
монів від 3 до 12 місяців.

Фахівці Ізраїлю розробили підшкірну систему доставки ін-  
суліну, швидкість вивільнення з якої регулюється ультразвуко-  
вим датчиком, що реагує на рівень інсуліну в крові. Система  
складається з полімерної матриці, інсуліну і ферменту, який  
сприяє перетворенню глюкози на кислоту глюкуронову. Ви-  
вільнення інсуліну з системи починається одночасно зі зрос-  
танням вмісту цукру в крові. При цьому утворюється значна  
кількість кислоти глюкуронової, а полімерна матриця набухає  
і стає здатною до «викидання» інсуліну. Якщо потрібна підви-  
щена кількість інсуліну, то система може бути стимульована за  
допомогою зовнішнього ультразвукового джерела.

Найбільш цікавими активними макромолекулярними ТС  
є системи, що містять біологічно активну тканину. Такі систе-  
ми можна віднести до штучних органів, здатних синтезувати,  
видозмінювати або виділяти гормони.

Актуальний напрям лікування захворювань підшлункової  
залози — трансплантація клітин ізольованих панкреатичних  
острівців. Система є гідрофільною камерою у формі заварено-

**— 611**

ГЛАВА 16

го з трьох сторін і заздалегідь радіаційно простерилізованого  
мішечка. Безпосередньо перед імплантацією камера наповню-  
ється свіжозібраними панкреатичними клітинами, заварюєть-  
ся й імплантується. Система має перезаряджувальні пристрої  
у вигляді шприца або катетера, через які вводять панкреатичні  
клітини, перезаряджаючи імплантовану камеру в міру необхід-  
ності. Рушійною силою або джерелом енергії в цих системах  
є сама біологічно активна тканина.

Наведені дані характеризують сучасний стан і перспективи  
у сфері створення лікарських систем, шо імплантуються. Цей  
напрям фармацевтичної технології переживає бурхливий розви-  
ток і в недалекому майбутньому дослідження мають привести до  
створення промислового випуску препаратів нового покоління.

1. СИСТЕМИ ЗІ СПРЯМОВАНОЮ ДОСТАВКОЮ  
   ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Великі перспективи у сфері лікарської терапії нині пов’язу-  
ють зі спрямованою доставкою АФІ до органа, тканини або  
клітин. Спрямований транспорт ЛР в уражені органи і ткани-  
ни має кілька переваг порівняно з неспрямованою системною  
дією: уникнення побічної дії препарату на здорові органи і тка-  
нини та забезпечення сприйняття ЛР цільовими клітинами.

Системи, що забезпечують спрямовану доставку ЛР, мають  
відповідати таким вимогам:

* мати субмікроскопічні розміри;
* мати добру проникну здатність та органоспецифічність;
* доставка ЛР до мішені повинна здійснюватися за допомо-  
  гою пасивного або активного способу;
* носій системи повинен виготовлятися з біологічно інерт-  
  ного або полімерного матеріалу, який піддається біоруйну-  
  ванню;
* акумулювати ЛР у місці дії і вивільняти їх у терапевтичній  
  дозі протягом заданого часу;
* мати високу ємність по відношенню до різних активних  
  речовин, забезпечуючи їх захист від руйнування;
* мати технологічно простій спосіб виготовлення;
* тривалий час зберігатися і вводитися в організм без пору-  
  шення стерильності за повної відсутності токсичності та алер-  
  генності.

— 612 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

При використанні систем спрямованої доставки вибіркове  
накопичення ЛР у зоні враження дозволяє підвищити ефектив-  
ність, понизити їх витрату, усунути небажану дію на здорові  
органи і тканини.

Розробники систем спрямованого транспорту ЛР класифі-  
кують їх на чотири покоління:

+ системи першого покоління забезпечують проникнення  
ЛР крізь ендотеліальні тканини;

+ системи другого покоління призначені для цільового  
транспорту і забезпечення транспаренхімальної міграції ЛР;

+ терапевтична ефективність систем третього і четвертого  
поколінь забезпечується на рівні лізосомального транспорту.

Слід зазначити, що при створенні систем доставки ЛР нових  
поколінь необхідно враховувати основні механізми проникнен-  
ня речовин у внутрішньоклітинний простір — фагоцитоз, піно-  
цитоз і опосередкований рецепторами ендоцитоз. Перспективні  
з цих позицій системи доставки, які імітують біомолекули, здат-  
ні використовувати природні шляхи потрапляння в клітини-  
мішені. Нині вважають, шо спрямована доставка ЛР усередину  
клітин складається з кількох стадій, які включають:

* локалізацію ЛР і її носія в мішені;
* «упізнавання» і взаємодію носія зі специфічними клітина-  
  ми-мішенями;
* доставку ЛР в терапевтичній концентрації в клітину-мішень  
  з мінімальним захопленням клітинами, які не є мішенями.

1. НОСІЇ ДЛЯ СИСТЕМ  
   СПРЯМОВАНОГО ТРАНСПОРТУ ЛІКІВ

При розробці систем спрямованого транспорту ліків, які  
забезпечують їх доставку безпосередньо до місць їх дії, на  
перший план виступає проблема пошуку носія. Носії ділять на  
три групи:

* першого покоління — мікрокапсули і мікросфери;
* другого покоління — пасивні колоїдні носії (ліпосоми, нано-  
  сфери, нанокагісули);
* третього покоління — колоїдні носії з мопоклональними ан-  
  титілами як векторами, з молекулярною підкладкою і т. ін.  
  Лікарські форми з носіями ЛР, які відносяться до систем

доставки першого покоління, зазвичай вводяться в судинне

— 613 —

ГЛАВА 16

русло поблизу мішені — певного органа або тканини, куди, ви-  
вільняючись, дифундують молекули ЛР. Мікрокапсули або мі-  
кросфери, які біодеградують, можуть бути використані для про-  
лонгованого вивільнення білків і ферментів при ін’єкційному  
введенні лікарського препарату, пептидних гормонів, малих доз  
стероїдів при використанні як протизаплідних засобів, для про-  
лонгації вивільнення антагоністів наркотиків і антибіотиків. Вони  
перспективні для застосування в онкології при хіміоемболізації,  
яка дозволяє не тільки перекрити артерію, шо живить пухлину,  
дзе й проводити локальну терапію цитостатиками протягом де-  
кількох днів або тижнів. Методи отримання і більш повна хара-  
ктеристика мікрокапсул описані в главі 4.

Носії другого покоління, шо мають розміри менше 1 мкм,  
об’єднують в групу колоїдних носіїв, типовим представником  
яких є ліпосоми — дрібні фосфоліпідні везикули, шо містять  
водну фазу. Сухі фосфоліпіди при контакті з водою зазнають  
ряд молекулярних перегруповань, унаслідок чого утворюються  
смектичні мезофази — послідовності концентрично замкнених  
мембран, кожна з яких являє безперервний біомолекулярний  
ліпідний шар і відокремлена від іншого шару водною фазою  
(рис. 16.7). Вони легко проникають через клітинні мембрани  
і тим самим забезпечують ефективніший транспорт лікарських  
речовин, що містяться в них, усередину клітин.

