

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ХАРКІВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
КАФЕДРА ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ ТА НАНОТЕХНОЛОГІЙ**

**КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ З ДИСЦИПЛІНИ «ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ»**

Для студентів спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

**Розробник:
Д.ф.н., професор кафедри ОСНТ
Гордієнко А.Д.**

Лекція №1. Фармацевтична технологія і біофармація. Сучасні завдання і перспективи фармацевтичної технології. Ефективність ліків і біофармація. Біологічна доступність ліків.

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

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

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

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

Основні завдання фармацевтичної технології:

- вивчення технологічних основ та розробка технологічних методів виробництва нових фармацевтичних субстанцій і препаратів;
- удосконалення існуючих ЛП та технологій їх виробництва;
- пошук, вивчення та використання у виробництві ліків нових допоміжних речовин;
- вивчення стабільності та встановлення термінів придатності лікарських речовин, препаратів, напівфабрикатів та іншої продукції;
- вивчення ефективності технологічного процесу, основними показниками якого є: витрати сировини, енерго- і трудовитрати на одиницю продукції; вихід і дасть готової продукції; інтенсивність процесу; собівартість продукції та ін.

Разом з переліченими завданнями необхідно вивчати питання терапевтичної ефективності ліків, які тісно пов'язані з науково обґрунтованим поєднанням діючих і допоміжних речовин, вибором оптимальної ЛФ, всебічним доклінічним вивченням та клінічними випробуваннями, встановленням умов та термінів зберігання з метою одержання стабільних ЛП.

До першорядних проблем фармацевтичної технології слід віднести підвищення розчинності важкорозчинних речовин у воді та ліпідах; збільшення стабільності гомогенних і гетерогенних лікарських систем; продовження часу дії лікарських препаратів; створення ліків спрямованої дії із заданими фармакокінетичними властивостями.

За останні роки фармацевтична технологія досягла значних успіхів: розроблені наукові основи та створені перспективні технології одержання ЛЗ, у виробництво впроваджене сучасне технологічне устаткування, використовуються нові групи лікарських та допоміжних речовин, створені високоефективні ФП.

На сьогодні технологія отримала сучасні методи пошуку оптимальних кінцевих результатів з найменшими витратами, що є прикладом того, як наука перетворюється на безпосередню продуктивну силу. Для прогнозування та оптимізації технологічних процесів успішно застосовується математичне планування експерименту, що міцно увійшло до технологічної науки і практики. Цей метод дозволяє отримувати математичні моделі, що пов'язують параметр оптимізації з чинниками впливу на нього, і дає можливість без тривалого процесу виявляти оптимальні технологічні режими.

Сучасні умови вимагають впровадження малоопераційних, ресурсозберігаючих і безвідходних процесів, максимальної механізації, автоматизації та комп'ютеризації. У результаті зростання ролі і можливостей технологій значно скорочується час від виникнення ідеї, перших результатів наукових досліджень до їх реалізації в промисловому виробництві.

Розвиток фармацевтичної технології також визначається вимогами сучасної фармакотерапії, що пропонує створення таких лікарських препаратів, які були б максимально ефективні з лікувальної точки зору при мінімальному вмісті лікарської субстанції і не мали побічної дії. Допомогти у вирішенні цих завдань мають положення і принципи біофармації, які базуються на оптимальному виборі складу і виду лшарської форми, а також використання оптимальних технологічних процесів. Цим пояснюється значна увага до біофармацевтичних досліджень у багатьох країнах. Проте вивчення біофармацевтичних аспектів отримання і призначення ЛП, вивчення «долі» лікарських засобів в організмі — це лише перший крок вщесформульованого завдання. Подальші зусилля мають бути спрямовані на Реалізацію отриманих відомостей у процесі виробництва і застосування фармацевтичних препаратів з метою ліквідації їх недоліків (короткий термін ДП; нерівномірне потрапляння ЛР у патологічний осередок; відсутність вибіркової дії; недостатня стабільність тощо).

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКІВ І БІОФАРМАЦІЯ

Розвиток промислового виробництва з його сучасним обладнанням і потужною науково-дослідною базою дозволив виявити явище терапевтичної нееквівалентності ліків — випадки, коли препарати повністю відповідають вимогам нормативно-технологічної і аналітичної документації, містять рівні кількості одного і того ж активного інгредієнта у вигляді тотожних лікарських форм, але розрізняються тільки методами приготування або видом допоміжних речовин, давали різний терапевтичний ефект.

Відкритий експериментально і підтверджений в умовах клініки феномен терапевтичної нееквівалентності ліків був настільки незвичайний і несподіваний для традиційної фармацевтичної концепції, що тривалий час не знаходив досить логічного пояснення.

Головний недолік традиційної фармацевтичної доктрини полягав у тому, що лікарська форма розглядалася як проста механічна суміш діючих та допоміжних речовин, а її виготовлення базувалося на фізичних і хімічних закономірностях. Усе це вимагало принципової переоцінки фармацевтичної спадщини.

Промислове виробництво ліків, що отримало новий імпульс розвитку і нові теоретичні підходи до лікарського препарату як продукту складних технологічних процесів, вимагало створення фармацевтичної наукової бази і біофармацевтичної концепції, яка могла б пояснити вплив технологічних процесів на терапевтичну ефективність ліків і обґрунтувати фармакологічну значущість змінних фармацевтичних (технологічних) факторів. Вплив різних фармацевтичних факторів на біологічну ефективність ліків став предметом вивчення наукового напрямку, який американські учені Леві та Вагнер назвали *біофармацією*.

Науковий біофармацевтичний напрям, що базується на експериментальних дослідженнях, сформувався в сучасну фармацевтичну теорію, що вивчає взаємодію ліків як особливої фізико-хімічної системи і макроорганізму (біологічної системи) з урахуванням впливу на біологічну доступність фармацевтичних чинників.

Отже, біофармація — це наука, що вивчає біологічну дію лікарських препаратів залежно від їх фізичних властивостей, лікарської форми і технології виготовлення.

Біофармація склалася як самостійний напрям фармацевтичної науки на початку 60-х років минулого століття. Перші роботи з біофармації опубліковані професорами П. Л. Сеновим, А. І. Тенцовою, І. С. Ажгихіним. На Україні біофармацевтичними дослідженнями займалися професори Д. П. Сало, Г. С. Башура, І. М. Перців, Д. І. Дмитрієвський, В. І. Чуешов, М. О. Ляпунов, О. І. Тихонов та ін.

Відправним пунктом біофармації є визнання біологічного значення фармацевтичних процесів, що відбуваються при одержанні лікарських препаратів, які містять складні фізико-хімічні сполуки, здатні вступати у взаємодію з біологічними системами організму. Тому головним *завданням біофармації* є як вивчення чинників впливу на терапевтичну ефективність ЛЗ, так і створення раціональних, терапевтично адекватних препаратів з мінімумом побічних ефектів.

Коло інтересів біофармації охоплює широкий комплекс взаємопов'язаних проблем і містить різні експериментальні та клінічні напрями:

- >• вивчення ролі фармацевтичних чинників;
- > дослідження біологічної доступності препаратів і методів їх визначення;
- > розробка методів визначення ЛР або їх активних метаболітів у біорідинах;
- > вивчення хімічної, біологічної і терапевтичної еквівалентності ЛП;
- > розробка експериментально-теоретичних основ біофармацевтичного скринінгу, умов всмоктування, транспорту, біотрансформації, розподілу і виділення ЛР;
- > вивчення залежності величини терапевтичного ефекту препарату від вмісту діючої речовини в крові й інших біологічних рідинах.

Питаннями вивчення якісних і кількісних змін АФІ в біорідинах і органах, що охоплює майже усі етапи, а також механізми, які зумовлюють ці зміни, займаються напрями фармакології - фармакодинаміка і фармакокінетика.

На рисунку 1.1 схематично зображена відповідність етапів взаємодії ЛЗ з організмом і наук, що їх вивчають.

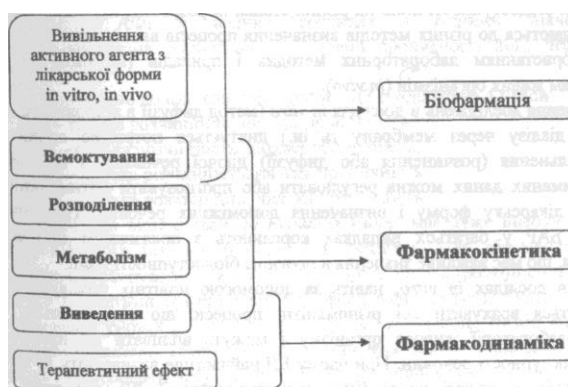


Рис.1- .Етапи взаємодії ЛЗ з організмом

На відміну від фармакології біофармація не вивчає механізми дії, розподіл, біотрансформацію, виділення ЛР, вона

досліджує виключно вплив перемінних чинників на фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів. Але в наведеній схемі відсутня чітка границя між окремими її етапами, оскільки вони тісно взаємопов'язані між собою і визначають кінцевий результат - ступінь терапевтичної активності (ефективність) ЛП.

13. БІОЛОГІЧНА ДОСТУПНІСТЬ ЛІКІВ

Для того, щоб здійснився процес всмоктування ЛР необхідні, як правило, дві умови: АФІ повинен вивільнитися з ЛП і досягти поверхні всмоктування. *Всмоктування* - це надходження ЛР у кров або лімфу від місця введення препарату після її вивільнення з ЛП. Подальший транспорт ЛР може здійснюватися активно або пасивно.

Важливим параметром ЛЗ є час досягнення мінімальної терапевтичної та максимальної концентрації БАР у біорідинах організму, оскільки він відображає *швидкість всмоктування речовини і швидкість настання терапевтичної дії*. Тривалість лікувального ефекту залежить від тривалості циркуляції біологічного агента в крові.

Ефективність лікарського препарату залежить від того, яка частина введеної БАР потрапляє в системний кровоток. Цей показник характеризує *біологічну доступність* (БД) цієї лікарської речовини, тобто *бiodоступність* (*bioavailability*) розуміють як швидкість і ступінь, з якими діюча речовина або її активна частина доставляється з ЛФ в системний кровоток (для системної терапевтичної дії) або стає доступною у місці дії (для місцевого застосування). Для вивчення biodоступності ліків на різних етапах їх розробки, виробництва і зберігання вдаються до різних методів визначення процесів вивільнення БАР з ЛП: із використанням лабораторних методик і приладів (*in vitro*) та з використанням живих організмів (*in vivo*).

Проведення досліджень в дослідах *in vitro* (метод дифузії в агаровий гель, розведення, діалізу через мембрану та ін.) диктується потребою виявити ступінь вивільнення (розчинення або дифузії) діючої речовини з ЛП. На підставі отриманих даних можна регулювати або прогнозувати оптимальний склад ліків, лікарську форму і визначення допоміжних речовин. Показник вивільнення БАР у багатьох випадках корелюють з показником процесу всмоктування, що має важливе значення в прогнозі biodоступності АФІ.

Проте в дослідах *in vitro*, навіть за допомогою новітніх приладів, не завжди вдається врахувати всі різноманітні процеси, що відбуваються у складній біолабораторії живого організму і можуть впливати на процеси біологічної доступності речовин. При цьому БД найчастіше визначають *in vivo* шляхом вимірів у плазмі крові і/або сечі концентрації ЛР, введених у випробовуваній і стандартній (внутрішньовенні ін'єкції) лікарській формі. У цьому випадку мова йде про *абсолютну biodоступність* (АБД). Не менш важливим показником є також *відносна biodоступність* (ВБД), яка визначає відносний ступінь всмоктування ЛР з випробовуваного препарату і препарату порівняння. ВБД визначається для різних серій ЛП при зміні технології виробництва і препаратів, виготовлених різними фірмами. Показник ВБД має велике практичне значення, оскільки препарати, що містять одні й ті ж речовини, але виготовлені різними фармацевтичними фірмами, можуть істотно відрізнятися як за терапевтичною ефективністю, так і за наявністю побічних ефектів, на що необхідно зважати в клінічній практиці. У зв'язку з цим і виникло нове поняття «*біоеквівалентність*» (*bioequivalence*). Лікарські препарати називають *біоеквівалентними* в тих випадках, коли вони забезпечують однакову концентрацію БАР у крові та тканинах організму або відрізняються в межах не більше 20 % (критерії ВООЗ (1996) і ЄС (1992)).

У зв'язку з викладеним нині всі ЛЗ, що розробляються або удосконалюються, підлягають біофармацевтичним дослідженням згідно вимог Настанови 42-7.1:2005 «Лікарські засоби. Дослідження biodоступності та біоеквівалентності», про що буде наведено далі.

Близько 80-85% лікарських препаратів призначені для перорального застосування і представлені твердими оральними формами. Розуміння процесів, що здійснюються з ЛР при надходженні до ШКТ неможливо без урахування її властивостей, згідно *біофармацевтичної класифікаційної системи (БКС)*, розробленої в 1995 році G.L. Amidon з співавторами.

В теперішній час біофармацевтична класифікаційна система прийнята FDA (Food and Drug Administration, США) і ВООЗ як одна з підстав заміни вивчення biodоступності АФІ по тестах *in vitro*. БКС ґрунтується на тестах розчинності АФІ у водних розчинах з різними значеннями рН (біофармацевтична розчинність) і ступені проникності його через кишкову біомембрану.

Відповідно до цих властивостей всі ЛЗ розділені на 4 класи:

- I - висока розчинність, висока проникність.
- II - низька розчинність, висока проникність.
- III - висока розчинність, низька проникність.
- IV - низька розчинність, низька проникність.

АФІ, що відноситься до *першого класу*, має дуже високу розчинність, тобто 85% його дози має розчинитися протягом 15 хв. або менше в пристрої «кошик, що обертається» в об'ємі 900 мл при рН 1,2 (розчин соляної кислоти), рН 4,5 (ацетатний буфер) і рН 6,8 (фосфатний буфер). Якщо препарат при аналогічних умовах розчиняється за 30 хв. або менше, то він відноситься до швидко розчинних. Також такі речовини виявляють ліпофільні властивості, мають молекулярну масу менш ніж 500 і розчинність у воді не менш 1 мг/мл. Для речовин цього класу не потрібно встановлення достовірної кореляції між Розчинністю *in vitro* і коефіцієнтом проникнення *in vivo*.

Другий клас включає відносно ліпофільні і водорозчинні АФІ (не більш 0,1 мг/мл), які мають високу всмоктуваність з ШКТ. Обмеженням швидкості всмоктування таких речовин можуть бути фактори, що впливають на цей процес, тому для цього класу необхідний доказ достовірної кореляції.

До третього класу відносяться водорозчинні АФІ, які не здатні швидко проходити через біомембрани. Фактором, що обмежує швидкість всмоктування є проникність мембран.

Четвертий клас складається з водонерозчинних ЛР, які в процесі розчинення дуже слабо проникають через мембрани. Вони мають обмеження при пероральному застосуванні.

Слід відзначити, що *біофармацевтична класифікаційна система* знаходить широке застосування в конструюванні і розробці інноваційних препаратів, нових ЛФ (підсилювачів проникності), в клінічній фармакології (взаємодій ліки-ліки або ліки-їжа), в наукових дослідженнях, що дозволяють прогнозувати біодоступність АФІ в організмі людини.

На біодоступність ліків суттєво впливає низка *екзогенних* (магнітне поле, метеорологічні умови та ін.) і *ендогенних* (вік, стать людини, біоритми й індивідуальні особливості організму, склад і температура їжі, вживання алкоголю та ін.) факторів. Розглянемо їх більш детально.

Вік людини. Для молодшого організму характерні більш високі показники всмоктування, виведення і якнайменший час досягнення максимальної концентрації ЛР; для немолодих - більш високе значення періодів напіввиведення ліків. У дітей до півтора років всмоктування відбувається дуже повільно.

Стать людини. Час перебування ліків в організмі жінок більше, ніж у чоловіків, відповідно і рівень концентрації АФІ в крові жінок вище.

Температура тіла і навколишнього середовища. Підвищення температури тіла супроводжується різким збудженням ЦНС, дихання і кровообігу, посиленням обміну речовин, рясним потовиділенням, що приводить до зменшення об'єму циркулюючої рідини, згущування крові, порушення електролітного балансу. Це впливає на процеси всмоктування, розподілу і метаболізму ліків. Локальне охолодження тканин організму приводить до спазму судин, в результаті різко сповільнюється всмоктування ЛР.

Метеорологічні чинники. Абсолютна вологість повітря, атмосферний тиск, напрям і сила вітру, висока концентрація позитивних іонів у повітрі впливають на еластичність кровоносних судин, в'язкість і час згортання крові, що призводить до змін абсолютної і загальної біодоступності ліків.

Магнітне поле. Магнітне поле Землі значно впливає на вищі центри нервової і гуморальної регуляції, біоструми серця і мозку, проникність мембран, причому чоловіки більш чутливі до активності магнітного поля, ніж жінки. Ці зміни істотно змінюють біодоступність, як у бік її пониження, так і підвищення.

Біоритми організму. Питаннями ефективності ЛР, проявленням побічних ДЩ залежно від часу доби і сезонів року займається *хронофармакологія*, яка встановлює принципи і правила раціонального прийому ліків, знаходить оптимальні схеми їх вживання. Хронофармакологія тісно пов'язана з *хронотерапією* і *хронобіологією*.

Патологічні процеси і індивідуальні особливості організму.

Захворювання ШКТ, печінки і інших органів, а також індивідуальні особливості організму можуть істотно впливати на біодоступність АФІ.

Ферменти і рН секретів ШКТ при пероральному введенні можуть **уповільнювати** всмоктуваність або сприяти утворенню важкорозчинних комплексів ЛР, що не всмоктуються.

Склад і температура їжі. Залежно від складу і температури їжі можна понизити або збільшити всмоктуваність багато яких ЛЗ.

Дієти і лікувальне харчування. Нераціональне харчування в період хвороби впливає на хід лікування захворювання і може привести до інактивації або поганому засвоєнню багатьох препаратів. Правильний підбір лікувального харчування при призначенні ліків дозволяє істотно підвищити їх біодоступність, а, отже, зменшити їх дозування, уникнути небажаних побічних явищ при збереженні належної ефективності.

Характер рідини для запивання ліків. Певну роль в біодоступності ЛР грає рідина, якою запивають ліки. Більшість фруктово-ягідних напоїв, овочевих соків, молоко, кава, чай і т. д. можуть уповільнювати, потенціювати або утворювати нерозчинні сполуки. Якщо в інструкції не вказана рідина, то запивають ліки водою.

Алкоголь і куріння. Негативно впливають на терапевтичний ефект багатьох ліків і є причиною небезпечних ускладнень.

Взаємодія лікарських засобів при одночасному вживанні Під такою взаємодією розуміють зміну ефекту одного ЛЗ під впливом іншого або своєрідна взаємодія із самим собою (барбітурати). Розрізняють три види взаємодії:

- *фармацевтична.* Цей вид взаємодії між ЛР відбувається зовні організму, основними причинами є: низька стабільність препарату, неправильні умови зберігання, адсорбція речовин на поверхні первинного пакування, взаємодія із матеріалом пакування, змішування несумісних речовин в одній ЛФ, контейнері, шприці і т.д.
- *фармакокінетична.* Цей вид взаємодії відбувається при всмоктуванні, транспорті, у процесі біотрансформації або виведення, що приводить до зміни концентрації ЛР в плазмі крові і порушення терапевтичної ефективності.
- *фармакодинамічна.* При такому виді ЛР можуть взаємодіяти на рівні рецепторів або медіаторів, що не відображається на біодоступності. Цей вид використовують для навмисної взаємодії ЛР: для посилення бажаних терапевтичних ефектів (комбінації АФІ), розширення спектру дії або ослаблення небажаних ефектів тощо.

Деякі дослідники виділяють ще і *фізіологічну взаємодію*, при якій розглядається незалежна дія декількох ЛП на різні органи і тканини, що створюють частину однієї фізіологічної системи. Наприклад, одночасне вживання діуретиків і міотропних спазмолітиків при підвищеному тиску або естрогену і прогестерону як протизаплідні засоби. Як фармакодинамічна, так і фізіологічна взаємодія не впливає на біодоступність препаратів, але може істотно змінити їх терапевтичну ефективність.

Лекція №2. Фармацевтична технологія і біофармація. Вплив фармацевтичних чинників на біодоступність ЛЗ. Біоеквівалентність фармацевтичних препаратів. Методи дослідження біодоступності і біоеквівалентності. Принципи класифікації лікарських форм.

З точки зору фармацевтичної технології найважливішим завданням біофармації є вивчення впливу змінних технологічних чинників на біодоступність лікарського препарату. Біологічна активність будь-якої лікарської речовини обумовлена його хімічною будовою і фізико-хімічними властивостями. Але на фармакологічний ефект істотно впливають і властивості, набуті внаслідок цілеспрямованих технологічних дій при виготовленні ліків.

До змінних фармацевтичних чинників відносять «хімічну модифікацію» лікарських і допоміжних речовин, фізико-хімічні властивості і стан БАР в лікарському препараті, природу і кількість допоміжних речовин, вид ЛФ і шлях її введення, технологічні прийоми, які використовують у виробництві ліків.

Хімічний стан речовини (проста хімічна модифікація). Під цим терміном розуміють використання лікарських і допоміжних речовин у вигляді кислот, основ, різних солей та інших сполук, в яких повністю зберігається частина молекули, що зумовлює фармакологічний ефект (наприклад, основа новокаїну і сіль — новокаїн гідрохлорид, пеніцилін і натрієва сіль бензилпеніциліну і т. ін.).

Проведені клінічні дослідження показали, що хімічна модифікація препарату значно впливає на кінетику всмоктування і вивільнення його з організму. Так, при заміні іону водню в кислоті аскорбінової на іон натрію препарат, зберігаючи основну функцію вітаміну С, набуває нові, нехарактерні для кислоти аскорбінової властивості — здатність змінювати електролітичний баланс організму, пригнічувати функцію інсулярного апарату у хворих на діабет. Тому неприпустимо довільно замінювати будь-який іон в молекулі лікарської речовини, навіть якщо це диктується технологічними або економічними міркуваннями.

В останні роки розвивається напрям розробки проліків. Термін «проліки» визначає хімічну модифікацію субстанції, яка в організмі піддається дії (частіше — ферментації) і вивільняється у вигляді немодифікованої форми. Нині випускається понад 100 найменувань препаратів, що містять антибіотики, стероїдні гормони, ферменти, простагландини у вигляді проліків. Вивчення впливу цього чинника на фармакокінетику в деяких випадках дозволяє значно підвищити ефективність лікарського втручання, зменшити витрати лікарського

засобу, різко підвищити стабільність багатьох БАР та їх препаратів.

Фізичний стан речовини. Під цим терміном з біофармацевтичної точки зору розуміють: поліморфізм; агрегатний стан; ступінь дисперсності (величина частинок); форму кристалів; розчинність, рН, ступінь іонізації, електрофізичні, оптичні, поверхневі властивості; ступінь чистоти та інші характеристики, які обумовлюють властивості вихідних речовин і можуть стати причиною терапевтичної нееквівалентності лікарських препаратів або їх побічної дії.

Здатність речовини утворювати кілька кристалічних структур, ідентичних в хімічному відношенні, але різних за своїми фізичними властивостями, називається поліморфізмом. Доведено, що характер розчинника, швидкість кристалізації, температура процесу, величина тиску та інші змінні чинники впливають як на геометричну форму кристалів, що утворюються, так і на їхній склад. Теоретично доведені і практично підтверджені поліморфні перетворення для сульфаніламідів, стероїдів, барбітуратів і антибіотиків, які впливають на біологічну доступність лікарських речовин.

Поліморфні перетворення ЛР можливі не лише під час їх отримання, але й у процесі приготування лікарських препаратів. Залежність явища поліморфізму від багатьох умов дозволяє фармацевтичній технології за рахунок раціонального використання технологічних прийомів, у поєднанні з допоміжними речовинами викликати спрямовані зміни процесу перетворення поліморфних модифікацій в потрібному напрямі з метою отримання речовин із заданими властивостями (з більшою розчинністю, активністю, стабільністю та ін.).

Фізико-хімічний стан лікарських речовин (агрегатний стан, наявність кристалізаційної води) також позначається на біологічній активності.

Численними дослідженнями доведено, що ступінь дисперсності лікарських речовин має не лише технологічне значення (змінює сипкість порошкоподібних матеріалів, насипну щільність, однорідність змішування, точність дозування, повноту екстракції БАР, розчинність), але й значно впливає на швидкість їх всмоктування.

Лікарська форма. Для забезпечення оптимальної терапевтичної дії активна частина АФІ має бути доставлена до місця дії в ефективній концентрації протягом визначеного часу. Щоб забезпечити надійне прогнозування терапевтичного ефекту, необхідно належним чином використовувати характеристики лікарської форми, що містить діючу речовину. Упродовж тривалого часу при створенні ліків, їх виробництві та призначенні головна увага приділялася не лікарській формі як структурній одиниці фармакотерапії, а активній субстанції та її дозі. Лікарську форму розглядали лише як більш-менш зручне вмістище, яке забезпечує збереження і доставку ЛР до місця всмоктування. Лише з розвитком біофармації лікарська форма отримала достовірне наукове визначення: раціональна, з фармакологічної точки зору зручна для застосування і зберігання форма ЛР: що забезпечує її оптимальний терапевтичний ефект за мінімальної побічної дії.

Численними дослідженнями отримано дані, що вказують на залежність швидкості всмоктування інгредієнтів, які входять до складу ліків, їх концентрації у біорідинах, характеру розподілу в тканинах та органах і біотрансформації від виду лікарської форми та шляху її введення.

До ураженого патологічним процесом органу діючий агент доставляється за допомогою транспортної системи — крові. Щоб потрапити в транспортну систему АФІ має пройти певний шлях, довжина якого залежить від того, яким чином ліки введені в організм. При внутрішньосудинному введенні діюча речовина відразу і повністю потрапляє в кровоносне русло. При інших шляхах введення, перш ніж потрапити в кровотік, лікарські речовини долають ряд біологічних мембран і лише частково потрапляють у системний кровотік.

Відповідно до цього найважливішим завданням при розробленні і виготовленні лікарської форми є забезпечення оптимальних умов для вивільнення і подальшого всмоктування біологічно активного агента. Таке тлумачення ЛФ закріплює за нею роль реалізатора фармакотерапевтичного ефекту і не допускає довільного вибору або заміни. З біофармацевтичної та

клінічної точок зору ЛФ, що мають різні шляхи введення, мають також і різні умови проходження лікарської субстанції в організмі, що й визначає їх нееквівалентну ефективність.

Вибір лікарської форми одночасно визначає і спосіб введення препарату в організм. Кожен спосіб введення має свої переваги, але не кожен з них ефективний. З тих чи інших причин іноді навіть внутрішньовенне введення препарату не забезпечує максимальну біодоступність. Найбільш поширеним способом введення ліків є пероральний. За мірою вивільнення і відповідно біологічної доступності всі пероральні ЛФ можна розташувати в такий ряд: розчини — емульсії — суспензії — порошки — гранули — капсули — таблетки. Класифікація і покоління лікарських форм описані далі.

Допоміжні речовини. Найбільше впливають на активність ліків допоміжні речовини, їх природа і кількість. Сучасна фармація відмовилася від колишнього тлумачення ролі допоміжних речовин як індиферентних формоутворювачів. Вони є своєрідними носіями діючих речовин, мають певні фізико-хімічні властивості і залежно від природи речовин здатні вступати в більш-менш складні взаємодії як з лікарськими речовинами, так і з біосередовищем організму (міжтканниною рідиною, вмістом шлунково-кишкового тракту, стінками судин тощо). Крім того, взаємодія між БАР і допоміжними речовинами може відбуватися також у процесі виготовлення і зберігання ліків.

Залежно від характеру взаємодії між компонентами системи можуть мінуватися швидкість і повнота всмоктування діючих речовин, їхні властивості, до виникнення непередбачуваних ефектів і навіть лікувальна дія. Комплекси, що утворилися, або інші сполуки можуть полегшувати вивільнення діючої речовини з лікарської форми, підвищувати її розчинність і здатність всмоктування, викликати інгібування цих процесів або мало позначатися на біодоступності речовин. Тому неприємним введення допоміжних речовин без ретельного вивчення можливих видів взаємодії та впливу на фармакокінетику лікарських засобів. Більш детальна інформація про допоміжні речовини буде наведена в наступних розділах посібника.

Технологічні процеси. Біофармацевтичними дослідженнями було встановлено, що однією з причин терапевтичної нееквівалентності ліків є відмінність у способах їх приготування. Навіть найпростіші технологічні прийоми значною мірою можуть змінювати характер дії ліків, швидкість вивільнення діючих речовин, а також інтенсивність та повноту їх всмоктування.

Наприклад, при зміні температури олійного дисперсійного середовища і водної дисперсної фази під час їх змішування можна отримувати емульсії і кольд-креми з різною силою охолоджувального ефекту. А емульсії для внутрішнього застосування з деякими антисептиками дають максимальний ефект, коли ці антисептики вводять в емульсію не шляхом розчинення в олії (як того вимагають загальні технологічні правила), а у вигляді тонкої суспензії.

Підвищити розчинність у воді важкорозчинного активного агента і прискорити його абсорбцію можна завдяки ефекту солубілізації. У присутності достатніх кількостей ПАР поганорозчинні і навіть нерозчинні у воді речовини органічної природи набувають здатності колоїдно розчинятися, або солубілізуватися. Зараз існують лікарські препарати, що містять вітаміни А, Е, В, стероїдні гормони, антибіотики, сульфаніламідні та інші складові, які мають найвищі терапевтичну активність і стабільність завдяки солубілізації.

Для збільшення тривалості терапевтичної дії і часу контактування з тканинами при місцевому застосуванні змінюють в'язкість розчинника, додаючи ВМС. Для пролонгації (продовження) дії препарату використовують спеціальні покриття (оболонки) або спеціально розроблені лікарські форми з модифікованим вивільненням біологічного агента.

Покриття оболонками таблеток, драже, окремих кристалів або гранул лікарських речовин дозволяє, з одного боку, уникнути подразнювальної дії БАР, з іншого, — захистити саму речовину від деструктивної дії біорідин організму. Спеціальний вибір складу оболонки дозволяє локалізувати місце вивільнення лікарської субстанції і створити більш високу концентрацію Речовини у місця патологічного процесу або контролювати швидкість і кількість вивільнення ЛР.

У виробництві різних видів ЛФ застосовують найрізноманітніші технологічні прийоми, допоміжні речовини і апарати, які можуть суттєво

змінювати біологічну активність препарату.

Важливу роль відіграють також суб'єктивні чинники, які залежать від кваліфікації та рівня знань персоналу, його досвіду, виробничої ситуації, дотримання технологічної дисципліни тощо. З цього випливає, що при виготовленні ЛП необхідно враховувати фармацевтичні чинники та аналізувати їхній можливий вплив на біологічну активність діючих речовин.

Як бачимо, біофармацевтичне уявлення про ліки зачіпає всі розділи лікознавства, що засвідчує необхідність переосмислення фармацевтичної спадщини та переоцінки технологічних процесів в аспекті їх біологічної значущості, з урахуванням сучасних досягнень різних галузей науки і техніки. Виходячи з наведеного, біофармацію слід сприймати як теоретичну основу фармацевтичної технології і фармацевтичного аналізу, знання основних положень якої обов'язково для фахівців, що працюють в різних напрямках фармації.

1.5. БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

З поняттям біодоступності тісно пов'язано поняття біоеквівалентності. В даний час вивчення біоеквівалентності є основним видом медико-біологічного контролю якості відтворених (генеричних) препаратів - це ЛЗ, які надійшли до обігу після закінчення терміну дії виняткових патентних прав на оригінальні препарати. Впровадження сучасних методів визначення біоеквівалентності дозволяє зробити обґрунтований висновок про якість, ефективність і безпеку порівнюваних препаратів на підставі меншого об'єму первинної інформації і в більш стислі терміни, ніж при проведенні клінічних випробувань.

Стурбованість щодо відмінностей в аналогічних по суті ЛП заснована на використанні виробниками різних допоміжних речовин і способів виробництва, які, в кінцевому результаті, можуть вплинути на безпеку і ефективність. Бажано, щоб допоміжні речовини були позбавлені будь-якої дії, або щоб їх безпечно застосування було гарантоване відповідним попередженням у маркуванні, а також, щоб вони не впливали ні на вивільнення, ні на всмоктування.

Згідно Настанови 42-7.1:2005 два ЛП біоеквівалентні (БЕ), якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними і якщо їх біодоступності після введення в однаковій молярній дозі подібні до такого ступеня, що ефекти цих препаратів щодо ефективності і безпеки будуть по суті однаковими. Розглянемо визначення наведених термінів.

ЛП є по суті аналогічним оригінальному препарату, якщо він відповідає критеріям того самого кількісного та якісного складу щодо діючих речовин, однієї й тієї ж ЛФ, і є біоеквівалентними, якщо тільки з наукової точки зору не очевидно, що він відрізняється від оригінального препарату щодо безпеки та ефективності.

По суті аналогічний препарат може застосовуватися замість «інноваційного» препарату. Інноваційний препарат - це лікарський засіб, зареєстрований і розміщений на ринку на підставі надання повного доось, що містить хімічні, біологічні, фармацевтичні, фармакологічні й токсикологічні, а також клінічні дані. Порівняння терапевтичних властивостей двох ЛП,

що містять одну й ту саму діючу речовину, є необхідним засобом для оцінки можливості альтернативного застосування інноваційного препарату і будь-якого по суті аналогічного препарату.

ЛП є фармацевтично еквівалентними (ФЕ), якщо вони містять ту ж саму кількість тієї самої діючої речовини (речовин) у тих самих ЛФ, які відповідають вимогам тих самих або порівнянних стандартів. Фармацевтична еквівалентність не обов'язково припускає БЕ, оскільки відмінності у допоміжних речовин і/або в процесі виробництва можуть привести до більш швидкого або більш повільного розчинення і/або до більш швидкої або більш повільної абсорбції.

ЛП є фармацевтично альтернативними (ФА), якщо вони містять той самий активний компонент, але розрізняються за його хімічною формою (сіль, ефір та ін.) чи ЛФ або силою дії.

ЛП є терапевтично еквівалентним (ТЕ) іншому препарату, якщо він містить ті ж АФІ або його активну частину і клінічно виявляє таку ж ефективність і безпеку, як і препарат, ефективність і безпека якого встановлена.

На практиці визначення біоеквівалентності, як правило, є найбільш прийнятним способом доказу терапевтичної еквівалентності ЛП (фармацевтично еквівалентних або фармацевтично альтернативних) за умови, що ці препарати містять допоміжні речовини, які відомі як такі, що не впливають на безпеку та ефективність, а також при дотриманні вимог до маркування щодо допоміжних речовин.

1.6. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ І БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ

Як було наведено, абсолютну БД найчастіше визначають *in vivo* шляхом вимірів у плазмі крові і/або сечі концентрації ЛР, введених у випробовуваний і стандартний (внутрішньовенні ін'єкції) лікарський форми.

А дослідження біоеквівалентності по суті є порівняльним вивченням біодоступності, призначеним для визначення еквівалентності між випробовуваним препаратом і референтним (інноваційним) препаратом. Оцінка БЕ базується на результатах вивчення відносної БД АФІ в порівнюваних препаратах.

В більшості випадків оцінка БД і БЕ ґрунтується на визначенні концентрацій вихідної сполуки. Проте в деяких випадках замість концентрації вихідного компонента визначають концентрації активного або неактивного метаболіту.

У ряді випадків підтвердження еквівалентності не вимагається (наприклад, для фармацевтичних аналогів дозволених засобів системної дії У вигляді розчинів - ін'єкційних розчинів, розчинів для зовнішнього вживання, очні краплі). Для таких препаратів рекомендується проводити порівняльні клінічні або фармакодинамічні дослідження.