Нині ліпосоми перетворилися з предмета лабораторних до-  
сліджень у перспективний об’єкт практичного використання.  
Зараз отримують стабільні, стандартні за розміром і стерильні  
ліпосоми, які перетворюються на порошок (шляхом ліофіліза-  
ції) і за необхідності повертаються в початковий стан.

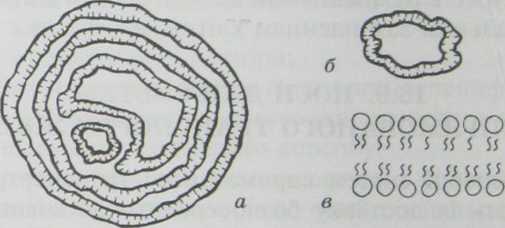


Рис. 16.7. Схема будови ліпосом:

а — багатошарова мембрана; б — бімолекулярна ліпід-  
на мембрана; в — бішарова мембрана

— 614 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

Як носіїв ЛР використовують три види ліпосом:

* багатошарові везикули з діаметром 0,2— Юмкм;
* великі одношарові везикули з діаметром 0,05—0,2 мкм;
* малі везикули з діаметром 0,02—0,05 мкм.

Для їх отримання в основному використовують три техно-  
логії: дві з них передбачають солюбілізацію ліпідів в органіч-  
них розчинниках або ПАР, які потім видаляють. Третя техно-  
логія отримання великих одношарових везикул являє собою  
екструзію підтиском до 5,5 МПа крізь фільтри з розміром отво-  
рів близько 0,03 мкм. Малі одношарові везикули часто отри-  
мують методом ультразвукової обробки, але такі ліпосоми не-  
стабільні, тому краще використовувати інші види ліпосом.

Істотна перевага ліпосом, шо визначає перспективність їх  
використання в медичній практиці,— відносна легкість, з якою  
можна змінювати властивості фосфоліпідної мембрани, вбудо-  
вуючи або ковалентно приєднуючи до них ті чи інші біологічні  
полімери або хімічні сполуки. З метою направленої доставки  
до тканин-мішеней до ліпосом можуть «пришивати» антитіла.

Можлива також доставка ЛР, включених у ліпосоми, до  
певної органели клітини, що дозволяє використовувати їх для  
транспортування лізосомальних ЛР, а також при лікуванні за-  
хворювань, викликаних генетичним недоліком ферментів у лі-  
зосомах.

Друга перевага ліпосом — можливість включення в них ба-  
гатьох лікарських засобів з варіюванням ступеня їх включення,  
низька імуногенність і токсичність. Ступінь включення ЛР  
у ліпосоми залежить від будови, розмірів, заряду, ліпідного складу  
ліпосом, а також від фізико-хімічних властивостей самих АФІ.

Ліпосомальними лікарськими формами можна управляти,  
діючи ззовні локально в зоні ділянки патологічного пронесу  
фізичними чинниками (нагрівання, статичні електромагнітні  
і магнітні поля, ультразвук) і тим самим забезпечувати спря-  
мовану доставку лікарської речовини в орган-мішень. При  
обробці ультразвуком великі частинки розпадаються на ма-  
ленькі, переважно двошарові. У процесі набухання водороз-  
чинні активні речовини накопичуються між двома шарами, тоді  
як жиророзчинні речовини локалізуються в ліпідному шарі  
ліпосом.

Крім спрямованої доставки фармакологічних агентів, ліпо-  
сомальна лікарська форма дозволяє захистити БАС поліпептид-

— 615 —

ГЛАВА 16

мої природи (гормони, ферменти) від руйнівної дії протеолі-  
тичних ферментів травного тракту.

Ліпосоми можуть бути введені в організм різними шляхами  
(внутрішньовенним, внутрішньочеревним, підшкірним, внут-  
рішньосуглобним, пероральним, внутрішньотрахеальним і на-  
шкірним). їх використовують для лікування внутрішньоклітин-  
них інфекцій, захворювань печінки, в офтальмології. Ліпосо-  
ми надають буферну дію, знижують токсичність ЛР. Це дозволяє  
збільшити їх дозу, що дуже важливо для багатьох ліків, особли-  
во протипухлинних.

Механізм доставки лікарських речовин в організм неодна-  
ковий. Багатошарові ліпосоми проникають усередину клітини  
в незмінному вигляді і поглинаються лізосомами, в яких під  
дією ліпаз відбувається руйнування ліпосом і вивільнення ін-  
капсульованих у них лікарських речовин. Одношарові ліпосо-  
ми зливаються з плазматичними мембранами клітини і вивіль-  
няють АФІ в цитоплазму.

Ліпосоми зберігають інтактність інкапсульованих у них лі-  
карських речовин, оберігаючи їх від зв’язування білками плаз-  
ми, руйнування ферментами, а також знижують можливість  
виникнення імунних та інших системних реакцій організму на  
речовини, що вводяться з ліпосомами, оскільки останні не  
проникають через зовнішній ліпідний шар ліпосом у кров. При  
цьому дія ЛР, уміщених у ліпосоми, значно пролонгується вна-  
слідок повільного їх вивільнення.

При парентеральному введенні розподіл ліпосом в організ-  
мі залежить від складу ліпосомальної мембрани, їх розміру,  
заряду, інших хімічних і фізичних параметрів везикул та іммо-  
білізованих у них речовин, а також від способу введення. Так,  
наприклад, після підшкірного введення основна кількість ліпо-  
сом депонується в місці введення та елімінується звідти пере-  
важно лімфогенним шляхом. Тому місцеве введення ліпосо-  
мальних препаратів — оптимальний спосіб їх доставки в регіо-  
нарні лімфовузли. При внутрішньом язовому введенні ліпосоми  
здатні створювати депо препарату в місці введення, швидкість  
елімінації з депо залежить від розміру та властивостей ліпосом  
і складає від кількох годин (якщо ліпосоми дрібні) до кількох  
днів (якщо великі). Дрібні бішарові ліпосоми, на відміну від  
великих, при внутрішньочеревному або внутрішньом ’язовому вве-  
денні набагато швидше проникають у кровоносне русло. Ліпо-

— 616 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

соми, введені внутрішньовенно, переважно зв’язуються з орга-  
нами ретикулоендотеліальної системи, здебільшого з печінкою  
і селезінкою.

Незважаючи на те шо ліпосоми широко використовуються  
при доставці ЛР і для зменшення загальної токсичності препа-  
рату, вони розпізнаються імунною системою як чужорідні тіла  
і часто руйнуються, перш ніж необхідна кількість препарату  
досягне необхідного органа. Спеціально розроблені стерильні  
стабілізовані (Stealth) ліпосоми (A/za) не розпізнаються імун-  
ною системою, оскільки покриті поліетиленгліколем. Перева-  
гами такої технології є: збільшення стабільності введених у них  
ЛР у кровоносній системі; пролонгація дії АФІ; зменшення дії  
імунної системи; спрямована доставка препарату до цільового  
органа.