Підхід, пов'язаний з оцінкою системної доступності, не може бути застосований у разі ЛП, не призначених для надходження в системний кровотік. У таких випадках біодоступність препаратів місцевої дії може бути оцінена за допомогою вимірів, що кількісно відображають наявність діючої речовини в місці дії, з використанням методів, спеціально вибраних для цього поєднання ЛР та її локалізації. При цьому можуть використовуватися альтернативні методи, такі як дослідження фармакодинамічних кінцевих точок.

Дослідження БЕ методами *in vivo* - це клінічні випробування, суб'єктом яких є людина. Тому до таких досліджень пред'являються ті ж вимоги і положення, що і до всіх клінічних випробувань відповідно до принципів належної клінічної практики (GCP). Біоаналітичну частину випробувань БЕ проводять відповідно до принципів належної лабораторної практики (GLP). Для визначення концентрації ЛР в плазмі, сироватці або цільній крові можуть бути використані різні методи (фізико-хімічні, імунологічні, мікробіологічні та ін.), що забезпечують можливість упевненого спостереження за концентрацією препарату у обраних умовах фармакокінетичного дослідження. Але проводити порівняльну оцінку препаратів шляхом клінічних випробувань досить обтяжливо.

Дослідження БЕ на тваринах не одержали широкого визнання і практично не використовуються. До них вдаються тільки на етапі доклінічних досліджень або у разі вивчення препаратів, призначених для використання у ветеринарії. Як правило, термін «БЕ» в цьому випадку замінюється терміном «фармакокінетична еквівалентність».

Проте дослідження БД і БЕ методами *in vivo* не можуть бути використані для масової оцінки якості ЛФ. Для цих цілей потрібні прості, швидкі і точні методи *in vitro*, які дозволяють при необхідності проводити багатократні дослідження. Результати, одержані методами *in vitro* корелюють з даними *in vivo*. В тих випадках, якщо не можна розробити селективний метод, який відображав би БЕ *in vivo*, може бути встановлена відмінна специфікація на випробовуваний препарат щодо *in vitro*.

До методів *in vitro* можна віднести:

- визначення розпадання ТЛФ (методи з коливальними рухами зразка).
- визначення розчинності ТЛФ (дисківий метод, метод корзини, що обертається, прилад з лопаттю, що рухається, проточний метод).
- визначення розчинності і проходження ЛР через мембрани (методи і пристрої двох- і трикамерні, методи і пристрої без твердої мембрани, методи і пристрої з твердою мембраною).
- визначення вивільнення ЛР з МЛФ (метод агарових пластинок, метод прямої дифузії, хроматографічні методи, метод дифузії через мембрану, дифузія в жирове середовище, дифузія у водному середовищі, мікробіологічний тест).
- визначення вивільнення ЛР з ректальних, вагінальних ЛФ (метод агарових пластинок, мікробіологічний тест, методи прямої дифузії, дифузії через мембрану, хроматографічний метод).

Якщо при дослідженні виявлено супербіодоступність, тобто новий препарат виявляє ступінь абсорбції, що істотно перевищує ступінь дозволеного ЛЗ, необхідно розглянути можливість зміни складу, щоб зменшити силу дії препарату. У цьому разі слід надати звіт при біофармацевтичне розробку і звіт про порівняльне дослідження нового препарату зі зміненим складом і раніше дозволеного ЛЗ. Супербіодоступні препарати не можуть розглядатися як «по суті аналогічні» з інноваційним препаратом.

По закінченню дослідження біодоступності або біоеквівалентності складається звіт, яких має містити всю документацію щодо проведення та оцінки дослідження згідно правил і відповідних нормативних документів.

1.7. ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

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

Порівняно велика кількість ЛФ, вживаних у фармації, обумовлює необхідність їх систематизації. Спроби створення раціональної класифікації ЛФ були зроблені ще Ю. К. Траппом і В. О. Тихомировим. В основу класифікації цими авторами були покладені два принципи: консистенція ЛФ (тверді, м'які та рідкі) і їх призначення (для внутрішнього і зовнішнього застосування).

Існують класифікації, в основу яких покладено технологію їх приготування, або процеси подрібнення, розчинення, нагрівання, випарювання, стерилізація та ін. (І. О. Обергард, Г. Я. Коган і деякі зарубіжні автори). Є посібник, в якому автори описують окремі ЛФ, зазвичай в порядку зростання складності їх приготування (посібник С. Г. Ковальова, С. Ф. Шубіна і деякі іноземні).

На сьогодні існують декілька загальноприйнятих класифікацій, в основу яких покладено різні ознаки: шляхи введення, способи застосування, агрегатний стан речовин, дисперсологічна характеристика і т. д.

Класифікація залежно від шляхів введення (запропонована В. О. Тихомировим). Шляхи введення ЛФ в організм можна розділити на дві основні групи: ентеральні (через шлунково-кишковий тракт) і парентеральні (оминаючи травний тракт). З урахуванням вказаних можливих шляхів введення ліків в організм класифікація ЛФ за цією ознакою передбачає такі види;

— пероральні (через рот) — розчини, сиропи, суспензії, емульсії, краплі) настої, настойки та екстракти, бальзами, соки, порошки, таблетки, драже, гранули, капсули, желе та ін.;

— сублінгвальні (під язик) і перлінгвальні (на спинку язика) — порошки, таблетки, драже, капсули, розчини, льодяники, карамелі та ін.;

— ректальні (через пряму кишку) — супозиторії, мазі, капсули, аерозолі, піни, розчини, емульсії, мікроклізма, ректіолі та ін.;

— вагінальні (у піхву) — супозиторії, кульки, песарії, овулі, розчини, таблетки, емульсії, аерозолі, піни та ін.;

— перкутанні (на шкіру і слизові оболонки) — мазі, лініменти, гелі, креми, розчини, пластирі, гірчичники, пасти, порошки, пінні та плівкові аерозолі, трансдермальні системи та ін.;

— інгаляційні (через дихальні шляхи) — гази, аерозолі, дими курильних зборів, пари;

— очні (на очне яблуко і/або кон'юнктиву) — розчини, краплі, примочки, спреї, мазі, гелі, вставки, офтальмологічні ін'єкції;

— назальні і вушні (через ніс і у вухо) — розчини, краплі, спреї, мазі, гелі, аерозолі та ін.;

— ін'єкційні, інфузійні та імплантаційні (під шкіру, внутрішньом'язові, внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, у спинномозковий канал та ін.) — стерильні розчини, емульсії, суспензії, ліофілізовані порошки для розчинення, терапевтичні системи для імплантації тощо.

Ця класифікація необхідна насамперед лікарям. Вона також має певне технологічне значення, оскільки містить необхідні вимоги (стерильність, однорідність розміру частинок і т. д.) виконання яких має бути забезпечене технологічним процесом. Але її недоліком є те, що різні ЛФ, які відрізняються одна від одної за виглядом і технологією, належать до єдиної групи (наприклад, таблетки і екстракти, сиропи і желе — призначені до перорального застосування).

У практичній діяльності дуже поширений поділ ЛФ: на загальної (ін'єкційні, пероральні та ін.) і місцевої (нашкірні, деякі види ректального і вагінального застосування та ін.) дії; для внутрішнього і зовнішнього застосування, дозовані і недозовані, аптечного або промислового виробництва. Проте належність ЛФ до тієї чи іншої групи лише за однією класифікаційною ознакою не дає повного уявлення про всі її особливості або терапевтичні можливості.

Класифікація за агрегатним станом. За цією класифікацією, запропонованою академіком Ю. К. Траппом, усі лікарські форми поділяються на чотири групи: тверді, рідкі, м'які (напівтверді) і газоподібні.

Тверді лікарські форми: збори, брикети, порошки, таблетки, драже, гранули, пелети, каплетки, капсули, мікрокапсули, спансули, супозиторії, «кондитерські» лікарські форми (пастилки, льодяники, карамелі, плитки), жувальні гумки, гірчичники, медичні олівці, плівки (очні вставки).

Рідкі лікарські форми: розчини (істинні й колоїдні), суспензії, емульсії, краплі, концентрати, сиропи, настої і відвари, слиз, настойки та екстракти, бальзами, еліксири, мікстури, соки, ароматні води, примочки, шкірні клеї, ін'єкційні та інфузійні розчини і концентрати.

М'які лікарські форми: лініменти (оподельдоки), мазі, креми, гелі, пасти, пластирі.

Газоподібні лікарські форми: гази, пари, аерозолі, спреї.

Класифікація за агрегатним станом найдавніша. При своїй недосконалості вона зручна для первинного розділення матеріалу. Агрегатний стан частково визначає швидкість дії ліків і певною мірою пов'язаний з деякими технологічними процесами. Крім того, класифікація за агрегатним станом зручна в практичному плані і в поєднанні з вказівкою про призначення ліків застосовується в аптеці. Необхідно також зазначити, що в усіх працях, присвячених аналізу рецептури для первинного розділення статистичного матеріалу, завжди використовується класифікація за агрегатним станом. Відповідно до цієї класифікації в Україні розроблений і затверджений у 2002 році «Класифікатор лікарських форм».

Дисперсологічна класифікація. Перші варіанти дисперсологічної класифікації ЛФ були запропоновані професором М. О. Александровим ще в 20-х роках минулого століття. Ця класифікація остаточно допрацьована О. С. Прозоровским (1958) на підставі таких ознак: наявність або відсутність зв'язку між частками дисперсної системи; агрегатний стан дисперсійного середовища; подрібненість дисперсної фази. Усі складні лікарські форми за своєю природою є різноманітними дисперсними системами. За класифікацією дисперсних систем вони поділяються на три основні групи: вільнодисперсні (РЛФ, МЛФ, свічки, порошки і т.п.), спумоїди (пінні структури, концентровані суспензії) і зв'язанодисперсні системи (ГЛФ, тверді гелі тощо).

У кожній групі виділяють окремі типи дисперсних систем з урахуванням агрегатного стану дисперсного середовища, ступеня подрібнення дисперсної фази і наявності (або відсутності) зв'язку між її частинками.

Долучення дисперсології дає можливість розібратися в структурі й особливостях кожної ЛФ, а отже визначити їх раціональну технологію. Однак при всій придатності дисперсологічної класифікації її важко пов'язати з практичною діяльністю. Ліки — специфічні продукти споживання, за формами та їх групами упродовж століть закріплювалися певні найменування (що стали зрозумілими широким колам населення), і навряд чи доцільно класифікувати їх, використовуючи назви і терміни, прийняті в дисперсології.

Необхідно зауважити, що в дисперсологічній класифікації одна й та ж ЛФ може бути представлена в різних групах системи. Наприклад, супозиторії та кульки залежно від виду основи і способу отримання можуть бути віднесені не лише до

різних груп вільнодисперсних систем, але в окремих випадках і ДО зв'язанодисперсних систем (гліцеринові супозиторії на базі твердого мила). Те ж саме стосується лініментів і деяких інших лікарських форм.

Розвиток біофармацевтичних досліджень і прогрес у галузі фармацевтичної технології, особливо в другій половині ХХ століття, а також вимоги до підвищення ефективності ліків вносять свої корективи в розподіл їх по класифікаційних групах. Найбільш прийнятна нині класифікація ЛФ повинна враховувати три основні чинники: фізико-хімічні властивості, особливості методів виготовлення і біологічну функцію (призначення) лікарських форм.

Призначення ліків має важливе значення, оскільки вибір оптимальної форми і використання відповідного шляху введення в організм хворого багато в чому зумовлюють терапевтичну ефективність лікування. Тому з медичної і споживчої точок зору, розподіл лікарських форм по групах залежно від шляху введення є переважним.

Професор Я. І. Хаджай 1989 року запропонував класифікацію, що об'єднує шляхи введення і належність до класів лікарських форм.

Класифікацію подано у вигляді двофакторної таблиці, в якій автор визначив п'ять шляхів введення ЛФ: 1) у шлунок (усередину); 2) ін'єкції, вливання (інфузії), імплантації; 3) інгаляції; 4) введення в порожнини тіла, що сполучаються із зовнішнім середовищем (порожнини рота, носа, вуха, прямої кишки, уретри і піхви); 5) нанесення на шкіру і слизові оболонки, у тому числі в око.

У цій таблиці також зазначено шість класів ЛФ: 1) порошки, збори; 2) таблетки, драже, гранули; 3) капсули; 4) рідини; 5) системи з пластичним або твердим дисперсійним середовищем; 6) макромолекулярні терапевтичні системи.

Ця класифікація внаслідок застосування двох ознак дає лікарській формі повнішу характеристику, однак і вона не позбавлена вад, тому що недостатньо враховує останні досягнення фармації у сфері створення систем доставки ліків. Раціональність підходу до класифікації ЛФ залежно від шляху введення і терапевтичного призначення підтверджується появою нових лікарських форм, які за традиційними принципами важко віднести до будь-якої із запропонованих групи.

Глибокі й різнобічні дослідження біофармацевтичних аспектів ліків, а також сучасний розвиток фармацевтичної технології зумовили зміну поколінь лікарських препаратів і створення в останні десятиліття принципово нових ЛЗ. Г. В. Оболенцева, Л. О. Чайка, С. О. Васильченко (1996) виділяють чотири покоління лікарських форм:

Перше покоління ліків — традиційні лікарські форми — це таблетки, капсули, мазі, супозиторії, ін'єкційні розчини та інші, в яких низька біодоступність і висока частота застосування.

Характерним недоліком препаратів першого покоління, є коротка біофармацевтична фаза лікувального ефекту, незадовільна біодоступність і частота приймання. Багатократне їх введення призводить до того, що на часовій кривій концентрації діючої речовини з'являються «піки» і «западини», що зовсім не байдуже для організму. Тому важливо, щоб концентрація ЛР залишалася досить тривало в межах ідеального «терапевтичного коридору». Підтримання концентрації біологічно активних компонентів в організмі на певному стабільному рівні має важливе значення для лікування таких захворювань, як діабет, стенокардія, гормональні порушення.

Ці причини дали поштовх розробкам лікарських препаратів другого покоління з пролонгованим вивільненням, які забезпечують швидке досягнення і тривале утримання на сталому рівні терапевтичної концентрації ЛР.

Друге покоління ліків — пролонговані лікарські форми — це таблетки, що повільно розчиняються, ін'єкційні розчини з комплексоутворювачем, олійні розчини та ін. Вони повільно вивільняють діючі речовини, тому виявляють триваліший терапевтичний ефект або створюють депо препарату в організмі.

Роль традиційних ЛФ і навіть препаратів пролонгованої дії зводиться до передачі якоїсь кількості АФІ в організм, при цьому її концентрація в кровотоці переважно не регулюється, а кількість, що досягла органу-мішені, може складати лише незначну частину прийнятої дози в результаті потрапляння в інші органи, зв'язування білками, екскреції, метаболізму і нестабільності препарату.

Загальновідомо, що оптимальні дозування ЛП для кожного пацієнта залежать від зовнішніх факторів (стрес, кліматичні зміни) та від внутрішніх (стан організму, вік, чутливість до ліків). І якщо в традиційних формах з «усередненою» дозою, орієнтованою на «середнього» хворого, дію означених факторів передбачити неможливо, то в терапевтичних лікарських системах (ТС) усі ці моменти можна прорахувати і створити або тривалі, або мінливі режими дозування і розподілення ЛР.

Третє покоління ліків — лікарські форми (терапевтичні системи доставки) з контрольованим (програмованим) вивільненням діючих речовин.

Такі форми потрібні для ліків, які застосовують тривалий час (тижні, місяці, роки), що надто важливо для лікування хронічних захворювань.

Терапевтичні системи доставки ЛЗ в організм забезпечують точність дозування, безпечність, широкий спектр дії та зручність для пацієнта. У них не просто регулюється вивільнення ДР, але й може здійснюватися програмований їх розподіл відповідно до рівня вмісту ЛП в плазмі та контролю біоритмів організму на підставі даних хронофармакології і хронобіофармації. Велика перевага лікарських систем полягає в тому, що їх одноразове введення забезпечує тривалу дію препарату (від кількох днів до кількох років).

Четверте покоління ліків — лікарські форми (системи спрямованої доставки) для спрямованого транспорту і доставки лікарських речовин в мішені (органи, тканини, клітини, окремі структури клітини).

Ще більші перспективи лікарської терапії пов'язують із спрямованою доставкою АФІ до заданого органу-мішені. Спрямована доставка дозволяє значно понизити токсичність ДР і економно & витратити (за наявними даними, близько 90 % існуючих нині фармацевтичних препаратів не досягають органу-мішені). За допомогою спеціальних систем доставки ЛР можуть надходити в органи (легені, печінку, серце), тканини і специфічні клітини органу (гепатоцити, ендотеліальні клітини), а також в окремі структури самої клітини (лізосоми, цитоплазму).

І нині, і особливо в майбутньому створення нових фармацевтичних препаратів виходить далеко за межі фармації, оскільки розроблення механічних і електронно-механічних екстракорпоральних пристроїв, що імплантуються, для регульованого і спрямованого вивільнення ЛР вимагає долучення фахівців і підприємств електронної промисловості; а дослідження ліпосомальних форм — участі фахівців у сфері клітинної біології, біофізики і біотехнології.

Абсолютно зрозуміло, що вирішення цих та інших питань, які стоять перед фармацевтичною технологією, вимагатиме нових способів виробництва і аналізу ЛП, нових критеріїв оцінки їх ефективності, а також вивчення можливостей впровадження отриманих результатів у практичну фармацію і медицину.

ІНФОРМАЦІЙНІ РЕСУРСИ ДО ТЕМИ

1. Технологія ліків промислового виробництва; підручник для студ. вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. - 2-е вид., перероб. і доп. - Х. ; НФаУ : Оригінал, 2012. - Ч. 1.-С. 13-41.
2. Технологія лікарств промислового виробництва: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч. / В.И. Чуєшов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. Винница: Нова Книга, 2014. - Ч. 1. - С. 13-45.
3. Електронний варіант підручника «Технологія ліків промислового виробництва». Глава 1. - Режим доступу: <http://promfarm.kh.ua/яеПГ-Цашіп^опІте-іехібоок>.
4. Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів: українсько-латинсько-російсько-англійський: [навч. посіб. для студ. вищих навч. закладів] і [уклад. І.М. Перцев, Є.І. Світлична, О.А. Рубан та ін.]; за ред. проф. В.П. Черних. - Вінниця: Нова Книга, 2014.-824 с.
5. Класифікатор лікарських форм //Вісник фармакології та фармації. № 5—8.— 2002.
6. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина.— М: Триада-Х, 2000,—488 с.
7. Настанова 42-7.1:2005. Лікарські засоби. Дослідження biodоступності та біоеквівалентності.— К.: МОРІОН, 2005.— 20 с.
8. Оболенцева Г.В., Чайка И.В., Васильченко ЕЛ Классификация лекарственных форм, их значение в медицине. Лекарственные формы нового поколения. Биофармацевтические аспекты // Технология и стандартизация лекарств,— Х, 1996.— с 286—316.
9. Про лікарські засоби: Закон України // Фармакологічний вісник.— 1996.— № 3.— С. 2—9.
10. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови ВЛ.Черних.— 2-ге вид., переробл. і допов.— К.: «МОРИОН», 2010.— 1632 с.
11. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / За ред. І.М. Перцева — Вінниця: НОВА КНИГА, 2007 — 728 с.
12. Головенко Н.Я., Борисюк И.Ю. Биофармацевтическая классификационная система - экспериментальная модель прогнозирования biodоступности лекарственных средств // Биомедицинская химия, 2008. —Т. 54. — Вып. 4. — С. 392-407.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗАСВОЄНИХ ЗНАТЬ:

1. Перерахуйте основні завдання фармацевтичної технології:
 - а) вивчення теоретичних основ і розробка технологічних методів виробництва нових лікарських субстанцій і препаратів; удосконалення існуючих ЛП;
 - б) вивчення терапевтичної ефективності ліків;
 - в) пошук, вивчення та використання у виробництві ліків нових допоміжних речовин;
 - г) вивчення стабільності і встановлення термінів придатності АФІ, ЛП та іншої продукції;
 - д) вивчення ефективності технологічного процесу.
2. До лікарських засобів не належать:
 - а) біологічно активні добавки;
 - б) вироби медичного призначення, медична техніка та комплектуючі, матеріали для лабораторної діагностики;
 - в) медичні імунобіологічні препарати, радіофармацевтичні засоби, гомеопатичні засоби;
 - г) косметичні засоби;
 - д) дезінфікуючі та інсектицидні препарати.
3. Речовини природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, які виявляють фармакологічну чи імунологічну дію і призначені для виробництва ГЛЗ, це:
 - а) лікарські речовини;
 - б) допоміжні речовини;
 - в) діючі речовини;
 - г) лікарські засоби;
 - д) біологічно активні добавки.
4. Залишки сировини, матеріалів, напівпродуктів та їх похідні, які утворюються в процесі виробництва продукції, і потребують подальшої переробки або утилізації, називаються:
 - а) лікарські речовини;
 - б) допоміжні речовини;
 - в) додаткові речовини;
 - г) відходи виробництва;
 - д) напівпродукти виробництва.
5. Сукупність правил з планування, виконання, контролю, оцінки і документування лабораторних досліджень, що є частиною доклінічного вивчення ЛЗ, які забезпечують якість, точність і повноту отриманих даних, називається:
 - а) належна виробнича практика;
 - б) належна лабораторна практика;
 - в) належна доклінічна практика;
 - г) належна фармацевтична практика;
 - д) належне виробництво ЛЗ.
6. Експертна оцінка і документальне підтвердження відповідності методик виробничих процесів, обладнання, продукції (сировини, матеріалів, проміжної або готової), дій чи систем затвердженим вимогам, а їх використання веде до очікуваних результатів і забезпечує їх відтворюваність, це:
 - а) валідація;
 - б) кваліфікування;
 - в) контамінація;
 - г) сертифікація;
 - д) реєстрація.

7. Наука, яка вивчає біологічну дію лікарських препаратів в залежності від їхніх фізичних властивостей, лікарської форми і технології приготування, це:
 - а) фармакодинаміка;
 - б) фармакокінетика;
 - в) фармакологія;
 - г) біофармація;
 - д) технологія.
8. Будь-яка небажана реакція, яка обумовлена фармакологічними властивостями ЛЗ та спостерігається виключно при застосуванні в рекомендованих дозах, це:
 - а) передозування;
 - б) побічну дію;
 - в) супутнє дію;
 - г) терапевтичний ефект;
 - д) можливі ускладнення.
9. Повнота і швидкість всмоктування ЛР, що характеризуються його кількістю, яке поступило в організм після застосування лікарського препарату, це:
 - а) біоеквівалентність ЛР;
 - б) біодоступність ЛР;
 - в) терапевтичний ефект;
 - г) вивільнення ЛР;
 - д) доза АФІ.
10. Сукупність властивостей, які надають ЛЗ здатність задовольняти споживачів відповідно до його призначення і відповідають вимогам, встановленими НД, називається:
 - а) стандарт продукції;
 - б) специфікація ЛЗ;
 - в) промислова серія ЛЗ;
 - г) якості ЛЗ;
 - д) сертифікація ЛЗ.

Лекція №3. Допоміжні речовини в технології лікарських форм. Загальна характеристика допоміжних речовин до допоміжних речовин. Сучасні класифікації допоміжних речовин. Характеристика окремих груп допоміжних речовин. Речовини, що оптимізують технологічні процеси.

Виробництво сучасних лікарських засобів припускає використання різноманітних допоміжних речовин, які разом з *біологічно активними сполуками* (синоніми: лікарські або діючі речовини, активні фармацевтичні інгредієнти, субстанція) входять до складу препарату. Допоміжні речовини є обов'язковими компонентами практично усіх ЛФ та складають єдину фармацевтичну систему з АФІ, і разом з ними контактують з організмом людини. В ідеальному випадку допоміжні речовини повинні проявляти фізіологічну індиферентність. Проте результати наукових досліджень указують на те, що вони беруть активну участь у фармакодинаміці і фармакокінетиці ліків. В деяких лікарських формах вони складають 90% маси і регулюють всі основні технологічні властивості, включаючи повноту і швидкість всмоктування діючих речовин. Тому при розробці і виробництві ЛФ необхідно надавати особливу увагу правильному вибору і властивостям допоміжних речовин. Лікарські препарати дуже рідко складаються тільки з АФІ, частіше вони є складною системою з діючих і допоміжних речовин, що утворюють ту або іншу ЛФ, яка забезпечує можливість введення ЛЗ певним шляхом. До недавнього часу основними критеріями вибору допоміжних речовин з метою створення тієї або іншої ЛФ були їх відносна біоінертність і технологічні властивості. Вони розглядалися як додаткові речовини, необхідні для приготування ГЛЗ. Але останніми роками, коли був виявлений істотний їх вплив на біодоступність ЛР, досконально вивчається спрямованість їхньої дії, можливість кумуляції (накопичення), швидкість виведення з організму, можлива взаємодія АФІ і допоміжних речовин (причому не тільки на стадіях приготування, але і в процесі зберігання), безпека вживання і т.д. Встановлено, що допоміжні речовини впливають на швидкість і повноту вивільнення та всмоктування ЛР, забезпечують їх швидко або пролонговану дію, обумовлюючи механізми взаємодії з рецепторами організму, можуть змінювати активну кислотність середовища (рН) на контактуючих поверхнях, що у свою чергу може приводити до зміни дисоціації діючих речовин і характеру їх всмоктування.

Оскільки допоміжні речовини надають вельми істотний вплив на біодоступність ЛР, їх вживання у складі конкретного ЛП повинно бути обґрунтовано попередніми експериментальними дослідженнями. Будь-яка заміна в рецептурі одної речовини на, здавалося б, аналогічну (наприклад, картопляного крохмалю на рисовий або кукурудзяний, бурякового на молочний цукор і т.д.)

вимагає додаткових біофармацевтичних досліджень.

Використання у фармацевтичній технології різноманітних допоміжних речовин, що володіють різним спектром властивостей, дозволяє спростити технологію багатьох ліків, підвищити або регулювати біологічну доступність, полегшити проведення технологічного процесу, змінити органолептичні характеристики препарату, створювати принципово нові види ЛФ і т.д. Роль допоміжних речовин в сучасній технології ЛФ виключно велика.

Таким чином, *біологічне значення допоміжних речовин* сильно зросло: вони не тільки обумовлюють технологічну якість *Ліі* в цілому, але і *виступають* як носії і регулятори біологічної активності ліків.

До допоміжних речовин відносяться розчинники і співрозчинники в рідких ЛФ або основи для м'яких ЛФ, що є носіями АФІ. В твердих ЛФ (порошки, таблетки, драже тощо) вони надають необхідні технологічні якості (масу і об'єм), сприяють успішному проведенню технологічного процесу (зв'язуючі, антифрикційні), а також підвищенню біологічної доступності препаратів (розпушуючі компоненти). Допоміжні речовини необхідні для підвищення стійкості дисперсних систем (стабілізатори суспензій і емульсій, загусники), незмінності хімічного складу ЛР (стабілізатори і антиоксиданти),

придушення розвитку мікроорганізмів (антимікробні консерванти), продовження терапевтичного ефекту (пролонгатори), виправлення або маскування кольору, смаку і запаху (коригенти) та ін.

Останнім часом, окрім біоінертних речовин, широко застосовуються допоміжні речовини із специфічними якостями, що раніше не використовувалися в технології ГЛЗ, наприклад: ПАР, що впливають на проникність клітинних мембран; антибактеріальні речовини; прискорювачі всмоктуваності - пенетрацію (наприклад, диметил сульфоксид); пролонгатори дії (полівінілпіролідон,

полівініловий спирт, декстрини та ін.) або локалізатори дії препарату (плівкові покриття з АФЦ, МЦ, ОПМЦ, судражити тощо), евакуатори, вологостимулятори і т.д.

Інформація про допоміжні речовини наведена в Настанові 42-3.6:2004 Лікарські засоби. Допоміжні речовини [5]. Розглянемо вимоги і сучасні класифікації допоміжних речовин.

2.2. ВИМОГИ ДО ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Допоміжні речовини можуть володіти найрізноманітнішими фізико-хімічними, механічними і технологічними властивостями, але разом з тим, всі вони повинні задовольняти загальним вимогам:

- Мати дозвіл на використання у медичній практиці (Перелік допоміжних речовин, що можуть входити до складу ліків, затверджений МОЗ України).
- Вони повинні бути ефективними, технологічними і виконувати своє функціональне призначення в ЛФ, тобто розчинники повинні володіти високою розчинювальною здатністю, стабілізатори - проявляти свої якості в низьких концентраціях і т.д.
- Кількість допоміжних речовин, за винятком розчинників, наповнювачів і основ-носіїв, повинна бути мінімальною в ЛФ, звідси і необхідність максимального прояву ними своїх якостей.
- Бути сумісними з АФІ та іншими допоміжними речовинами, якщо вони поєднуються в одній ЛФ, тобто не взаємодіяти з БАС і не перешкоджати прояву біологічної активності останніх.
- Повинні забезпечувати фармакологічний ефект ЛР з урахуванням її фармакокінетики.
- Негативно не впливати на органолептичні властивості ліків (смак, запах, колір).
- Повинні володіти достатньою стабільністю як при зберіганні у вільному стані, так і в ЛФ, тобто хімічна і мікробіологічна чистота допоміжних речовин повинна бути не нижчою за норми, встановлені для лікарських засобів.
- Повинні бути стійкі до дії мікроорганізмів.
- Не повинні володіти жодним з видів токсичної дії - не надавати подразливого, алергічного і інших ефектів, як при короткочасному, так і при тривалому вживанні препарату.
- Мають бути біоінертними або біосумісними з тканинами організму.
- Вони не повинні взаємодіяти з технологічним устаткуванням і матеріалами, що використовують для фасування і закупорювання препаратів.
- Повинні бути безпечні в пожежному і екологічному відношенні,
- Бажано щоб вироблялися вітчизняною промисловістю, були економічно доступні і дешеві у виробництві.

В окремих випадках допоміжні речовини повинні відповідати додатковим вимогам, а саме: регулювати або пролонгувати біологічну активність, цілеспрямовано транспортувати АФІ до органа-мішені, біодеградувати в організмі після вивільнення активного агента тощо.

2.3. СУЧАСНІ КЛАСИФІКАЦІЇ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

функціональне призначення в ЛФ, тобто розчинники повинні володіти високою розчинювальною здатністю, стабілізатори - проявляти свої якості в низьких концентраціях і т.д.

- Кількість допоміжних речовин, за винятком розчинників, наповнювачів і основ-носіїв, повинна бути мінімальною в ЛФ, звідси і необхідність максимального прояву ними своїх якостей.
- Бути сумісними з АФІ та іншими допоміжними речовинами, якщо вони поєднуються в одній ЛФ, тобто не взаємодіяти з БАС і не перешкоджати прояву біологічної активності останніх.
- Повинні забезпечувати фармакологічний ефект ЛР з урахуванням її фармакокінетики.
- Негативно не впливати на органолептичні властивості ліків (смак, запах, колір).
- Повинні володіти достатньою стабільністю як при зберіганні у вільному стані, так і в ЛФ, тобто хімічна і мікробіологічна чистота допоміжних речовин повинна бути не нижчою за норми, встановлені для лікарських засобів.
- Повинні бути стійкі до дії мікроорганізмів.
- Не повинні володіти жодним з видів токсичної дії - не надавати подразливого, алергічного і інших ефектів, як при короткочасному, так і при тривалому вживанні препарату.
- Мають бути біоінертними або біосумісними з тканинами організму.
- Вони не повинні взаємодіяти з технологічним устаткуванням і матеріалами, що використовують для фасування і закупорювання препаратів.
- Повинні бути безпечні в пожежному і екологічному відношенні,
- Бажано щоб вироблялися вітчизняною промисловістю, були економічно доступні і дешеві у виробництві.

В окремих випадках допоміжні речовини повинні відповідати додатковим вимогам, а саме: регулювати або пролонгувати біологічну активність, цілеспрямовано транспортувати АФІ до органа-мішені, біодеградувати в організмі після вивільнення активного агента тощо.

2.3. СУЧАСНІ КЛАСИФІКАЦІЇ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

При створенні і виробництві фармацевтичних препаратів використовують великий асортимент допоміжних речовин, які володіють різними властивостями. При вивченні допоміжних речовин нині накопичився значний матеріал, що потребує чіткої систематизації, а для правильного вибору необхідно мати їх класифікації.

Проте в науковій літературі можна зустріти різні підходи до класифікації допоміжних речовин через різну їх природу, хімічну структуру, методи

виготовлення та різноплановість впливу властивості активних фармацевтичних інгредієнтів. На сьогодні не існує єдиної класифікації допоміжних речовин, що використовують у фармацевтичній технології, але зазвичай їх класифікують за різними ознаками, наведеними далі.

1. За ознакою біосумісності допоміжні речовини поділяють:

^ на *біосумісні* (ушкоджують тканини організму і використовуються дуже рідко);

V *біоінертні* (не розкладаються при контакті з тканинами організму);

^ *біосумісні* (не впливають або виявляють певну біологічну активність на органи і тканини організму, тобто одночасно можуть служити допоміжною речовиною, так і активним фармацевтичним інгредієнтом.). До цієї групи відносять колаген, желатин, полі етиленгліколи та їх модифікації, ванілін та інші.

2. **За походженням допоміжні речовини поділяють на:** природні або натуральні, напівсинтетичні, синтетичні.

Допоміжні речовини **природного походження** отримують шляхом переробки рослинної і тваринної (включаючи людської) сировини, продуктів мікробного та мінерального походження. Ця група речовин характеризується високою біологічною індиферентністю і користується великим попитом у розробників фармацевтичних препаратів, хоча швидко псуються при високій мікробній контамінації. До групи природних речовин відносять *білки* (желатин, колаген та ін.), *полісахариди* (альгінати, пектин, камеді, крохмаль та ін.) і *ліпідиди*. До речовин мінерального походження відносять тальк, каолін, цеоліти тощо.

Синтетичні та напівсинтетичні допоміжні речовини, у порівнянні з природними, знаходять більш широке застосування при виробництві ЛЗ. Цьому сприяє їх доступність і можливість одержувати більш вдосконалені і бажані властивості. Представниками цієї групи можуть бути похідні кислоти акрилової, полівінілпіролідону, поліетиленгліколі, метилцелюлози та ін.

3. За хімічною природою допоміжні речовини поділяють на **органічні і неорганічні**. Допоміжні речовини можуть бути *індивідуальними хімічними сполуками* (органічні і неорганічні кислоти, луки та їх солі, спирти, цукри тощо); *хімічно модифікованими речовинами* (крохмаль модифікований, маніт модифікований та ін.); *сумішами споріднених речовин* (вищі жирні кислоти, поліолові естери, суміші емульгаторів); у вигляді *змішаних допоміжних речовин* (готові суміші для прямого пресування чи покриття оболонкою тощо).

4. За хімічною структурою вони можуть бути **низькомолекулярними та високомолекулярними сполуками** (ВМС, ПАР та ін.). До групи ВМС відносять як природні, так і синтетичні речовини. Їх макромолекули мають довгі, переплетені між собою або згорнуті в клубки нитки.

Широкого застосування у виробництві фармацевтичних препаратів набула група ПАР, що мають поверхнево-активні властивості і поділяються на *іоногенні* та *неіоногенні*. Завдяки властивостям їх молекул (дифільність, певна величина гідрофільно-ліпофільного балансу, поверхнева активність) ПАР використовують як гідрофілізатори, солубілізатори, стабілізатори.

5. Практичне значення має **технологічна класифікація [4]** допоміжних речовин, яка поділяє їх на такі групи:

> речовини, що оптимізують технологічні процеси

(формуотворювальні: носії або основи, розчинники, гелеутворювачі, наповнювачі, кувзні, розпушувальні, тобто речовини, що використовують для створення певної ЛФ);

> **речовини, що регулюють консистенцію фармацевтичного препарату** (емульгатори, загусники, гелеутворювачі, піноутворювачі, стабілізатори);

> речовини, що обумовлюють певні властивості системи

(пролонгатори, пластифікатори, пропеленти, контрольоване вивільнення, адресну доставку);

> **речовини, здатні збільшувати термін придатності** (консерванти, антиоксиданти, захисні гази, вологозатримувачі, стабілізатори тощо);

> **речовини, що поліпшують колір, аромат і смак** (барвники, фіксатори кольору, ароматизатори, підсоложувачі, цукрозаїмінники, пігменти та ін.).