У ліпосомальній формі розробляються препарати різних  
фармакотерапевтичних груп: серцево-судинні, протипухлинні,  
протиінфекиійні, бронхолітики, протизапальні, офтальмоло-  
гічні, пептиди. Провідне становище в дослідженнях і розробках  
ліпосомальних форм уведення лікарських засобів займають три  
американські компанії: “The Liposome Company” (TLC),  
“Liposome Technology Inc.” (LTI), “Vestar”. Завдяки їхнім до-  
слідженням на ринок уже введені ліпосомальний амфотери-  
цин В (TLC) для лікування системних мікозів, протипухлинні  
ліпосомальні препарати даунорубіцин (“Vestar”). доксорубіцин  
(TLC — Dox 99), цисплатин (TLC). Багато препаратів прохо-  
дять завершальні стадії клінічних випробувань — це і ліпосо-  
мальні вакцини проти грипу, меланоми, і протидіабетичний  
комплекс інсулін-ліпосоми, і противірусні нуклеозиди для лі-  
кування СНІДу, і серія ліпосомальних бронхорозширюваль-  
них препаратів тощо.

Важливою сферою застосування ліпосом стає генна тера-  
пія. Ліпосоми як засіб доставки генетичного матеріалу ви-  
ступають і як захист від нуклеаз, і як компактувальний засіб  
(позитивно заряджені ліпосоми), і як ініціатор ендоцитозу.  
У багатьох випадках для генної терапії важлива адресна достав-  
ка в потрібний тип клітин. Як «молекулярна адреса» найчасті-  
ше вибирають імуноглобуліни, що мають відповідні мішені на  
цільових клітинах.

Використання ліпосомальних лікарських препаратів дозво-  
ляє понизити вірогідність побічних реакцій організму внаелі-

— 617 —

ГЛАВА їв

док біологічної інертності використаних допоміжних речовин,  
їх здатності біоруйнуватися, хорошої проникної здатності та  
органоспенифічності.

До групи носіїв другого покоління відносять також наночас-  
тинки на основі як природних, так і синтетичних полімерів.  
ЛР включають у наночастинки в процесі полімеризації, найчас-  
тіше шляхом адсорбції. Наночастинки розміром від 10 до 1000 нм  
з питомою поверхнею 10 м2/г\ шо диспергують у воді, утворю-  
ють опалесцентні розчини, які можуть бути використані для  
парентерального введення.

Основна вада ліпосом — відносно невелика стабільність при  
зберіганні. Цього недоліку позбавлені полімерні наночастин-  
ки, шо мають практично ті ж сфери можливого застосування.  
Але на відміну від ліпосом полімерні наночастинки складають-  
ся з менш безпечного матеріалу, ніж фосфоліпіди. Цим в основ-  
ному стримується їх просування як носія АФІ. Нині створені  
препарати на основі наночастинок з нейротропними (фенобар-  
бітал, діазепам), протизапальними (кортикостероїди) і проти-  
вірусними засобами, інсуліном, простагландинами, наносфе-  
ри з цитостатиками, нанокапсули для доставки ферментів тощо.

До цієї ж групи належать і ліпідні мікросфери з розміром не  
більше 0,2 мкм, які виявилися надзвичайно корисними для  
розчинних у ліпідах ліків. На їхній основі розроблені ліпідні  
емульсії, які можуть бути використані для внутрішньовенного  
введення та парентерального живлення.

До нових перспективних носіїв цієї групи відносяться ніо-  
соми — бульбашки, шо отримують гідратуванням неіоногенних  
ПАР і холестерину. Ніосоми — осмотично активні системи,  
розміри їхні варіюють від 300 до 900 мкм, вони здатні вмішува-  
ти та утримувати водорозчинні речовини.

Для створення лікарських форм нового покоління необхід-  
ні і нові допоміжні речовини, які забезпечували б ті всі ефекти,  
про які йшлося вище. Для цього використовують:

+ різні естери целюлози, шо дозволяють створювати бага-  
тошарові композиції з різною здатністю полімерних шарів до  
деградації;

+ суміші пропілцелюлози та етилцелюлози в різних спів-  
відношеннях при створенні мікрокапсул;

+ полі-/.-лактиди з різною молекулярною масою для отри-  
мання оральних мікропелет;

— 618 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

+ кополімери молочної, гліколевої та поліглутамінової кис-  
лот для отримання пористих біодеградуючих мікросфер для  
парентерального введення;

+ водорозчинні полімерні носії на основі 1Ч-(2-гідрокси-  
пропіл)-метакриламіду для вибіркової доставки лікарських за-  
собів і багато інших.

Доставка ЛР за допомогою колоїдних носіїв може здійсню-  
ватися шляхом пасивної доставки, коли розподіл активної речо-  
вини визначається переважно розміром частинок і фізико-хі-  
мічними властивостями носія; при активній доставці необхід-  
на зовнішня дія — магнітне поле, локальна гіпертермія та інші  
чинники. Регулюванням розміру колоїдних частинок можна  
досягти вибіркової дії лікарських засобів.

З метою підвищення вибірковості дії ЛР на організм і її  
цілеспрямованої доставки в органи-мішені використовують  
дрібнодисперсні магнітні матеріали. Метод магнітокерованого  
транспорту ЛР ґрунтується на здатності колоїдних частинок  
магнітного матеріалу переміщатися і концентруватися в необ-  
хідній ділянці організму під дією магнітного поля.

Необхідний етап при розробці магнітокерованих систем —  
уміщення в полімерну матрицю магнітних частинок заліза, хро-  
му, вуглецю, марганцю і кремнію. Поміщення таких систем  
у магнітне поле приводить до поперемінного розширення і стис-  
нення пор матриці, що супроводжується прискоренням вивіль-  
нення ЛР у десятки разів. На швидкість вивільнення АФІ істот-  
но впливають відстань між зовнішнім магнітом і магнітним  
матеріалом, потужність використовуваних магнітів, орієнтація  
магнітних частинок (перпендикулярна ефективніша), а також  
механічні властивості полімеру матриці.

Картина розподілу магнітних мікрочастинок після внутріш-  
ньовенного введення і динаміка їхньої елімінації підпорядко-  
вується загальним закономірностям, характерним для дисперс-  
них і колоїдних речовин різної природи. Виведення магнітних  
мікрочастинок здійснюється переважно нирками.

Магнітні і ультразвукові системи доставки ЛР, що розроб-  
ляються, незабаром вимагатимуть створення портативних при-  
строїв з програмованою дією та швидкою реакцією. Продов-  
жується вивчення систем електротранспорту спрямованої до-  
ставки лікарських речовин.