Багато допоміжних речовин можуть одночасно обумовлювати декілька властивостей у складі ЛЗ, наприклад, збільшувати стабільність системи, її в'язкість, пролонгацію дії АФІ або подовження терміну зберігання препарату. Яскравим прикладом може бути метилцелюлоза, яка широко застосовується у виробництві фармацевтичних препаратів для внутрішнього і зовнішнього призначення: у виробництві таблеток як *зв'язувальний компонент* або для *покращення їх розпадання*, для *нанесення покриття* на таблетки-ядра або для *модифікації вивільнення* діючих речовин; у виробництві МЛФ - як *гелеутворювач*, *емульгатор* і *стабілізатор* суспензій; 0,5-1% розчин використовується як *пролонгатор* очних крапель; з лікувальною метою застосовують як *проносне* та для *регулювання апетиту* при ожирінні.

Деякі автори [7] допоміжні речовини **за функціональними ознаками** поділяють інші чотири групи:

1. Допоміжні речовини, що забезпечують ефективність ЛП.

2. Допоміжні речовини, що збільшують термін придатності ЛП або забезпечують його стабільність.

3. Допоміжні речовини, що коригують зовнішні, органолептичні властивості і фізіологічну комфортність препарату.

4. Допоміжні речовини, що полегшують і прискорюють технологічний процес виготовлення ЛП.

Кожна класифікація має переваги і недоліки, деякі враховують не усі можливі групи і характеристики допоміжних речовин, деякі — охоплюють речовини тільки за функціональним призначенням.

Необхідно відзначити, що приведені класифікації дещо умовні, оскільки у багатьох випадках допоміжні речовини можуть використовуватися в декількох напрямках. Багато допоміжних речовин виконують комплекс технологічних функцій залежно від дисперсної системи фармацевтичного препарату, технологічного процесу, що утрудняє їх класифікацію та визначення. Проте технологічна класифікація допоміжних речовин є найбільш корисною для вчених і фахівців промислового виробництва ЛЗ, тому розглянемо окремі групи допоміжних речовин.

2.4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ГРУП ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Комбінація АФІ і допоміжних речовин в фармацевтичному препараті утворює певну дисперсну систему, яка проявляє визначену терапевтичну ефективність. Відомо, що дисперсні системи з погляду фізикоїдної хімії прийнято поділяти на:

гомогенні (однофазні системи або справжні розчини), в яких частинки дисперсної фази знаходяться у вигляді гідратованих іонів з розміром частинок менше 0,1 нм або молекул з розміром частинок до 1 нм і не мають поверхні розділення з дисперсійним середовищем (носієм) та

> *гетерогенні* (двофазні й більше) системи, в яких частинки дисперсної фази і дисперсійного середовища мають поверхні розділення, між якими існує поверхнева енергія, прямопропорційна загальній поверхні даної системи. Такі дисперсні системи термодинамічно нестійкі, тому потребують стабілізації.

За *агрегатним станом* розрізняють дисперсні системи з газоподібним, рідким і твердим дисперсійним середовищем. В таких фармацевтичних системах, як концентровані емульсії та піни, важливо враховувати не тільки агрегатний стан дисперсної фази, але й стан дисперсійного середовища.

На сьогодні дисперсні системи поділяють на дві групи: вільнодисперсні та зв'язанодисперсні.

Вільнодисперсні системи характеризуються відсутністю структури та взаємодії між частинками дисперсної фази, завдяки чому вони можуть вільно переміщатися одна відповідно до іншої під впливом теплового руху або сили тяжіння, не зв'язані одна з одною в суцільну структуру. Таким системам властива плинність і інші властивості, характерні для рідин. Залежно від наявності або відсутності дисперсійного середовища та його агрегатного стану системи поділяють на декілька груп:

1. Системи без дисперсійного середовища (грубодисперсні - рослинні збори, дрібнодисперсні - порошки).
2. Системи з рідким дисперсійним середовищем за дисперсністю, ступенем подрібнення частинок дисперсної фази і характером зв'язку з дисперсійним середовищем поділяють на: розчини, колоїдні розчини або золі, суспензії, емульсії, комбіновані системи.
3. Системи з пластично-пружно-в'язким середовищем, які залежно від дисперсності та агрегатного стану класифікуються на: безформні системи (гелі, креми, мазі, пасти) і системи, що мають певну геометричну форму (супозиторії).

Зв'язанодисперсні системи мають свої особливості: їх утворюють маленькі частинки твердих тіл, що торкаються одна до одної й утримуються в дисперсійному середовищі за рахунок молекулярних сил, утворюючи просторові сітки і каркаси. Частинки дисперсної фази нерухомі й можуть здійснювати лише коливальний рух. Ці системи можуть мати дисперсійне середовище або бути вільними від нього. Останні одержують шляхом склеювання або пресування, а також сплавленням твердих мікрокристалічних сполук.

2.4.1. Речовини, що оптимізують технологічні процеси

Ця група різноманітних за природою і властивостями допоміжних речовин може об'єднувати як *формууювальні* (носії, основи, розчинники), так і речовини, *здатні створювати або полегшувати створення дисперсної системи* (екстрагенти, емульгатори, пропеленти, наповнювачі тощо). Вони забезпечують створення дисперсійного середовища (у виробництві РЛФ і МЛФ) чи надають системі певного агрегатного стану, необхідну кількість, об'єм, геометричні форми (у виробництві ТЛФ) або зумовлюють вид ЛФ і необхідні технологічні властивості, які гарантують точність дозування та інші якісні характеристики ЛЗ. Представники цієї групи входять до складу препаратів у великих кількостях (до 90% і більше), тому вони повинні відповідати жорстким вимогам.

Цю значну групу допоміжних речовин, у свою чергу, умовно поділяють на:

- > *носії-розчинники* (водні і неводні) для приготування розчинів і *носії* для емульсій і суспензій;
- > *носії-основи та желеутворювачі* для ЛЗ з пластично-пружно-в'язкими властивостями (мазі, креми, гелі, супозиторії та ін.);
- > *наповнювачі* для ТЛФ та інших подібних ліків.

Для кращого засвоєння наведемо визначення деяких термінів допоміжних речовин.

Носій - речовина, що виконує функцію перенесення АФІ за рахунок утворення з ним неміцних зв'язків.

Розчинник - рідина, що використовується для розчинення субстанції чи допоміжної речовини з метою введення її в ЛФ або для приготування рідкої ЛФ, розбавлення ЛП або розчинення ліофілізатів, порошоків або таблеток перед їх введенням або прийомом. Являють собою індивідуальні хімічні сполуки або їх суміші, які утворюють однорідні (однофазні) системи змінного складу.

Стверозчинник - речовина, що сприяє більшому розчиненню ЛР в розчиннику за рахунок процесу співрозчинення.

Солюбілізатор - ПАР, що використовується для переходу в стійкий розчин нерозчинного або важкорозчинного в розчиннику ЛР за допомогою міцелоутворення.

Екстрагенти (екстрагуючі розчинники) - рідкі або газоподібні сполуки, що здатні в результаті масообміну розчинити і екстрагувати розчинні речовини із сировини з клітинною структурою.

Мазева основа — допоміжна речовина, що використовується для формування консистенції мазі.

Супозиторна основа — допоміжна речовина, що використовується для формування супозиторної маси.

Желеутворювачі або желеутворювачі - речовини, що за певних умов здатні утворювати дво- і більш компонентні системи, в яких дисперсійним середовищем є вода (гідрогелі, желе) чи неводний розчинник (олеогелі), а дисперсною фазою є желеутворювач, полімерні ланцюги якого утворюють тримірну сітку і втрачають рухливість. Вода в такій системі зв'язана і також втрачає рухливість, що й призводить до зміни консистенції дисперсної системи.

Диспергуюча речовина - речовина, за допомогою якої досягаються необхідні розміри частинок ЛР в дисперсійній системі.

Піноутворювальна речовина або піноутворювач — речовина, що використовується для утворення піни, яка створює умови для рівномірного диспергування газоподібної фази в рідких і твердих системах.

Допоміжні речовини у твердих дисперсних системах за призначенням поділяються на наповнювачі (розріджувачі), розпушувачі, зв'язувальні, антифрикційні (ковзні, змашувальні), плівкоутворювачі і призначені надати таблетковій масі необхідних технологічних властивостей, що мають забезпечувати точність дозування, механічну міцність, здатність розпадатися.

Наповнювачі для ТЛФ (капсул, таблеток і порошоків, гранул, пелет) - допоміжні речовини інші, ніж вода і повітря, які збільшують об'єм таблеткової маси, масу порошоків, таблеток, гранул, пелет, ліофілізованої форми. Наповнювачі визначають технологічні властивості маси для таблетування і фізико-механічні характеристики готових таблеток.

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

Особливого значення набувають зв'язувальні речовини у пресуванні складних порошоків, які в процесі роботи таблеткової машини можуть розшаруватися, і це призводить до одержання таблеток з неоднаковим вмістом вхідних інгредієнтів. Застосування певного виду зв'язувальних речовин та їх кількість залежить від фізико-хімічних властивостей речовин, що пресуються. Зв'язувальні речовини можуть використовуватися в сухому стані або у вигляді розчинів.

Зв'язувальна речовина - речовина, що використовується для зв'язування компонентів таблетки при її пресуванні і додається в таблеткову масу в сухому вигляді.

Я

Змочувальна або зволожуюча речовина (адгезивна речовина) -

речовина, що використовується для зв'язування компонентів таблетки при її пресуванні і додається в таблеткову масу у вигляді розчину.

У процесі пресування лікарських речовин різко зменшується пористість і тим самим утруднюється проникнення рідини всередину таблетки. Для поліпшення розпадання або розчинення застосовують *розпушувальні речовини (дезінтегранти)*, які забезпечують механічне руйнування таблеток у рідкому середовищі, що необхідно для якнайшвидшого вивільнення діючої речовини. Розпушувачі додають до складу таблеток також у разі, якщо препарат нерозчинний у воді або якщо таблетки здатні цементуватися під час зберігання, всі розпушувачі забезпечують руйнування таблеток на дрібні частинки при їх контакті з рідиною, внаслідок чого відбувається різке збільшення сумарної поверхні частинок, що сприяє вивільненню та всмоктуванню діючих речовин.

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

Ковзна речовина - речовина, що збільшує плинність гранул або порошку таблеток за рахунок зменшення тертя між частинками. Адсорбуючись на поверхні частинок (гранул), усувають або зменшують їхню шорсткість, знімають електростатичний заряд з частинок порошку або грануляту і тим самим підвищують їх плинність (сипкість).

Змащувальні (антиадгезійні, протисклеювальні) речовини полегшують виштовхування таблеток із матриці. Змащувальні речовини не лише зменшують силу тертя на контактних ділянках між гранулами і стінкою матриці, між спресованою таблеткою і стінкою матриці в момент виштовхування нижнім пуансоном із матриці, але значно полегшують деформацію частинок унаслідок адсорбційного пониження їхньої міцності за рахунок проникнення в мікроцілини.

Протиприлипальні речовини запобігають налипанню таблеткової маси

вмістом вхідних інгредієнтів. Застосування певного виду зв'язувальних речовин та їх кількість залежить від фізико-хімічних властивостей речовин, що пресуються. Зв'язувальні речовини можуть використовуватися в сухому стані або у вигляді розчинів.

Зв'язувальна речовина - речовина, що використовується для зв'язування компонентів таблетки при її пресуванні і додається в таблеткову масу в сухому вигляді.

Я

Змочувальна або зволожуюча речовина (адгезивна речовина) -

речовина, що використовується для зв'язування компонентів таблетки при її пресуванні і додається в таблеткову масу у вигляді розчину.

У процесі пресування лікарських речовин різко зменшується пористість і тим самим утруднюється проникнення рідини всередину таблетки. Для поліпшення розпадання або розчинення застосовують *розпушувальні речовини (дезінтегранти)*, які забезпечують механічне руйнування таблеток у рідкому середовищі, що необхідно для якнайшвидшого вивільнення діючої речовини. Розпушувачі додають до складу таблеток також у разі, якщо препарат нерозчинний у воді або якщо таблетки здатні цементуватися під час зберігання, всі розпушувачі забезпечують руйнування таблеток на дрібні частинки при їх контакті з рідиною, внаслідок чого відбувається різке збільшення сумарної поверхні частинок, що сприяє вивільненню та всмоктуванню діючих речовин.

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

Ковзна речовина - речовина, що збільшує плинність гранул або порошку таблеток за рахунок зменшення тертя між частинками. Адсорбуючись на поверхні частинок (гранул), усувають або зменшують їхню шорсткість, знімають електростатичний заряд з частинок порошку або грануляту і тим самим підвищують їх плинність (сипкість).

Змащувальні (антиадгезійні, протисклеювальні) речовини полегшують виштовхування таблеток із матриці. Змащувальні речовини не лише зменшують силу тертя на контактних ділянках між гранулами і стінкою матриці, між спресованою таблеткою і стінкою матриці в момент виштовхування нижнім пуансоном із матриці, але значно полегшують деформацію частинок унаслідок адсорбційного пониження їхньої міцності за рахунок проникнення в мікроцілини.

Протиприлипальні речовини запобігають налипанню таблеткової маси на стінки пуансонів і матриць, а також злипанню частинок одна з одною.

Лекція №4. Допоміжні речовини в технології лікарських форм. Речовини, що регулюють консистенцію і обумовлюють певні властивості фармацевтичного препарату. Речовини, здатні збільшувати термін придатності і стабільність. Речовини, що коригують органолептичні властивості препарату.

Як стабілізатори гетерогенних систем (суспензій, емульсій, пін тощо), що регулюють їх консистенцію, використовують емульгатори, загусники, піноутворювачі, гелеутворювачі та інші допоміжні речовини, визначення яких наведено далі. Для зменшення кількості допоміжних речовин і підвищення активності АФІ нерідко використовують комбінації стабілізаторів.

Емульгатори (суспенгатори) - допоміжні речовини, що обумовлюють або полегшують можливість одержання більш стійких емульсій (суспензій). Зазвичай це ПАВ, молекули яких мають дифільну будову. Вони на поверхні рідин, що не змішуються, формують пограничний шар, який знижує поверхневий натяг, завдяки чому виникає можливість утворення стійкої емульсії. А створення просторових і електричних бар'єрів одночасно стабілізують гетерогенні системи.

Дія емульгаторів різнобічна: вони впливають на взаємний розподіл двох фаз, що не змішуються; відповідають за

консистенцію системи, її пластичні властивості, в'язкість, пористість структури, розмір частинок дисперсної фази та їх рівномірність розподілу в дисперсійному середовищі та ін.

Згущувачі - речовини, які покращують в'язкість дисперсних систем шляхом згущення, поліпшують і зберігають їх структуру. Найчастіше використовують гідроколоїди, молекули яких лінійні або розгалужені полімерні ланцюги, згорнуті у клубки. Завдяки наявності численних полярних груп у структурі ланцюгів вони взаємодіють з водою й унаслідок сольватації молекули розкручуються, витягуються, набрякають і збільшують в'язкість системи.

Деякі допоміжні речовини обумовлюють певні властивості фармацевтичної системи, підсилювати, активувати або пролонгувати активність АФІ, збільшувати біофармацевтичні характеристики, регулювати фармакокінетику й фармакодинаміку ЛП. Особливий інтерес становлять допоміжні речовини, які забезпечують спрямоване транспортування, специфічне «впізнання» та зв'язування ЛР з рецепторами, що використовують для створення терапевтичних систем.

Пластифікатори - речовини, які в різних ЛФ забезпечують відповідну еластичність, міцність, зменшують крихкість або покращують структурно-механічні властивості (пластичність, пружність, міцність на розрив тощо).

Пролонгатори (лат. *pro* - уперед + *longus* - довгий) - допоміжні речовини, здатні помітно збільшувати термін перебування АФІ в організмі або дозволяють

(створюють) терапевтичні системи з регульованим вивільненням ДР. *Пролонгування дії АФІ* можна досягти шляхом: регулювання швидкості вивільнення ДР із фармацевтичної системи; депонування їх в органах і тканинах; уникнення їх інактивації ферментами та уповільнення швидкості виведення із організму. Такі препарати називають ліками пролонгованої дії.

Пенетруюча речовина (пенетратор, пенетрент) або через шкірний провідник - допоміжна речовина, що сприяє проникненню ЛР через шкірний чи інший покрив.

Для створення усередині балонів тиску і видачі аерозольного продукту з нього використовують гази, які називаються пропелентами або евакуаторами.

Аерозольний пропелент - газ, інший, ніж повітря, що використовується для виштовхування ЛР з аерозольного балона. Пропеленти класифікують за величиною тиску насиченої пари, агрегатним станом при нормальних умовах і хімічною природою.

Залежно від тиску насичених парів їх поділяють на основні і допоміжні. Індивідуальні речовини, які при 20°C можуть створювати внутрішній надмірний тиск в пакуванні не нижче 2 атм. (0,2 МПа), називаються основними. До них відносяться фреони 12, 22, 142, а також пропан, ізобутан та ін. Для пониження тиску основні пропеленти комбінуються з допоміжними, які мають тиск насиченої пари близько 1 атм. (0,1 МПа) і окремо не можуть служити виштовхувачами агентів. До них відносяться фреони - 11,114,21 та ін.

За агрегатним станом речовини, які живають як евакуатори, поділяються на три основні групи.

1. Зріджені гази:

- фторорганічні сполуки (фторхлорвуглеводні або інакше - фреони);
- вуглеводні парафінового ряду (пропан, бутан, ізобутан);
- хлоровані вуглеводні (вінілхлорид, метилхлорид тощо).

2. Стиснені (важкозріджувані) гази. Сюди відносяться азот, оксид азоту, діоксид вуглецю та ін.

3. Легколеткі органічні розчинники (метилхлорид, етиленхлорид та ін.).

Магнітний носій - речовина, що використовується для доставки ЛР до місця впливу за рахунок магнітних сил.

Активатор - речовина, що використовується для перетворення ЛР в активну форму.

Опис властивостей допоміжних речовин цієї групи представлений в наступних розділах.

2.4.3. Речовини, здатні збільшувати термін придатності і стабільність

З метою отримання стабільних фармацевтичних систем з бажаними фізико-хімічними властивостями та подовженим терміном зберігання широко використовують такі допоміжні речовини, як стабілізатори.

Стабілізатори - група допоміжних речовин, здатних зберігати властивості ЛЗ певний час, обумовлений нормативною документацією. Поділяються на: *стабілізаторів* фізико-хімічних властивостей і агрегативного стану дисперсних систем (емульсій, суспензій); інгібіторів процесів гідролізу (*стабілізатори рН*)\ інгібіторів окисно-відновних процесів (*антиоксиданти*); протимікробні стабілізатори (*консерванти*).

Регулятор величини рН - речовина, що використовується для коригування величини рН лікарської форми та її буферної ємності.

Підкислювач - речовина, що використовується для створення кислого значення середовища

Антиокислювач (антиоксидант) - речовина, що перешкоджає окисненню ЛР або іншої допоміжної речовини.

Фотопротектор - речовина, що перешкоджає дії сонячного світла на ЛР за рахунок створення світлонепроникного шару.

Кріопротектор - речовина, що перешкоджає утворенню кристалів льоду і руйнування ЛР (як правило, біологічної природи) в процесі заморожування.

Консерванти - речовина, що сповільнює ріст і розвиток бактерій, цвілевих грибів і дріжджів. Уведення консервантів проводять в тому разі, коли не можна гарантувати збереження стерильності. Антимікробні речовини, що використовуються для консервації ліків, мають забезпечувати безпеку хворого і відповідну якість лікарського препарату. Виходячи з цього, до консервантів висувають такі вимоги:

- > широкий спектр антимікробної дії при низьких концентраціях;
- > висока розчинність;
- > сумісність із більшістю лікарських і допоміжних речовин, пакувальними матеріалами;
- > стабільність у широкому інтервалі рН і температури середовища упродовж терміну придатності ЛП;
- > відсутність впливу на органолептичні властивості ЛП;
- > відсутність здатності утворення мікроорганізмів стійкої форми;
- > консерванти не повинні знижувати фармакологічну ефективність АФІ або виявляти токсичну, алергічну і подразливу дію на організм людини.

Донині не знайдено ще жодної хімічної сполуки, яка повністю відповідала б цим вимогам. Кожен з консервантів при застосуванні має певні свої обмеження, тому їх використовують у тих випадках, коли запобігти контамінації лікарських засобів іншими способами неможливо.

Консерванти класифікують за **хімічними ознаками**: спирти (етиловий, бензиловий та ін.); кислоти та їх солі (бензойна, саліцилова, сорбінова тощо); естери, феноли, альдегіди та ін. За їх **природою** виділяють три групи: *неорганічні сполуки* (борна кислота, натрію тетраборат та ін.); *металоорганічні сполуки* (солі тяжких металів); *органічні сполуки* (спирти, феноли, органічні кислоти, солі четвертинних амонієвих сполук, ефірні олії). За **механізмом антимікробної й фітотоксичної дії**: *мембраноактивні* консерванти діють шляхом порушення клітинних мембран (парабени, спирти, кислоти); *електрофільні* - хімічно реагують з полярними групами БАС клітини (альдегіди). Деякі вчені поділяють на консерванти для *стерильної і нестерильної продукції*.

Механізми впливу консервантів на мікроорганізми різноманітні й визначаються їх хімічною будовою. Основний результат при цьому — порушення життєвих функцій клітини, зокрема, інактивація білкової частини клітинних ферментів. Залежно від ступеня інактивації настає або загибель клітини, або уповільнення її життєвих функцій. Швидкість і глибина перетворень, що відбуваються при цьому, залежать як від фізичних (температури, концентрації, фазового стану, рН середовища тощо), так і хімічних факторів.

Вибір консерванту визначається складом лікарського засобу, рН середовищем, режимом його застосування. Для консервування рідких ЛП можуть використовуватися: бензалконій хлорид, хлорбутол, спирт фенілетиловий, хлорогексидин діацетат або біглюконат, тіомерсал, кислота сорбінова, кислота борна, ронгаліт, ніпагін, ніпазол та інші сполуки.

Перспективним підходом до розв'язання проблеми антимікробного захисту ЛП є застосування комбінації консервантів. Це дозволить розширити спектр антимікробної дії, застосовувати їх у більш низьких концентраціях, запобігти появі можливих мутантів мікроорганізмів. Ефективним виявилось застосування спирту фенілетилового (0,4 %), ЕТДА (0,05 %) у поєднанні з бензалконій хлоридом, хлорогексидин ацетатом, хлоробутолом; суміші бензалконій хлориду і хлорогексидину.

Властивості допоміжних речовин, що відносять до цієї групи описані у відповідних розділах посібника.

2.4.4. Речовини, що коригують органолептичні властивості препарату

Коригенти запаху і смаку. У ряді випадків запах і смак ліків бувають настільки негативними, що викликають у хворого неприємне відчуття даного ЛЗ, перешкоджаючи його прийому. Це обов'язково враховують при створенні ЛП для лікування дітей. Тому при виготовленні препаратів з таких АФІ, вдаються до допомоги ароматизаторів і смакових добавок, тобто коригентів запаху і смаку (КЗ і КС).

При виробництві ЛП використовують звичайно ті ж КЗ і КС, що і в харчовій промисловості. Вони призначені для виправлення або маскування неприємних органолептичних властивостей ЛЗ. Як коригенти запаху і смаку у фармацевтичній промисловості використовують ефірні олії, ароматні води, фруктові есенції, ваніль, цукор і сиропи на його основі, а також ряд **синтетичних** підсолоджуючих речовин і ароматизаторів.

Коригенти запаху. Вживані в даний час КЗ прийнято класифікувати таким чином:

^ *Природні КЗ*, одержані шляхом фізичних перетворень сировини рослинного і тваринного походження (ефірні олії, концентрати фруктових соків);

^ *КЗ, ідентичні природним*, що виділені з рослинної або тваринної сировини хімічним шляхом або синтезовані, але повністю відповідні природним речовинам (цитраль, гераніол, бензальдегід, синтетичний ментол, ванілін);

^ *Синтетичні КЗ*, не ідентичні природним (етилванілін). Синтетичні КЗ, які зазвичай імітують природні запахи, часто є комплексами з 50-60 сполук.

При виборі КЗ слід враховувати:

- можливість фізичної взаємодії між КЗ і АФІ, яка може привести до зміни запаху ЛП;
- хімічна взаємодія, яка може вплинути на інтенсивність, характер і стабільність запаху;
- вплив зовнішніх чинників (температури, матеріалу пакування та ін.), які можуть вплинути на інтенсивність і стабільність запаху і КЗ.

Останніми роками у ряді зарубіжних країн використовуються нові, переважно синтетичні КЗ, які витісняють натуральні.

Коригенти смаку. При виробництві ЛП використовуються КС, що класифікуються за *характером смаку* (кислий, солодкий тощо) і за *його інтенсивністю*. За походженням їх поділяють на дві групи: *природного походження* і *синтетичні*.

Для подання відчуття кислого смаку застосовують деякі кислоти (наприклад, лимонну), але найбільшою групою КС є

підсолоджувани.

Основною підсолоджувальною речовиною природного походження є сахароза. Це висококалорійний продукт, який неприйнятний для багатьох хворих, тому в харчовій і фармацевтичній промисловості все більш широке вживання знаходять заміники сахарози. Ці речовини мають свої переваги і недоліки. Фруктоза і багатоатомні спирти (ксиліт, маніт, сорбіт) повільно всмоктуються з ШКТ, трохи впливаючи на рівень цукру в крові. Вони використовуються у виробництві крапель, мікстур, сиропів і для дієтичного живлення хворих. Відомою солодкою речовиною є гліциризин, який одержують з екстракту коренів солодки. Недоліком його є лакричне післясмакове відчуття, що тривало зберігається. Останніми роками все ширше застосовуються: стевіозид, тауматин, аспартам, гліцин, дульцин, ацесульфам-К.

Слід зазначити, що неприємні смакові властивості не всіх лікарських речовин можна замаскувати і це залежить не тільки від ступеня їх гіркоти, солоності, але також і від наявності відповідного асортименту допоміжних речовин, що володіють необхідними маскуючими властивостями. У зв'язку з цим особливо гостро стоїть проблема виправлення смаку сильно гірких ліків, для яких наявний арсенал коригентів мало прийнятний через низький їх коефіцієнт солодкості. А речовини з більш високим коефіцієнтом солодкості або заборонені (цикламат), або достатньо дефіцитні (аспартам), або їх вживання лімітується в дитячій практиці (сахарин).

Також слід враховувати труднощі добору коригентів для фармацевтичних субстанцій, смак яких інколи дуже складно визначити. Так, згідно теорією смаку всі смакові відчуття поділяють на *кислі, солодкі, гіркі та солоні*, але багато АФІ викликають поєднання відчуттів, наприклад, гірко-солоний, кисло-солодкий тощо. Необхідно також враховувати зміни всмоктування діючих речовин із коригованих фармацевтичних систем.

Барвники і фарбувальні речовини. В даний час фарбування фармацевтичної продукції стало дуже поширеним явищем. Нині забарвлюється майже 100% желатинових капсул, переважна кількість таблеток, драже, ледяників, 75% розчинів для прийому всередину.

До барвників і фарбувальних речовин застосовуються спеціальні вимоги, основними з яких є:

- нешкідливість у вживаних дозах і відсутність вираженої біологічної активності;
- відсутність взаємодії з ЛР;
- міцність забарвлення (відсутність міграції і дифузії барвника, стійкість до дії світла, окислювачів, відновників, температури, зміни рН);
- високий ступінь фарбування при малих концентраціях барвника;
- здатність розчинятися у воді і жирах або рівномірно розподілятися в масі ЛП;
- відсутність стороннього запаху і смаку.

Всі барвники, що використовуються при виробництві фармацевтичних препаратів можна віднести до трьох класів: *мінеральні пігменти, барвники природного походження, синтетичні барвники*.

У *Мінеральні пігменти* дозволені до вживання в багатьох країнах, але частота їх використання невелика. В основному це двоокис титана, оксид і гідрооксид заліза, карбонат кальцію, вугілля медичне. Їх використовують у вигляді тонко здрібнених порошоків.

У *Барвники природного походження* виділяють з різних частин рослин, забарвлення яких обумовлено присутністю в них антоціанів, каротиноїдів, флавоноїдів, хлорофілів. Останніми роками спостерігається тенденція все більш широкого використання природних барвників, але вони мають істотні недоліки: низька фарбувальна здатність, мала стійкість до світла, окисників і відновників, до зміни рН і температури тощо.

У Найбільше вживання у фармацевтичній промисловості знаходять *синтетичні барвники*. В фармацевтичній промисловості для фарбування фармацевтичних препаратів використовують кислотний червоний 2С, індигокармін, тропсолін та інші. В ДНЦЛЗ були синтезовані фарбувальні речовини нового типу, в яких хромофори хімічно зв'язані з різними мінеральними й органічними полімерними сполуками: руберозум, церулезум, флаварозум. Загальний перелік барвників, які дозволені до застосування у виробництві ФП, затверджені МОЗ України.

Отже, введення у фармацевтичну технологію широкого асортименту сучасних допоміжних речовин забезпечило б в порівняно короткий час істотне продовження термінів придатності багатьох ЛЗ, спрощення технології виготовлення, механізацію процесів виробництва і можливість створення принципово нових, більш ефективних ЛФ: парентеральних емульсій і суспензій; ін'єкційних і пероральних препаратів пролонгованої дії; таблеток, драже і капсул з ацидорезистентними і вологонепроникними плівковими покриттями; очних вставок; желатинових капсул; мікрокапсул; водорозчинних супозиторіїв, аерозольних медикаментів, капсул для ректального і вагінального введення, транедермальних препаратів, терапевтичних лікарських систем, ліпосомальних ЛФ та ін.

ІНФОРМАЦІЙНІ РЕСУРСИ

1. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І.Чуешов, Є.В.Гладух, І.В.Сайко та ін. - 2-е вид., перероб. і доп. — Х.: Вид-во НФаУ: Оригінал, Ч 1,2012,— 694 с.: іл.; Ч 2,2013,— 638 с.: іл.
2. Технологія лікарств промислового виробництва: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч. / В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. - Винница: Нова Книга, 2014. - Ч. 1. - 696 с., Ч. 2. - 664 с.
3. Електронний варіант підручника «Технологія ліків промислового виробництва». Режим доступу: <http://promfami.kh.ua/self-trainmg/orime-textbook>.
4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева.—

Х.: Золоті сторінки, 2010.— 600 с.

5. Настанова 42-3.6:2004. Допоміжні речовини.— К.: МОЗ України, 2004.— 11 с.

6. Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів: українсько- латинсько-російсько-англійський: [навч. посіб. для студ. вищих навч. закладів] / [уклад. І.М. Перцев, Є.І. Світлична, ОА. Рубан та ін.]; за ред. проф. В.П. Черних. - Вінниця: Нова Книга, 2014.- 824 с.

7. *Титова А.В.* Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля: дис. д-ра фармац. наук. — М., 2006.—412 с.

8. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних.— 2-іє вид., переробл. і допов.— К.: «МОРІОН», 2010.— 1632 с.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗАСВОЄНИХ ЗНАНЬ

1. Речовини, які в тих кількостях, що використовуються, не виявляють лікувального ефекту, забезпечуючи можливість виробництва, виготовлення та зберігання лікарських засобів або сприяють їх застосування, це:

- а) лікарські речовини;
- б) допоміжні речовини;
- в) діючі речовини;
- г) лікарські засоби;
- д) біологічно активні добавки.

2. Допоміжна речовина, що використовується для розчинення субстанції чи допоміжної речовини з метою введення Та в ЛФ або для приготування рідкої ЛФ, розбавлення ЛП або розчинення ліофілізатів, порошоків або таблеток перед їх введенням або прийомом, називається:

- а) розбавлювач;
- б) розчинник;
- в) солюбілізатор;
- г) екстрагент;
- д) наповнювач.

3. Допоміжна речовина, за допомогою якої досягаються необхідні розміри частинок ЛР в дисперсній системі, називається:

- а) пролонгуюча речовина;
- б) антифрикційна речовина;
- в) диспергуюча речовина
- г) антиокислювальна речовина;
- д) пенетратор.

4. Допоміжні речовини, що оберігають АФІ від небажаного впливу кисню, називаються:

- а) пролонгатори;
- б) антифрикційні;
- в) антиокислювачі;
- г) детергенти;
- д) пенетратори.

5. Допоміжні речовини, що забезпечують механічне руйнування таблеток у рідкому середовищі, називаються:

- а) пролонгатори;
- б) антифрикційні;
- в) антиокислювачі;
- г) детергенти;
- д) дезінтегранти.

6. Допоміжні речовини за хімічною структурою поділяються на:

- а) рослинні;
- б) тваринні;
- в) низькомолекулярні;
- г) високомолекулярні;
- д) напівсинтетичні.

7. Допоміжні речовини, що сприяють проникненню ЛР через шкірний чи інший покрив, називаються:

- а) пролонгатори;
- б) антифрикційні;
- в) антиокислювачі;
- г) пенетратори;
- д) детергенти.

8. Допоміжні речовини, які в різних ЛФ забезпечують відповідну еластичність,

міцність, зменшують крихкість або покращують структурно-механічні властивості, називаються:

- а) пролонгатори;
- б) антифрикційні;
- в) пластифікатори;
- г) детергенти;
- д) дезінтегранти.

9. Аерозольні пропеленти за величиною тиску насиченої пари класифікують на:

- а) основні;
- б) додаткові;
- в) допоміжні;
- г) головні;
- д) хладонні.

10. Речовина, що сприяє збереженню однорідної суміші двох або більше фаз, які не змішуються в ЛФ, одна з яких тверда речовина, інша - рідка фаза, називається:

- а) пролонгуюча речовина;
- б) антифрикційна речовина;
- в) суспендууюча речовина;
- г) пропелентна речовина;
- д) емульгуюча речовина.

Лекція №5. Фізико-хімічні і технологічні властивості порошкоподібних матеріалів .Фізико-хімічні властивості. Технологічні властивості.

Властивості вихідних лікарських речовин багато в чому визначають раціональний спосіб одержання ТЛФ (таблеток, гранул, пресованих ледяників тощо). Як вихідні матеріали для одержання таблеток застосовують сипучі речовини у вигляді порошкоподібних (розмір частинок 0,05...0,5 мм) або гранульованих (розмір частинок від 0,5 до 3 мм) форм, які мають такі властивості:

- > **фізичні** — форма, розмір і характер поверхні частинок, питома поверхня частинок, сили адгезії (злипання на поверхні) і когезії (злипання частинок усередині тіла), поверхнева активність, щільність, температура плавлення тощо;
 - > **хімічні** — розчинність, реакційна здатність, гігроскопічність і т.д.;
 - > **технологічні** (фармако-технологічні) — насипна щільність до усадки, здатність до усадки, щільність після усадки, ступінь ущільнення, сипкість (плинність), вологовміст, фракційний склад, дисперсність, пористість, спресовуваність та ін.;
 - > **структурно-механічні** — пластичність, міцність, пружність, в'язкість кристалічних ґраток тощо.
- Ці властивості часто розділяють на дві великі групи: *фізико-хімічні і технологічні*.

3.1. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

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

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

Дійсна щільність порошку визначається відношенням його маси речовини до об'єму при нульовій пористості порошку. Як порівняння використовують будь-яку рідину, що змочує, але не розчиняє порошок. Визначення проводять за допомогою пікнометра. Дійсну щільність порошку (ρ , кг/м³) визначають за формулою:

$$\rho = \frac{m}{V}, \quad (3-1)$$

де m — маса наважки речовини, г; ρ_r — густина рідини, г/см³; m_1 — маса пікнометра з рідиною, г; m_2 — маса пікнометра з рідиною і речовиною, г.