— 619 —

ГЛАВА 16

Носії ЛР третього покоління (антитіла, глікопротеїди) від-  
кривають великі перспективи для забезпечення високого рівня  
вибірковості та спрямованості їхньої дії. Вони утримують на-  
багато більші кількості ЛР порівняно з ліпосомальними фор-  
мами. Гідрофобні властивості поверхні колоїдних частинок —  
визначальний чинник у подоланні ретикулоендотеліального  
бар’єру. Заряд колоїдних частинок також має значення для  
розподілу ЛР в організмі та вибірковості їхньої дії. Як правило,  
колоїдні частинки розміром 1—2 мкм локалізуються в печінці.  
Основним місцем накопичення АФІ після внутрішньовенного  
введення колоїдних частинок є легені, в яких відбувається за-  
тримання частинок розміром 7 мкм і більше. Отже, регулюючи  
розмір колоїдних частинок, можна досягти вибіркової дії лі-  
карських речовин.

Збереження нативних властивостей, захист від несприятли-  
вої дії навколишнього середовища, вибірковість і пролонгу-  
вання дії ЛР часто досягаються за допомогою іммобілізації.

Іммобілізація — фіксація низькомолекулярних лігандів, клі-  
тинної органели або клітин на певному носії. Серед методів  
іммобілізації — метод поперечних зшивань (cross-linking) з утво-  
ренням ковсиентних зв 'язків\ уміщення в полімерний матеріал (на-  
приклад, у гель); адсорбція на пористому носії тощо.

В іммобілізованих препаратах ЛР фізично або хімічно по-  
в'язана з матрицею. Із синтетичних полімерів, які використо-  
вують як матриці, найбільш широке застосування знайшли  
полімери спирту вінілового, кислот акрилових, вінілпіролідо-  
ну. На основі цих полімерів синтезовані кополімери, в яких як  
мономери використані вініламін, вініламідобурштинова кис-  
лота, малеїновий ангідрид, кротоновий ангідрид, кротонова  
кислота тощо. При цьому кополімери повинні мати строго пе-  
вну молекулярну масу і не містити залишкових мономерів, шо  
характеризуються високою токсичністю. Вони також повинні  
мати вузький молекулярно-масовий розподіл і високий сту-  
пінь композиційної однорідності, оскільки розподіл функціо-  
нальних груп, що беруть участь в утворенні зв’язків при іммо-  
білізації, має бути рівномірним.

В Україні і за кордоном проводяться інтенсивні досліджен-  
ня, спрямовані на створення іммобілізованих ферментних пре-  
паратів. Для лікування гіпертонічної хвороби, інфаркту міо-  
карда і захворювань периферичних судин пропонується вико-

— 620 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

ристовувати іммобілізований калікреїн, а в терапії тромбозів  
з успіхом застосовуються іммобілізовані трипсин, хімотрип-  
син, плазмін, фібринолізин, урокіназа, стрептокіназа. Іммо-  
білізовані ферменти зберігають свою активність у десятки  
й сотні разів довше, при цьому їх терапевтична доза знижуєть-  
ся в сотні разів. Іммобілізація дозволяє зменшити дози і часто-  
ту введення ЛР, захищає тканини від їх подразливої дії. Зараз  
у лікувальній практиці використовують іммобілізовані пре-  
парати ферментів, гормонів, амінокислот, полі- і моносаха-  
ридів, нуклеїнових кислот і основ, нуклеозидів, антибіотиків,  
стероїдів.

Терапевтичні системи для доставки нуклеїнових кислот. Ген-  
на терапія припускає кілька різних підходів. Спрямована до-  
ставка в клітини ДНК або РНК може підсилювати синтез біл-  
ків або спричиняти синтез білків, які раніше не вироблялися  
в цих клітинах. Такий тип використовується при лікуванні різ-  
них імунодефіцитних станів, хронічних захворювань, при транс-  
плантації органів і тканин. І навпаки, інгібування або повне  
блокування передачі генної інформації може привести до змен-  
шення або повного припинення синтезу певного білка.

Найцікавіший приклад другого типу генної терапії — вико-  
ристання «олігонуклеотидів-антикодерів» (ОНА) для блокування  
або обмеження трансляції мРНК у специфічні білки. Перевага  
ОНА-терапії полягає в надзвичайно високій селективності бло-  
кування певних ділянок, значній ефективності і практично  
повній відсутності побічних ефектів. Проте при використанні  
систем ОНА in vivo виникають певні проблеми: швидке руйну-  
вання системи в біологічних рідинах і клітинах ендо- та екзо-  
нуклеотидами; слабка проникність при дифузії крізь клітинні  
мембрани. Ці проблеми можуть бути розв’язані за допомогою  
систем спрямованого транспорту і хімічною модифікацією олі-  
гонуклеотидів.

Так, для збільшення клітинної проникності та опірності  
нуклеотидам використовують хімічно модифіковані олігонук-  
леотиди, нуклеотиди, пов’язані з вірусами, синтетичні кур'є-  
ри, ліпосоми або наночастинки. Такі методи можуть бути за-  
стосовані як самостійно, так і в комбінації. Найбільшу транс-  
портну здатність мають системи доставки ЛР, які можуть  
забезпечити доставку ДН К у внутрішньоклітинну органелу: ядро  
і мітохондрії.

— 621

ГЛАВА 16

Вірусні генетичні системи доставки. Віруси здатні проникати  
і вивільняти свої гени в клітини-господарі. Ця властивість може  
бути використана при доставці терапевтичних генів. Така систе-  
ма доставки генів називається «вектором». Зазвичай з генома  
вірусу видаляються гени, які відповідають за захворювання, і за-  
мінюються терапевтичними генами. Коли вектор проникає  
в цільову клітину, генетичний матеріал вивільняється в клітину.

Для векторної терапії використовують різні віруси. Ретрові-  
руси здатні створювати копії ДНК або РНК генома, які можуть  
інтегруватися в хромосоми клітин-господарів і викликати за-  
хворювання. Вірус людського імунодефіциту (ВІЧ) належить до  
ретровірусів. Аденовіруси створюють подвійну спіраль ДНК, вони  
можуть викликати респіраторні, шлунково-кишкові, очні інфек-  
ційні захворювання в людини. ОРВІ обумовлена аденовірусом.

Перші клінічні випробування векторної генної терапії поча-  
лися в 90-ті роки минулого століття. Однак досі не зареєстрова-  
но жодного надійного препарату. Тому сучасна генна терапія  
має експериментальний характер. Існує кілька чинників, шо  
обмежують упровадження генної терапії:

* одноразове введення вектора не забезпечує збереження  
  терапевтичного ефекту;
* при введенні вірусного вектора виникає імунна відповідь;
* основна вада таких систем — висока токсичність і мож-  
  ливість виникнення запальних процесів;
* можливе виникнення генетичних мутацій.