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

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

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

Розмір частинок порошків визначають за їх довжиною і шириною, які вимірюють за допомогою мікроскопа, оснащеного мікрометричною сіткою, при збільшенні в 40 або 60 разів.

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

Існує шість кристалічних систем: кубічна, гексагональна, тетрагональна, ромбічна, моноклінічна, триклінічна. Найбільшу кількість серед кристалічних продуктів складають речовини: моноклінічної системи — близько 40 %, кубічної — 10, гексагональної — 7, тетрагональної — 5, ромбічної — 28, триклінічної — 10 %.

Відомо, що тільки речовини, які належать до кубічної системи (натрій хлорид, калій бромід), пресуються в таблетки безпосередньо, тобто прямим пресуванням, без попередньої грануляції та використання допоміжних речовин.

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

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

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

Змочуваність. Під змочуваністю порошкоподібних ЛР розуміють їхню здатність взаємодіяти з різними рідинами (ліофільність) і насамперед із водою (гідрофільність). На поверхні твердих частинок лікарських субстанцій міститься та чи інша кількість гідрофільних груп (—ОН, —СООН і т. под.) або кисневих атомів, що є структурними елементами їхніх

кристалічних ґраток, тому змочуваність поверхні порошоків має різну величину залежно від інтенсивності взаємодії міжмолекулярних сил. Візуально схильність поверхні порошоків до змочування водою проявляється:

- > повним змочуванням — рідина повністю розтікається по поверхні порошку;
- > частковим змочуванням — вода частково розтікається по поверхні порошку;
- > повним незмочуванням — крапля води не розтікається, зберігаючи форму, близьку до сферичної.

Гідрофобні (незмочувані водою) речовини можуть добре змочуватися іншими рідинами — наприклад, органічними розчинниками.

Ліофільність порошкоподібних речовин, що підлягають таблетуванню, визначається коефіцієнтом фільності, що являє собою відношення питомої теплоти змочування полярною рідиною (вода) до питомої теплоти змочування неполярною рідиною. Відомо, що утворення на поверхні твердої частинки мономолекулярного шару рідини, яка змочує, завжди супроводжується виділенням так званої теплоти змочування.

Практичне значення змочуваності полягає в тому, що в таблетку, отриману пресуванням добре змочуваних водою речовин, легко проникає вода, що прискорює розпадання таблетки.

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

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

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

3.2. ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

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

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

Найбільш швидким і зручним методом визначення дисперсності є ситовий аналіз. Техніка цього аналізу полягає в тому, що 20,0 — 100,0 г досліджуваного порошку просівають через стандартний набір сит (діаметр отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 і 0,1 мм). Наважку матеріалу поміщають на сито з найбільшими отворами (верхнє) і весь комплект сит струшують (вручну або на віброустановці) протягом 5 хв, а потім визначають масу кожної фракції та її відсотковий вміст.

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

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

Насипна щільність (щільність до усадки) — маса одиниці об'єму вільно насипаного порошку (ДФУ, п. 2.9.34). Залежить від щільності і вологості речовини, форми і розміру частинок, їх укладання. За значенням насипної щільності можна прогнозувати характер застосовуваних допоміжних речовин і об'єм матричного каналу таблеткових машин, оскільки дозування мас (порошків і гранул) таблеток в них здійснюється за об'ємом. Лікарські порошки, як правило, легкі, похибка вимірювання їх насипного об'єму вища, ніж у важких сипких матеріалів. Тому визначають також об'єм і щільність порошоків після усадки під час механічного струшування. Різниця насипного об'єму сипкого матеріалу і об'єму після усадки показує **здатність матеріалу**

до усадки. Визначення таких показників проводять на приладі (рис. 3.1), який складається:

- з градуйованого циліндра місткістю 250 мл із ціною поділки 2 мл;
- струшувального пристрою, що забезпечує 250 ± 15 зіскоків циліндра за хвилину з висоти $3 \pm 0,2$ мм;
- підставки з тримачем для циліндра.

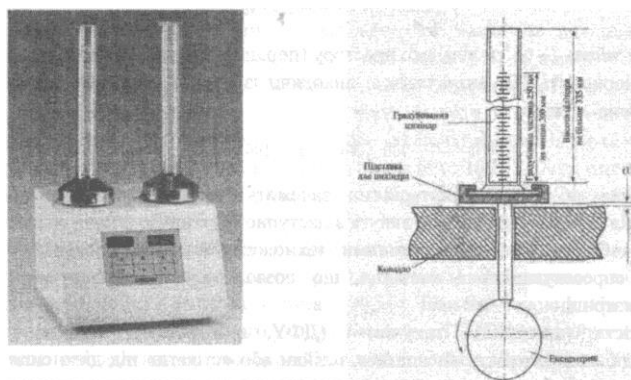


Рис. 3.1 - Тестер визначення насипної щільності порошків і гранулятів

Порошок в кількості, достатній для проведення випробування, просівають крізь сито з діаметром отворів 1,0 мм (якщо необхідно, обережно подрібнюють утворені при зберіганні агломерати матеріалу). Зважують $100,0 \pm 0,05$ г порошку (або беруть наважку матеріалу в межах 150–250 мл) і засипають його без ущільнення в циліндр. Закріплюють циліндр на підставці і фіксують насипну щільність до усадки (V_{1250} , мл). Далі вмикають прилад і фіксують об'єми Кю, Кяю, об'єм після усадки V_{1250} при 10, 500 і 1250 зіскоках циліндра. Якщо різниця між K_{500} і V_{1250} перевищує 2 мл, проводять ще 1250 зіскоків циліндра. Здатність порошку до усадки визначають як різницю між V_{1250} і V_{1250}^* . Насипну щільність (ρ_{1250} , г/мл), і щільність після усадки (ρ_{1250}^* , г/мл), розраховують за формулою:

$$\rho_{1250}^* = \frac{m}{V_{1250} - V_{1250}^*} \quad (3-2)$$

де m — маса наважки сипкого матеріалу, г.

Залежно від щільності після усадки розрізняють порошки таким чином:

$\rho_{1250}^* > 2$ г/мл — дуже важкі;

$2 > \rho_{1250}^* > 1,1$ г/мл — важкі;

$1,1 > \rho_{1250}^* > 0,6$ г/мл — середні;

$\rho_{1250}^* < 0,6$ г/мл — легкі.

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

Відносна щільність (ρ_r) — відношення щільності після усадки (ρ_{1250}^*) до дійсної щільності ρ :

(3-3) Пористість — об'єм вільного простору (пор, порожнин) між частинками порошку. Пористість (Π) визначається, виходячи із значень щільності після усадки і дійсної щільності:

Від цих об'ємних характеристик залежить здатність порошку до стиснення під тиском, яка буде розглянута в наступному розділі.

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

Сипкість (плинність, текучість) (ДФУ, п. 2.9.36) — здатність порошкоподібного матеріалу висипатися з лійки або «стікати» під дією сили власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Матеріал, що має погану сипкість у лійці, прилипає до її стінок, що порушує ритм його надходження в матрицю. Це призводить до того, що задана маса і щільність таблеток будуть коливатися. Сипкість порошків є комплексною характеристикою, зумовленою дисперсністю і формою частинок, вологістю мас, гранулометричним складом, коефіцієнтом міжчастинкового і зовнішнього тертя, насипною щільністю. Ця технологічна характеристика враховується при виборі технології таблетування. Порошкоподібні суміші, що містять 80–100 % дрібної фракції (розмір частинок менше 0,2 мм), погано дозуються, тому необхідно проводити спрямоване укрупнення частинок таких мас, тобто гранулювання. Якщо дрібної фракції міститься до 15 %, можливе використання методу прямого пресування.

Для визначення сипкості застосовують такі базові методи: швидкість плинну через насадку; кут природного укосу; показник стисливості або коефіцієнт Гауснера; зсувної комірки. Також можливе застосування різних варіацій цих базових методів.

Контроль швидкості плинну матеріалу через насадку вважається за один із кращих методів вимірювання сипкості порошку. Однак цей метод використовують лише для вільно сипких матеріалів. Швидкість плинну через насадку звичайно вимірюють як співвідношення маси та часу висипання із будь-якого різного типу контейнерів (лійок, циліндрів) на спеціальних

приладах різних фірм. Важливими експериментальними змінними є: використаний тип контейнера, що містить порошок; діаметр і форма використаної насадки; тип матеріалу контейнера (метал, скло); діаметр і висота стовпчика порошку; спосіб

вимірювання швидкості плинину. Швидкість плинину можна виміряти, використовуючи електронні ваги з реєструючим пристроєм (стрічковим самописцем, комп'ютером). Швидкість також можна виміряти в дискретних зразках. Для цього зважують ЗСН-100 г порошку з точністю 0,5 % і поміщають без ущільнення в контейнер із закритим вихідним отвором. Кількість матеріалу залежить від його насипної щільності. Відкривають вихідний отвір і фіксують час повного висипання зразка. Результат подається як кількість порошку, що проходить через насадку за 1 с з точністю до однієї десятої грама (г/с), або час, необхідний для проходження 100 г порошку через насадку з точністю до однієї десятої секунди (с/100 г). Іноді для покращення плинину з контейнера використовують вібратор. Однак це може ускладнити інтерпретацію результатів.

Непряма характеристика плинину — **кут природного укосу** — кут α між твірною конуса сипкого матеріалу і горизонтальною площиною визначається із рівняння $\alpha = \arctan(h / (0,5 \cdot D))$, де h — висота конуса / (0,5 * діаметр основи). Наприклад, для визначення кута природного укосу прилади серії ОТВ фірми «Ервека» (рис. 3.2) оснащені невеликим столиком, на який з лійки висипається порошок або гранулят, утворюючи конус. Вбудований у прилад лазер визначає розміри конусу, за якими розраховується кут укосу. Результат виводиться на дисплей. Кут природного укосу змінюється в широких межах — від 25 до 30° для добре сипких порошків, які не потребують додаткового устаткування і 60—70° для матеріалів, що потребують використання допоміжних речовин або пристрої для їх примусового руху. Звідси, **чим менший кут укосу, тим вища плинність порошку.**

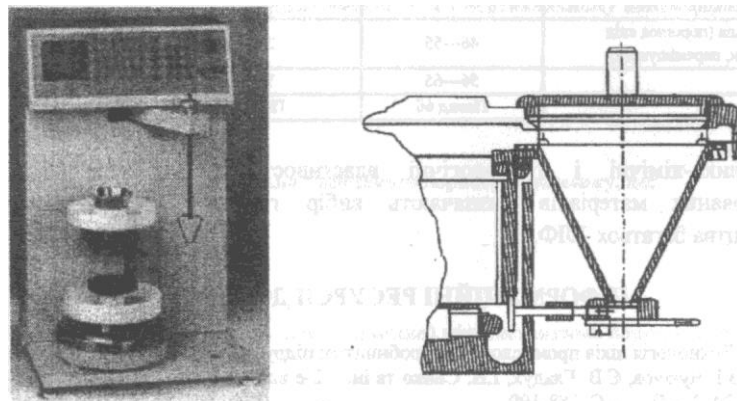


Рис. 3.2- Прилад для визначення плинності порошків і гранулятів

Ступінь стисливості порошку. Взаємодії між частинками, які впливають на насипні властивості порошку, позначаються також і на плинності матеріалу. Для вільно плинного порошку є характерною менша взаємодія між частинками, а значення насипної щільності і щільності після усадки будуть близькими. Для менш плинних матеріалів спостерігаються значні відмінності між насипною щільністю і щільністю після усадки. Тому плинність може бути оцінена за показником стисливості порошку (показником Карра) і коефіцієнтом Гауснера.

Показник стисливості, або показник Карра, (C, %) є величиною, що розраховується за формулою 3.6 або альтернативно за формулою 3.7:

$$C = \frac{V_0}{V_c} \cdot 100; \quad (3.6)$$

$$C = \frac{P_0 - P_c}{P_0} \cdot 100 \quad (3.7)$$

Рис

Коефіцієнт Гауснера розраховують за формулами:

$$K_G = K_0 / K_{2500}; \quad (3.8)$$

$$K_G = R_c / R_0 \quad (3.9)$$

Чим більше порошок ущільнюється в циліндрі на сгущувальному пристрої, тобто чим більший показник Карра і коефіцієнт Гауснера, тим менша плинність порошку. Класифікація плинності, розроблена Р.Л. Карром, наведена в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 - Шкала плинності

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 у 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

ІНФОРМАЦІЙНІ РЕСУРСИ ДО ТЕМИ

1. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для сіуд. вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуешов, С.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. - 2-е вид., перероб. і доп. - Х. : НФаУ : Оригінал, 2012.-Ч. 1.-С. 188-199.
2. Технологія лікарств промислового виробництва: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч. / В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. - Винница:Нова Книга, 2014. - Ч. 1. - С. 180-192.
3. Електронний варіант підручника «Технологія ліків промислового виробництва». Глава 4. — Режим доступу: <http://promfann.kh.ua/self-traming/onlme-textbook>.
4. Державна фармакопея України. - 1-е вид. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр»,- Х.: РІРЕГ, 2001. - 556 с.; Доп. 1. - 2004. - 494 с.; Доп. 2. - 2008. - 620 с.; Доп. 3. - 2009. - 280 с.; Доп. 4. - 2011. - 540 с.
5. Тестові завдання для контролю знань випускників спеціальності “ТФП” - Х.: Вид- во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. - 376 с.
6. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних.— 2-ге вид., переробл. і допов.— К.: «МОРІОН», 2010.— 1632 с.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗАСВОЄНИХ ЗНАНЬ

1. Виберіть характеристики сипучих матеріалів, що відносяться до хімічних:

- а) форма і величина кристалів;
- б) розчинність, ліофільність;
- в) змочуваність, гігроскопічність;
- г) плинність, фракційний склад;
- д) наявність кристалізаційної води.

2. Виберіть характеристики сипучих матеріалів, що відносяться до технологічних:

- а) форма кристалів;
- б) насипна щільність;
- в) пористість;
- г) величина кристалів;
- д) плинність.

3. Частинки порошкоподібних матеріалів правильної геометричної форми, симетричні, рівноосьові і з гладкою поверхнею, відносять до групи:

- а) гібридні;
- б) ізодіаметричні;
- в) анізодіаметричні;
- г) клонально-осьові;
- д) аморфні.

4. Здатність сипучого матеріалу висипатися у вертикальному напрямку під силою власної ваги, це:

- а) кут природного укосу
- б) насипна маса;
- в) пористість;
- г) спресовуваність;
- д) плинність.

5. Маса одиниці об'єму вільно насипаного пористого порошку, це:

- а) істинна щільність;
- б) насипна щільність;
- в) пористість;
- г) насипний об'єм;
- д) спресовуваність.

6. Об'єм вільного простору (пор, порожнин) між частинками порошку, це:

- а) спресовуваність;
- б) насипна щільність;
- в) пористість;
- г) насипний об'єм;
- д) плинність.

7. Вкажіть, за допомогою яких приладів визначають фракційний склад порошкоподібних матеріалів:

- а) стандартний набір сит;
- б) мікроскоп з мікрометричною сіткою;
- в) прилад ВП-12-А;
- г) прилад 545-Р-АК-3;
- д) прилад моделі ТВТ фірми "Ервека".

Лекція №6. Теоретичні основи подрібнення, просіювання і змішування лікарської сировини.

Характеристика процесу подрібнення. Особливості подрібнення лікарської сировини. Основні принципи подрібнення твердих тіл. Характеристика подрібнювачів. Теорія подрібнення речовин.

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ПОДРІБНЕННЯ, ПРОСІЮВАННЯ І ЗМІШУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

У промисловому виробництві фармацевтичних препаратів процеси подрібнювання, просіювання і змішування компонентів відіграють значну роль і дуже часто впливають на якість одержуваного лікарського засобу.

4.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСУ ПОДРІБНЕННЯ

Загально відомо, що швидкість хімічних і дифузійних процесів, що протікають за участю твердої фази, підвищується при збільшенні її поверхні. Збільшити поверхню твердого оброблюваного матеріалу можна, зменшуючи розміри його частинок, тобто шляхом подрібнення.

ПОДРІБНЕННЯМ називається процес зменшення розміру частинок матеріалу під дією зовнішньої механічної сили і є процесом поділу твердого тіла на частини, при якому долаються сили молекулярного зв'язку в подрібнюваному твердому тілі і утворюються нові поверхні. В результаті подрібнення збільшується питома поверхня оброблюваних матеріалів, що дозволяє значно прискорювати розчинення, хімічну взаємодію, точність дозування ЛР, а у ряді випадків збільшити фармакологічну активність і біодоступність діючих речовин. Переробка матеріалів в подрібненому вигляді дозволяє значно прискорити екстрагування і теплову обробку їх, а також провести вказані процеси з незначними втратами речовин і меншою витратою тепла. Тому подрібнення широко використовується в технологічних процесах при виготовленні різних ЛФ.

Процес подрібнення широко застосовують у фармацевтичній промисловості з різною метою. Подрібнення може бути основним процесом для отримання готового продукту (порошків і лікарських зборів) з певним розміром частинок, в цьому випадку технологічна послідовність одержання подрібненого продукту, як правило, складається з декількох послідовних технологічних операцій: подрібнення матеріалу; просіювання; змішування компонентів (при отриманні складних порошків і зборів). Подрібнення може бути і допоміжним процесом для забезпечення подальшого розчинення, екстракції, сушки тощо, які протікають тим швидше і повніше, чим більше поверхня твердих речовин, що беруть участь в них. Подрібнений матеріал в цьому випадку грає роль напівпродукту, оскільки використовується підприємством для отримання розчинів, настойок, екстрактів, таблеток і т.д.

Процес подрібнення характеризується **ступенем подрібнення (і)**, рівним відношенню середнього характерного розміру (Л) шматків матеріалу до подрібнення до середнього характерного розміру (</) шматків після подрібнення:

Характерним лінійним розміром шматків кулястої форми є діаметр; шматків кубічної форми - довжина ребра. Характерний лінійний розмір шматків неправильної геометричної форми може бути знайдений, наприклад, як середня геометрична величина:

Для розрахунку середнього характерного розміру частинок проводять **ситовий аналіз**, коли матеріал розділяють за допомогою набору сит на декілька фракцій. В кожній фракції знаходять середній характерний розмір як напівсуму характерних розмірів максимального і мінімального шматків. Практично розмір максимальних частинок визначається розміром отворів сита, на якому дана фракція матеріалу залишається.