З наведених відомостей про лікарські форми нового поко-  
ління можна зробити висновок, що зараз, а особливо в майбут-  
ньому, створення лікарських препаратів виходить далеко за межі  
фармації, оскільки розробка механічних і електронно-механіч-  
них екстракорпоральних пристроїв, що імплантуються, для  
регульованого вивільнення ЛР вимагає залучення фахівців  
і підприємств електронної промисловості, а дослідження ліпо-  
сомальних і «векторних» форм — участі фахівців у галузі клі-  
тинної біології, генетики і біофізики.

1. ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Цьому питанню були присвячені дослідження багатьох за-  
рубіжних і вітчизняних фахівців-технологів. Згідно з тверджен-  
нями американських дослідників, до найбільш перспективних

— 622 —

Досягнення і перспективи розвитку фармацевтичних технологій

систем для введення ЛР слід віднести: системи з регульованим  
вивільненням ЛР (на основі біоруйнівних полімерів, лабіринт-  
них пристроїв, систем введення АФІ через слизові мембрани,  
осмотичних пристроїв, рідких систем з регульованим вивіль-  
ненням); магнітні системи (імплантовані пристрої і біосумісні  
мікросфери); насоси, шо імплантуються; системи введення ЛР  
через дихальні шляхи; ліпосомальні системи. Можливо, у май-  
бутньому будуть розроблені системи, шо забезпечать уведення  
ЛП з регульованою змінною швидкістю, а також системи,  
з яких вивільнення ЛР контролюватиметься ферментами.

Французькі фахівці впевнені в тому, що в майбутньому не  
втратять своєї актуальності дослідження, спрямовані на пошук  
нових активних і допоміжних речовин. Лікарські препарати  
міститимуть не більше 2—3 лікарських компонентів. Серед ЛФ  
переважаючими будуть «плаваючі» таблетки або капсули, шо  
дозволять подовжити час перебування ЛР в організмі, а також  
таблетки для жування, липкі гумоподібні лікарські препарати,  
трансдермальні форми.

Для спрямованої доставки ЛР знайдуть широке застосуван-  
ня синтетичні носії: мікро- і нанокапсули, мікросфери, зокре-  
ма магнітокеровані. Буде реалізована можливість отримання  
мікросфер строго певного розміру (5—20 мкм). З’являться мі-  
ніатюрні апарати, що дозволять уводити в організм хворого  
необхідну кількість ЛР у певний момент. Уже нині проводять-  
ся клінічні випробування систем (чипів), з яких вивільнення  
ЛР регулюється за допомогою мікрокомп’ютера.

При опитуванні японських фахівців не вдалося виявити  
єдиної думки про лікарські форми майбутнього. Частина екс-  
пертів вважає, шо навіть через ЗО років ЗО % лікарських засобів  
випускатимуться у вигляді традиційних капсул, таблеток і роз-  
чинів ддя ін’єкцій; на думку інших, у XXI столітті лікарські  
форми піддадуться різкій зміні. Проте, якщо врахувати, що доля  
нових ЛФ багато в чому залежить від лікарів, які здебільшого  
до нововведень ставляться з великою обережністю, то навіть  
системи, що забезпечують поступове вивільнення ЛР, знай-  
дуть широке застосування лише на початку XXII століття.

Тенденцією, яка найбільше вплине на розвиток фармацев-  
тичної індустрії в середньостроковій перспективі, є розширен-  
ня використання біотехнологічних розробок у створенні нових  
лікарських препаратів. У світі спостерігається стрімке зроетан-

— 623 —

ГЛАВА 16

ня кількості біотехнологічних компаній, фокусом досліджень  
яких є саме галузь фармакології. Фармацевтичні гіганти або  
створюють у своїх структурах відповідні підрозділи, або вико-  
ристовують схему аутсорсингу, передаючи власні вузькоспеці-  
альні дослідження субпідрядникам.

На стику традиційної фармакології і біотехнології виникає  
нова галузь — фармакогеноміка. Її мета — створення персона-  
лізованих лікарських препаратів, «найбільш ефективних ліків  
для цього пацієнта зараз».

Таким чином, при створенні лікарських форм і систем буде  
збережена тенденція строго індивідуального режиму дозування  
ЛР при високій вибірковості дії на патологічно змінену ділян-  
ку організму. При цьому зростає роль наукових досліджень  
у розробці технології ЛП, а також роль науково обгрунтованих  
методів вибору допоміжних речовин, присутність яких у лі-  
карських формах забезпечить максимальне виявлення фарма-  
кологічної дії АФІ. У всьому світі проводяться дослідження  
з розробки ліків з контрольованим вивільненням і спрямова-  
ною доставкою лікарських речовин. У вік науково-технічного  
прогресу не лише широкий асортимент лікарських речовин,  
а й різноманіття лікарських форм дозволить з успіхом лікувати  
пацієнтів з різними захворюваннями.

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Алкоголеметрія. Рекуперація та ректифікація етанолу : навч. посіб. /  
   Є. В. Гладух. Д. П. Солдатов, І. В. Сайко [та ін.[. — X. : НФаУ, 2014. —  
   116 с.
2. Бакеев, М. И. Основы теории гидратации и растворения солей /  
   М. И. Бакеев. — Атма-Ата : Наука, 1990. — 192 с.
3. Биофармация : учеб, для фармацевт, вузов и фак. / А. И. Тихонов,  
   Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец [и др.] ; под ред. А. И. Тихонова. — X. :  
   Изд-во НФаУ ; Золотые страницы, 2003. — 240 с.
4. Божков, А. И. Биотехнология. Фундаментальные и промышленные  
   аспекты : учеб, для студентов вузов/А. И. Божков. — X. : Федорко,
5. - 363 с.
6. Воробьев, С. И. Перфторан — плазмозаменитель с газотранспортной  
   функцией / С. И. Воробьев. — М., 1997. — 48 с.
7. Глазные лекарственные препараты. Медико-биологические и фар-  
   мацевтические аспекты : пособие / Е.Л.Халеева, И. М. Перцев,  
   С. А. Тихонова, А. Ф. Пиминов. — X. : НФаУ, 2006. — 116 с.
8. Гончарук, Т. «Фальсификаты» и «субстандарты» — две стороны одной  
   монеты / Т. Гончарук // Провизор. — 2010. — № 7. — С. 3.
9. Государственная фармакопея РФ. — XII изд. — М. : Науч. центр экс-  
   пертизы средств мед. применения. — Ч. 1. — 2008. — 696 с. ; Ч. 2. —  
   2010. - 600 с.
10. Губин, М. М. Сравнительный анализ лекарственных форм : спрей и аэро-  
    золь. Конструктивные и технологические особенности, преимущест-  
    ва и недостатки / М. М. Губин, Г. В. Азметова//Спреи ВИПС-МЕД. —
11. - Вып. 1. - С. 26-39.
12. Гуменюк, Н. И. Инфузионная терапия : теория и практика / Н. И. Гу-  
    менюк, С. И. Киркилевский. — К. : Книга плюс, 2004. — 208 с.
13. Державна фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український  
    науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е  
    вид. — X. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр  
    якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
14. Допоміжні речовини в технології ліків. Вплив на технологічні, спо-  
    живчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч.  
    посіб. для студентів вищ. фармацевт, навч. закладів / І. М. Перцев,  
    Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук [та ін.[ ; за ред. І. М. Перцева. —  
    X. : Золоті сторінки, 2010. — 600 с.

— 625 —

Промислова технологія лікарських засобів

1. ДСТУ 2887—94 Пакованими та маркування. Терміни і визначення.
2. ДСТУ 150 9000—2001. Системи управління якістю. Основні положен-  
   ня та словник.
3. ДСТУ ІБО 9004—2001. Системи управління якістю. Настанови щодо

поліпшення діяльності.

1. Екстракція рослинної сировини : навч. посібник / Ю. І. Сидоров,  
   1. І. Губицька, Р. Т. Конечна, В. П. Новіков. — Львів : Вид-во Нац.  
   ун-ту «Львівська політехніка», 2008. — 336 с.
2. Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів : укра-  
   їнсько-латинсько-російсько-англійський / І. М. Перцев, Є. 1. Світ-  
   лична, О. А. Рубан [та ін.) ; за ред. проф. В. П. Черниха. — Вінниця :  
   Нова книга, 2014. — 824 с.
3. Закон України «Про лікарські засоби» // Фармаколог, вісн. — 1996. —

№ 3. - С. 2-9.

1. Иммобилизированные ферменты / под ред. И. О. Березина, К. Мар-

тинека. — М., 2001.

1. Каталог технологического оборудования химико-фармацевтической  
   промышленности : учеб, пособие для студентов вузов / В. И. Чуешов,

А. А. Сичкарь, Е. В. Гладух [и др.|. — Винница : Нова Книга, 2010. —

272 с.

1. Класифікатор лікарських форм // Вісн. фармакології та фармації. —

2002. - № 5-8.

1. Комаров, Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров,  
   С. И. Рапопорт. — М. : Триада-Х, 2000. — 488 с.
2. Компендиум 2015 — лекарственные препараты / под ред. В. Н. Кова-  
   ленко, А. П. Викторова. — К. : МОРИОН, 2015. — 2270 с.
3. Краснюк, И. Н. Фармацевтическая технология : технология лекарст-  
   венных форм / И. Н. Краснюк. — М. : Издат. центр «Академия», 2004.
4. Кривошеев, С. А. Аппликационные лекарственные формы. Пластыри :  
   учеб, пособие / С. А. Кривошеев, И. А. Девяткина, Н. Б. Демина ;  
   под. ред. В. А. Быкова. — М. : МАКС Пресс, 2005. — 104 с.
5. Левачкова, Ю. В. Біофармацевтичні аспекта створення вагінальних  
   ЛФ / Ю. В Левачкова // Фармацевт, часопис. — 2009. — № 3. —  
   С. 49-52.
6. Левашова, И. Г. Надлежащие практики в фармации : учеб. / И. Г. Ле-  
   вашова, А. Н. Мурашко, Ю. В. Подпружников. — К. : МОРИОН,

2006. - 256 с.

1. Леонова, М. В. Экстракционные методы изготовления лекарственных  
   средств из растительного сырья : учеб.-метод, пособие / М. В. Леоно-  
   ва, Ю. Н. Климочкин. — Самара : Самар, гос. техн. ун-т, 2012. —  
   118с.
2. Лосенкова, С. О. Трансдермальные терапевтические системы / С. О. Ло-  
   сенкова // Эксперим. и клин, фармакология. — 2008. — № 6. —

С. 54-57.

— 626 —

Бібліографія

1. Ляпунов, Н. А. Технологические и биофармацевтические основы соз-  
   дания пенных препаратов в аэрозольной упаковке антибактериально-  
   го и противовоспалительного действия : авторсф. дис.... д-ра фармап.  
   наук / Н. А. Ляпунов. — X., 1989. — 48 с.
2. Марченко, Л. Г. Технология получения суппозиториев / Л. Г. Марчен-  
   ко. А. В. Русак, Н. Е. Смехова // Фармацевт, технологии и упаков-  
   ка. - 2008. - № 2. - С. 49-60.
3. Медицинское и фармацевтическое товароведение : практикум / под  
   ред. В. Г. Демьяненко. — Ч. 2. — X., 2009. — 310 с.
4. Минина, С. А. Химия и технология фитопрепаратов : учеб, пособие /  
   С. А. Минина, И. Е. Каухова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. :  
   ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 560 с.
5. Многодозовые контейнеры для назальных и офтальмологических ле-  
   карственных средств : будущее без консервантов // Фармацевт, от-  
   расль. — 2014. — № 4 (45). — С. 74—79.
6. Мнушко, 3. И. Фальсифицированные лекарственные средства : клас-  
   сификация, причины распространения, меры борьбы / 3. И. Мнуш-  
   ко, Л. В. Бондарева, И. В. Пестун [и др.] // Провизор. — 2008. —  
   № 17. - С. 6-8.
7. Молчанов, Г. И. Интенсивная обработка лекарственного сырья /  
   Г. И. Молчанов. — М. : Медицина, 1981. — 208 с.
8. Настанова 42-01:2003. Лікарські засоби. Технологічний процес. Доку-  
   ментація. — К. : МОЗ України, 2003.
9. Настанова 42-3.4:2004. Настанова з якості. Лікарські засоби. Вироб-  
   ництво готових лікарських засобів. — К. : МОЗ України, 2004. — 27 с.
10. Настанова 42-3.5:2004. Лікарські засоби. Валідація процесів. — К. :  
    МОЗ України, 2004.
11. Настанова 42-3.6:2004. Допоміжні речовини. — К. : МОЗ України,  
    2004. -11с.
12. Настанова 42-7.1:2005. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності  
    та біоеквіватентності. — К. : МОРЮН, 2005. — 20 с.
13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтич-  
    на розробка. — К. : МОЗ України, 2011.
14. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. Лікарські засоби. Належна виро-  
    бнича практика. — К. : МОЗ України, 2015.
15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011. Лікарські засоби. Досьє вироб-  
    ничої дільниці. — К. : МОЗ України, 2011.
16. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтич-  
    на система якості. — К. : МОЗ України, 2011.
17. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. Лікарські засоби. Належна прак-  
    тика зберігання. — К. : МОЗ України, 2011.
18. Нормативна документація у виробництві лікарських засобів : навч.  
    посібник / Є. В. Гладух, О. О. Ляпунова, І. В. Сайко [та ін.]. — X. :  
    НФаУ, 2012. - 129 с.

— 627 —

Промислова технологія лікарських засобів

1. Оболенцева, Г. В Классификация лекарственных форм, их значение  
   и медицине. Лекарственные формы нового поколения. Биофармацев-  
   тические аспекты / Г В. Оболенцева, И. В Чайка, Е. А. Васильченко //  
   Технология и стандартизация лекарств. — X., 1996. — С. 286—316.
2. Оборудование для переработки сыпучих материалов : учеб, пособие /

В. Я. Боршев, Ю. И. Гусев, М. А. Промтов, А. С. Тимонин. — М. :  
Машиностроение-!, 2006. — 208 с.

1. Основы проектирования производств в химико-фармацевтической  
   и биотехнологической промышленности : учеб, для студентов вузов /
2. И. Чуешов, Л. А. Мандрыка, А. А. Сичкарь [и др.|. — X. : Изд-во  
   НФаУ : Золотые страницы, 2004. — 460 с.
3. Пальтиыъ, Л. Р. Физическая химия. Поверхностные явления и диспер-  
   сные системы : учеб, пособие / Л. Р. Пальтиель, Г. С. Зенин, Н. Ф. Бо-  
   льшей. — СПб. : СЗТУ, 2004. — 68 с.
4. Пектин-зеиновые микросферы как носители лекарственных средств /  
   3. К. Мухидинов, Г. Ф. Касымова, Д. Т. Бобокалонов |и др.) // Хим.-  
   фармацевт. журн. — 2010. — № 10. — С. 35—39.
5. Поверхностно-активные вещества и композиции : справ. / под. ред.  
   М. Ю. Плетнева. — М. : ООО «Фирма Клавель», 2002. — 768 с.
6. Пономарев, В. Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В. Д. По-  
   номарев. — М. : Медицина, 1976.
7. Сидоров. Ю І. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисло-  
   вості : підруч. для студентів / Ю. І. Сидоров, В. І. Чуєшов, В. П. Нови-  
   ков. — Вінниця : Нова Книга, 2009. — 816 с.
8. Современные технологии для производства инфузионных растворов  
   в мягких контейнерах из полиолефинов // Фармацевт, технологии  
   и упаковка. — 2006. — № 2.
9. Соколова, Л. В. Дослідження режимів сублімаційного сушіння рос-  
   линних соків/Л. В. Соколова//Фармацевт, часопис. — 2013. — № 1,—
10. 69-73.
11. Солодовник. В. Б. Микрокапсулирование / В. Б. Солодовник. — М. :  
    Химия, 1980. — 216 с.
12. Стандартизація фармацевтичної продукції. — К.: МОЗ України, 2012. —

728 с.

1. Сур, С. В. Система борьбы с фальсифицированными лекарственными  
   средствами / С. В. Сур // Провизор. — 2010. — № 13/14.
2. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих  
   лікарських препаратів / Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. І. Гордієн-  
   ко, Т. А. Грошовий / Фармацевт, часопис. — 2014. — № 3. — С. 105—  
   112.
3. Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. — X. : ООО  
   «РИРЕГ». - Т. 1. - 1996. - 784 с. ; Т. 2. - 2000. - 784 с.
4. Технология лекарств промышленного производства : учеб, для студен-  
   тов высш. завед.: пер. с укр.: в 2 ч. / В. И. Чуешов, Е. В. Гладух,

— 628 —

Бібліографія

И. В. Сайко [и др.]. — Винница : Нова Книга, 2014. — Ч. 1. — 696 с. ;  
Ч. 2. - 664 с.

1. Технология получения и применения полифункциональних магнито-  
   управляемых суперпарамагнитных препаратов / Н. А. Брусенцов,  
   Ф. С. Байбуртский, В. В. Тарасов 1и др.] // Хим.-фармацевт, журн. —  
   2002. - № 4. - С. 32-40.
2. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів  
   вищ. фармацевт, навч. закл. і фармацевт, ф-тів виїц. мед. навч. закла-  
   дів III—IV рівнів акредитації / В. І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О. О. Ля-  
   пунова [та ін.] ; за ред. В. І. Чуєшова. — X. : Вид-во НФаУ ; Золоті  
   сторінки, 2003. — 720 с.
3. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів  
   вищ. навч. закладів : в 2 ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко  
   [та ін.]. — 2-е вид., перероб. і допов. — X. : НФаУ ; Оригінал, 2012. —  
   Ч.-1. - 694 с. ; 2013. - Ч. 2. - 638 с.
4. Технологія ліків промислового виробництва [Елекгроний ресурс]. —  
   Режим доступу : <http://promfarm.kh.ua/self-training/online-textbook>
5. Трыкова, Т. А. Товароведение упаковочных материалов и тары /  
   Т. А. Трыкова. — М. : Дашков и Ко, 2008. — 146 с.
6. Фармацевтическая отрасль. Промышленное обозрение. — 2009 — 2016.
7. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови
8. П. Черних. — 2-ге вид., перероб. і допов. — К. : МОРІОН, 2010. —  
   1632 с.
9. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / за ред. проф.  
   I. М. Перцева. — Вінниця : Нова Книга, 2007. — 728 с.
10. Фролов, Ю. Г. Курс коллоидной химии. Поверхностные явления  
    и дисперсные системы / Ю. Г. Фролов. — М. : Альянс, 2004.
11. Хонда, К. Искусственная кровь : от Флюозола-ДА до искусственных  
    эритроцитов. Т. 1. / К. Хонда, А. Усуба, А. Миязава [и др.| // Биосов-  
    местимость. — 1993. — С. 81—94.
12. Чугунов, А. Доставка лекарств через кожу : обзор современных и буду-  
    щих подходов / А. Чугунов // Косметика и медицина. — 2008. — № 2. —
13. 72-78.
14. Швец, В. И. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии  
    (продолжение) / В. И. Швец, Ю. М. Краснопольский // Провизор. —  
    2008. - №. 3. - С. 18-24 ; № 6. - С. 34-37.
15. Шиков, А. И. Растительные масла и масляные экстракты : технология,  
    стандартизация, свойства / А. Н. Шиков, В. Г. Макаров, В. Е. Рыжсн-  
    ков. — М. : Рус. врач, 2004. — 264 с.
16. Ярных, Т. Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ / Т. Г. Яр-  
    ных, Е. В. Толочко, В. Н. Чушенко //Хим.-фармацевт, журн. — 2010. —  
    № 10. - С. 21-26.
17. All about hard gelatine capsules. — Basel : Capsugel, 1994. — 47 p.

— 629 —

Промислова технологія лікарських засобів

1. Effective delivery of particles with the Handi Haler dry powder inhalation  
   system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity //  
   J. Aerosol Med. - 2001. - P. 309-315.
2. Enciclopaedia of Pharmaceutical Technology / Ed. J. Swarbrick, 1. C. Boy-  
   lan. — 2-nd ed. — New-York, Basel : Marcek Dekker, Inc., 2002. —

Vol. 3. - 3032 p.

1. European Pharmacopeia. — 7-th ed. — Strasbourg : Council of Europe,

2010. - 3309 p.

1. Knoch M. Jet nebulizer design and function / M. Knoch, E. Sommer //  
   Eur.Respir.Rev. — 2000. — N 10. — P. 183—186.
2. Mouth Dissolving Tablets I : An Overview of Formulation Technology /
3. Shukla, S. Chakraborty, S. Singh, Br. Mishra // Sci Pharm. — 2009. —

Vol. 76. -P. 309-326.

1. Shivanand, P. Osmotic Pump Drug Delivery Devices : From Implant to  
   Sandwiched Oral Therapeutic System / P. Shivanand, V. Devmurari // Inter-  
   national Journal of PharmTech Research. — Vol. 2, No. 1. — 2010. —

P. 693-699.

1. ООО «ХолоГрэйт» [Електронний ресурс] : [Веб-сайт]. — Електронні  
   дані. — СПб. : ХолоГрэйт, 2013—2016. — Режим доступу: http://  
   [www.holograte.com/rus/pharmo.htm](http://www.holograte.com/rus/pharmo.htm) (дата звернення 17.06.2014) —  
   Назва з екрана.
2. Власова, И. ВОЗ возглавил коалицию по борьбе с фальсификатами  
   ЛС (Електронний ресурс] / И. Власова // Фармацевт, вестник. —  
   Електронні дані. — [М. : ООО «Бионика Медиа», 2016]. — Режим  
   доступу : <http://www.pharmvestnik.ru/text/2142.html> (дата звернення  
   17.06.2014) — Назва з екрана.
3. Компания Шарк АйДи Интеграция [Електронний ресурс] : [Веб-  
   сайт]. — Електронні дані. — Москва : Компания Шарк АйДи Инте-  
   грация, 2016. — Режим доступу: <http://www.shark.ru/tech/rfid/> (дата  
   звернення 17.06.2014) — Назва з екрана.
4. Colorcon Limited. [Electronic resourse] : [Web Site]. — Electronic data. —  
   Dartford: Colorcon, 1996—2015. — Mode of access: World Wide Web:  
   colorcon.com (viewed on June 12, 2014) — Title from the screen.
5. ERWEKA GmbH. [Electronic resourse] : [Web Site]. — Electronic data. —  
   Heusenstamm: ERWEKA, 2016. — Mode of access: World Wide Web:  
   erweka.com (viewed on June 14, 2015) — Title from the screen.
6. Компания Faberlic [Електронний ресурс] : [Веб-сайт]. — Електронні  
   дані. — СПб. : Faberlic, 2016.— Режим доступу: [www.faberlic-spb.ru/](http://www.faberlic-spb.ru/)  
   article/34-publication/48-blue-blood (дата звернення 14.05.2013) — Назва  
   з екрана.
7. GEA Group. [Electronic resourse]: [Web Site]. — Electronic data. — Düssel-  
   dorf : GEA Group, 2016. — Mode of access: World Wide Web: gea-ps.com  
   (viewed on June 14, 2015) — Title from the screen.
8. Glatt GmbH. [Electronic resourse] : [Web Site], — Electronic data. —  
   Binzen : Glatt GmbH, 2004—2016. — Mode of access: World Wide Web:  
   glatt.com (viewed on June 14, 2015) — Title from the screen.

— 630 —

Бібліографія

1. I. М. A. Industria Macchine Automatiche S. p. A. [Electronic resourse] :  
   [Web Site]. — Electronic data. — Bologna: 1. M. A. Industria Macchine  
   Automatiche S. p. A., 2016. — Mode of access: World Wide Web: ima.it  
   (viewed on June 14, 2015) — Title from the screen.
2. Charles Ross & Son Company. [Electronic resourse] : [Web Site], — Elec-  
   tronic data. — New York : Charles Ross & Son Company, 2015. — Mode of  
   access: World Wide Web: mixers.com (viewed on June 10, 2015) — Title  
   from the screen.
3. Pharmainfo.net. [Electronic resourse] : [Web Site], — Electronic data. —  
   United States : Pharmainfo.net, 2016. — Mode of access: World Wide  
   Web: pharmainfo.net/reviews/medicated-chewing-gum-new-reformulation-  
   technique (viewed on May 12, 2012) — Title from the screen.
4. Evonik Nutrition & Care GmbH. [Electronic resourse] : [Web Site). —  
   Electronic data. — Essen : Evonik Nutrition & Care GmbH, 2016. —  
   Mode of access: World Wide Web: pharma-polymers.com/pharmapolymers/  
   en (viewed on May 15, 2014) — Title from the screen.
5. Pharma Test Group. [Electronic resourse] : [Web Site], — Electronic data. —  
   Hainburg: Pharma Test Group, 2016. — Mode of access: World Wide  
   Web: pharma-test.de (viewed on May 15, 2015) — Title from the screen.
6. ООО «CAPTOKAPAT» [Електронний ресурс] : [Веб-сайт]. — Елект-  
   ронні дані. — Київ : 000 «CAPTOKAPAT», 2013. — Режим доступу:  
   [www.sartorius.com.ua](http://www.sartorius.com.ua) (дата звернення 14.06.2013) — Назва з екрана.
7. Robert Bosch GmbH [Electronic resourse] : [Web Site]. — Electronic  
   data. — Stuttgart : Robert Bosch GmbH, 2016. — Mode of access : World  
   Wide Web: boschpackaging.com/en/pa/products/pharma-biopharma-and-  
   fine-chemicals/pharma-biophàrma-fine-chemicals-1675.html (viewed on  
   May 15, 2015) — Title from the screen.

Навчальне видання

Серія «Національний підручник\*

ГЛАДУХ Євгеній Володимирович  
РУБАН Олена Анатоліївна  
САЙКО Ірина Володимирівна  
ЧУЄШОВ Владислав Іванович  
ЛЯПУНОВА Оксана Олексіївна  
СІЧКАР Антоніна Анатоліївна  
КРУТСЬКИХ Тетяна Василівна  
КУХТЕНКО Олександр Сергійович  
ГРУБНИК Ігор Михайлович  
БЕЗРУКАВИЙ Євген Андрійович

ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

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

Редактор Олена Трефілова  
Художній редактор Гліб Киреєв  
Технічний редактор Михайло Теплицький  
Коректор Зінаїда Рыкова

Формат 60x90/16. Ум.-друк. арк. 39,50.

Обл.-вид. арк. 42,63. Тираж 700 пр. Зам. № 16-03.

Національний фармацевтичний університет.

61002, Харків, вул. Пушкінська, 53.

Свідоцтво суб’єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009.

Харківське комунальне видавництво «Оригінал».

61022, Харків, пл. Свободи, 5, Держпром, 6-й під’їзд, 6-й поверх.  
Тел.: (057) 705-50-04. E-mail: [original\_kharkiv@ukr.net](mailto:original_kharkiv@ukr.net)  
Свідоцтво суб’єкта видавничої справи серії ДК № 4071 від 20.05.2011.

Друк ФО-П Здоренко Михайло Іванович.

61136, Харків, вул. Гвардійців Широнівців, 20, корп. В.  
Свідоцтво про державну реєстрацію № 245988 від 27.07.2007.