Процеси подрібнення підрозділяють на **дроблення** (грубе, середнє і дрібне) і **розмельювання** (тонке і надтонке). А залежно від початкових і кінцевих розмірів частинок матеріалу умовно розрізняють наступні види подрібнення.

Вид подрібнення	О, мм	б, мм
Грубе (крупне)	1000-200	250-40
Середнє	250-50	40-10
Дрібне	50-25	10-1
Тонке	25-3	1-0,4
Колоїдне	0,2-0,1	до 1-Ю ⁻⁴

Подрібнення прийнято називати **грубим**, якщо обробляються шматки з поперечним розміром від 1000 до 200 мм, **середнім** - в межах 250-50 мм і т.д. Грубе подрібнення речовин такої величини у фармацевтичному виробництві практично не зустрічається, в цю групу можна лише умовно віднести деякі природні матеріали рослинного походження.

Грубе, середнє і дрібне дроблення здійснюють в дробарках сухим способом, а тонке і колоїдне - сухим або «мокрим» способом. При мокрому дробленні зменшується пилоутворення та отримуються частинки більш однорідні за розміром, полегшується також вивантаження матеріалу. Сухе подрібнення речовин, що окиснюються, або є пожежо- та

вибухонебезпечними проводять у середовищі інертних газів.

Особливість тонкого розмелювання кристалічних порошоків обумовлена тим, що кристал є жорстко сформованою структурою з мінімальною вільною і високою внутрішньою енергією і для його руйнування потрібні значні зовнішні сили. При цьому в системі кристалів одночасно з подрібненням посилюється тертя, яке зменшує прикладене зовнішнє навантаження до величин, здатних викликати тільки еластичну або незначну пластичну деформацію. Тому ефективність подрібнення, особливо в кристалічних речовинах з високою температурою плавлення, швидко падає. Для збільшення пластичної деформації в подрібнюваний порошок вводять незначну кількість рідкої фази. Збільшення вільної енергії кристалів при подрібненні може служити причиною механохімічної деструкції речовин і зменшення стабільності препаратів при зберіганні.

В промисловості в більшості випадків потрібні високі ступені подрібнення. Часто розміри шматків вихідного матеріалу досягають 150 мм, тоді як в технологічних процесах іноді використовується матеріал, розміри частинок якого складають частку мікрона. Такі ступені подрібнення досягаються при подрібненні в декілька стадій, оскільки за один прийом (на одній машині) не вдається одержати продукт заданого кінцевого розміру. Тому в технології лікарських засобів розрізняють **попереднє і остаточне** подрібнення.

Оптимальні умови роботи кожної з подрібнювальних машин залежно від її пристрою забезпечуються при певному ступені подрібнення, який коливається від $i = 3 \dots 6$ для машин крупного подрібнення до $i = 100$ і більш для машин дрібного і тонкого помелу.

4.1.1. ОСОБЛИВОСТІ ПОДРІБНЕННЯ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

Подрібненню можуть піддаватися тверді речовини мінерального і органічного походження. Залежно від структури всі тверді тіла ділять на дві групи: **аморфні і кристалічні**. З технологічної точки зору до цих двох категорій слід додати третю - **матеріали з клітинною структурою** (рослинна і тваринна сировина). Різні структури лікарської сировини обумовлюють деякі особливості їх подрібнення.

Абсолютна більшість ЛР являють собою **кристалічні речовини**, що характеризуються анізотропією фізичних властивостей (теплопровідність, електропровідність, механічна міцність), неоднакових по різних напрямках усередині цього тіла. Тому незалежно від напрямку механічної дії кристали руйнуються по якнайменше міцних місцях - площинам спаяності. Міцність кристалічних тіл визначається структурою кристалічних ґрат, характером сил взаємодії, типом зв'язку і властивостями частинок, розташованих в кутках кристалічних ґрат.

Іонні кристали (натрію хлорид, кислота борна та ін.) складаються з іонів, сили взаємодії між якими достатньо великі, тому іонні кристалічні тіла мають високу міцність.

Молекулярні кристали складаються з дипольних (полярних) або електронейтральних молекул. У полярних кристалічних речовин (органічні кислоти тощо) спостерігається в основному орієнтаційна міжмолекулярна взаємодія за рахунок правильної орієнтації молекул. Більшість органічних речовин складається з електронейтральних молекул, які слабо взаємодіють одна з одною за рахунок дисперсійних ван-дер-ваальсових сил, енергія яких невелика. Отже, такі речовини подрібнюються порівняно легко.

У фармацевтичній практиці іноді зустрічаються з подрібненням **аморфних тіл** (камеді, смоли, тверді жири). Аморфні речовини не мають певної структури: атоми і молекули, з яких вони побудовані, розташовані хаотично. В цій структурі вдається розрізнити так званий «ближній порядок», коли найближчі частинки розташовуються правильно, потім порядок їх порушується. У зв'язку з цим, для аморфних тіл характерна ізотропія фізичних властивостей (механічна міцність та ін.), однакових по всіх напрямках. В цьому відношенні вони подібні рідинам і газам, тому іноді аморфні тіла називають переохолодженими рідинами.

Оскільки механічна міцність аморфних тіл однакова, при подрібненні вони руйнуються по всіляких напрямках, утворюючи склоподібний злам неправильної форми. Сили взаємодії між частинками, як правило, невеликі (переважають ван-дер-ваальсові сили), а міцність аморфних тіл залежить від температури, при підвищенні якої вони стають більш пружними і пластичними, а при пониженні - крихкими. Тому для перетворення аморфних тіл в порошок їх треба заздалегідь заморожувати, а потім подрібнювати.

Подрібнення **матеріалу з клітинною структурою** (лікарська рослинна або тваринна сировина) має також свої особливості. Міцність висушеного рослинного матеріалу залежить від гістологічної структури (корені, кора, стебла, пластини листа і т.д.) і вологості. Вологий рослинний матеріал володіє властивостями пружності, мнеться і подрібнюється важко; пересушений - стає крихким, утворюючи багато пилу. У зв'язку з цим необхідно надавати подрібненню матеріал, що має оптимальний вологовміст, який складає 5-6%. Пересушений рослинний матеріал зволожують водою, ретельно перемішують, подрібнюють і потім негайно висушують до визначених параметрів. Важливим правилом при подрібненні ЛРС є повне подрібнення необхідної наважки. Ця вимога пояснюється різною механічною міцністю тканин навіть одного і того ж органу рослини, а також різним вмістом БАР в них.

Таким чином, вибір виду механічної дії (способу подрібнення) залежить від початкових розмірів, міцності, структури вихідного матеріалу і кінцевої (заданої) величини частинок порошку.

4.1.2. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ПОДРІБНЕННЯ ТВЕРДИХ ТІЛ

За сучасними уявленнями, подрібнення твердих тіл ґрунтується на тому, що під дією механічних зусиль в

подрібнюваному матеріалі виникають внутрішні напруги і при досягненні межі міцності матеріал руйнується. При припиненні зовнішньої дії тріщини за рахунок міжмолекулярних сил можуть зтулятися, при цьому тіло піддається лише пружній деформації.

Залежно від характеру прикладеної сили і деформуючих зусиль розрізняють **об'ємне і поверхневе** подрібнення, які пояснюють теорії подрібнення, що будуть наведені далі.

При **об'ємному** подрібненні прикладені сили перпендикулярні до поверхні подрібнюваного тіла, при цьому воно випробовує деформації стиснення, розтягування, вигину, кручення та ін., а процес подрібнення протікає через ряд послідовних стадій. Під впливом прикладеної сили тіло піддається пружній деформації, яка досягає межі пружності і переходить в пластичну. Коли межа міцності тіла перевершена, а напруга в матеріалі перевищує внутрішні сили зчеплення частинок, настає стадія його руйнування.

При **поверхневому** дробленні в основному використовується деформація зсуву. В цьому випадку на тіло діє дві сили: одна перпендикулярно, а інша паралельно його поверхні, при цьому руйнування проходить через ті ж стадії, що і при об'ємному подрібненні. У стадії руйнування з поверхні тіла зриваються тонкі пластинки, і подрібнений продукт має вид дрібного порошку.

Оскільки види деформації, міцність і структура подрібнюваних тіл різні, велике значення має правильний вибір способів подрібнення. В даний час подрібнення матеріалів здійснюється за допомогою наступних способів або принципів здрібнення:

Роздавлення - механічна сила прикладається зверху прогресивно; поверхні робочих елементів подрібнювала зазвичай плоскі. Подрібнюване тіло деформується в усьому об'ємі, коли внутрішнє напруження в ньому перевищить межу міцності, тіло руйнується. Одержують частинки різних розмірів і форми.

Розколювання - сила прикладається зверху і знизу раптово або прогресивно, за допомогою клиноподібних робочих елементів подрібнювала. Тіло розпадається на частини тільки в місцях концентрації найбільших навантажень, одержані частинки можуть мати більш-менш однорідні розміри, але не форму.

Розламування - тіло руйнується під впливом згинаючих зусиль, що діють назустріч одна одній, з прикладанням однієї верхньої сили між двома нижніми. Розміри і форма частинок приблизно такі ж, як і при розколюванні.

Різання - відбувається, коли механічна сила прикладається зверху, зазвичай ривком, а робочі елементи подрібнювала - гострі, ріжучі (ножі). Дозволяє поділити тіло на частинки подібних розмірів і форми.

Розпилювання - сила прикладається прогресивно збоку, робочі елементи мають гостру зубчасту поверхню. Як і при різанні, можна одержати частинки потрібних розмірів і форми.

Розтирання (стирання) - сила прикладається зверху і з боку прогресивно, поверхні робочих елементів подрібнювала сферичні або плоскі. Тіло подрібнюється під дією одночасно стискуючих, розтягуючих і ріжучих сил.

При різанні, розпилюванні і стиранні також може застосовуватися зворотньо-поступовий напрям дії.

При **ударі** тіло руйнується на частини під впливом сил, що діють раптово (динамічно). Удар може бути **жорсткий** чи **вільний**. У першому випадку ефект подрібнення залежить від кінетичної енергії тіла, по якому б'ють, а в другому (при вільному ударі) - в основному визначається швидкістю зіткнень тіла, що руйнується та його частин з робочими елементами подрібнювала.

Залежно від фізико-механічних властивостей, розмірів частинок подрібнюваного матеріалу і необхідного ступеня подрібнення одержуваного порошку вибирають той або інший вид дії. Так, дроблення твердих і крихких матеріалів проводять роздавленням, розколюванням і ударом, твердих і в'язких - роздавленням і стиранням. Роздавлення застосовують при крупному і середньому подрібненні, стирання - при тонкому. Різання і розпилювання найчастіше використовують для подрібнення рослинного або тваринного матеріалу.

На практиці не завжди вдається здійснити окремо кожний спосіб подрібнення, тому продукт виходить неоднорідним. В більшості випадків різні види подрібнення на матеріал використовують комбіновано. При цьому зазвичай основне значення має один з них, що обумовлене конструкцією машини, яку застосовують для подрібнення. Найбільш часто подрібнення матеріалу проводиться шляхом комбінації декількох видів механічних дій з урахуванням фізико-хімічних властивостей речовин. Наприклад, роздавлення і удар характерні для кристалічних солей, які відрізняються значною твердістю. Для в'язких та волокнистих матеріалів ефективним буде стирання і різання, для довговолокнистих і дуже твердих - розпилювання, для матеріалів середньої твердості, аморфних тіл в шматках і крихких - розколювання, удар і розтирання. В таблиці наведено співвідношення способу подрібнення від фізичного стану і властивостей оброблюваного матеріалу:

урахуванням фізико-хімічних властивостей речовин. Наприклад, роздавлення і удар характерні для кристалічних солей, які відрізняються значною твердістю. Для в'язких та волокнистих матеріалів ефективним буде стирання і різання, для довговолокнистих і дуже твердих - розпилювання, для матеріалів середньої твердості, аморфних тіл в шматках і крихких - розколювання, удар і розтирання. В таблиці наведено співвідношення способу подрібнення від фізичного стану і властивостей оброблюваного матеріалу:

Властивості матеріалу	Спосіб подрібненій
Твердий та крихкий	Роздавлення, удар
Твердий та в'язкий	Роздавлення, розколювання
Крихкий, середньої твердості	Удар, розколювання і стирання
В'язкий, середньої твердості	Стирання; стирання і удар, розпилювання

При проведенні процесу здрібнювання керуються вимогами НД до ^(4,3) величини частинок подрібнюваного матеріалу, а при виборі машин — ступенем здрібнюваності і властивостями подрібнюваного матеріалу.

4.1.3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРІБНЮВАЧІВ

Подрібнювальні машини можуть бути класифіковані за різними ознаками:

- > **за призначенням** — машини попереднього і остаточного подрібнення;
- > **способом подрібнення матеріалу** — різальні машини (траворізки, коренерізки), роздавлювальні та розтиральні машини (валки, бігуни, жорна, ексцельсіор), ударно-відцентрові млини (молоткові, хрестобійні, дезінтегратор, дисмембратор), ударно-розтиральні млини (кульові й стрижневі), машини надтонкого подрібнення (вібромлини, колоїдні і струменеві млини);
- > **ступенем здрібненості матеріалу** (дробарки великого, середнього і дрібного дроблення, млини тонкого і колоїдного подрібнення);
- > **характером робочого інструменту** (машини дискові, кульові, ножові, молоткові, роторні тощо).

Найпростіші за своєю конструкцією — це **кульові млини**, що мають форму барабану, в який завантажують матеріал і подрібнюючий інструмент - кулі. При обертанні барабана подрібнювальний матеріал і кулі під дією відцентрової сили і сили тертя піднімаються на певну висоту та падають вниз. В результаті ударів і стираючої дії куль матеріал подрібнюється. При обертанні барабана поведінка куль буде різною залежно від числа обертів.

При повільному обертанні кулі піднімаються на недостатню висоту і звідти сповзають по стінці барабана вниз і подрібнювання не відбувається. При дуже швидкому обертанні кулі будуть настільки сильно притискатися відцентровою силою до внутрішньої стінки барабана, що не зможуть відірватися від неї і обертатимуться разом з барабаном. Подрібнювання при цьому відбуватися теж не буде, а гранична швидкість обертання, при якій припиняється падіння куль, називається **критичною** (n_{crit} , об/хв) і визначається формулою:

Оптимальна (робоча) кількість обертів (n , об/хв) залежить від діаметру барабана (D , м), при якій здійснюється якісне подрібнювання, складає 70-75% від критичної і знаходиться у межах:

32 + 37

Продуктивність млина залежить від кількості куль і сили їх ударів, тому в барабани завантажують оптимальну кількість однакових за розміром куль. Розмір куль визначається фізичними властивостями подрібнюваного матеріалу.

Кулькові млини можна застосовувати для одночасного подрібнення і змішування порошкоподібних сумішей, що є їх перевагою.

Для середнього і дрібного подрібнення фармацевтичної сировини використовують **вальцьові млини**, які складаються зі спарених рівнобіжних гладких, рифлених або зубчатих вальців, що, обертаючись назустріч один одному, подрібнюють матеріал роздавлюванням і стиранням. Вальці з **гладкою поверхнею** використовуються для одержання тільки дрібного розмелювання, вальці з **рифленою поверхнею** - для середнього подрібнення, а **зубчаті** - для подрібнення плодів, ягід і насіння. Зазвичай вальці мають однакове число обертів, але є конструкції, в яких валкам надають різні кутові швидкості. Слід пам'ятати, що діаметр гладких валків має бути приблизно в 20 разів більший за діаметр максимального шматка подрібнюваного матеріалу. Зубчаті валки забезпечують захоплення крупніших частин розміром V^* - % діаметра валка.

Продуктивність млина залежить від кількості куль і сили їх ударів, тому в барабани завантажують оптимальну кількість однакових за розміром куль. Розмір куль визначається фізичними властивостями подрібнюваного матеріалу.

Кулькові млини можна застосовувати для одночасного подрібнення і змішування порошкоподібних сумішей, що є їх перевагою.

Для середнього і дрібного подрібнення фармацевтичної сировини використовують **вальцьові млини**, які складаються зі спарених рівнобіжних гладких, рифлених або зубчатих вальців, що, обертаючись назустріч один одному, подрібнюють матеріал роздавлюванням і стиранням. Вальці з **гладкою поверхнею** використовуються для одержання тільки дрібного розмелювання, вальці з **рифленою поверхнею** - для середнього подрібнення, а **зубчаті** - для подрібнення плодів, ягід і насіння. Зазвичай вальці мають однакове число обертів, але є конструкції, в яких валкам надають різні кутові швидкості. Слід пам'ятати, що діаметр гладких валків має бути приблизно в 20 разів більший за діаметр максимального шматка подрібнюваного матеріалу. Зубчаті валки забезпечують захоплення крупніших частин розміром V^* - % діаметра валка.

4.1.4. ТЕОРІЯ ПОДРІБНЕННЯ РЕЧОВИН

У зв'язку з тим, що подрібнення пов'язано з витратою значної кількості енергії, то питання з економічності процесу дуже важливе. Визначення витрат енергії є однією з проблем теоретичних основ подрібнення. Процеси подрібнення пов'язані зі значною витратою енергії на:

- ^ утворення нових поверхонь;
- ^ подолання сил зчеплення між частинками (подолання внутрішнього тертя часток при їх деформації під час руйнування);
- ^ подолання зовнішнього тертя між подрібнюваним матеріалом і робочими частинами апаратури.

Для пояснення фізичних основ подрібнення було запропоновано дві теорії: **поверхнева і об'ємна**.

Згідно **поверхневої теорії**, запропонованої в 1867 р. П. Риттингером, робота, що витрачається на подрібнення, пропорційна величині поверхні частинок, що утворилася при дробленні. Робота, що витрачається на подрібнення (при однаковому розмірі частинок початкового матеріалу і різному ступеню дроблення), прямо пропорційна ступеню подрібнення матеріалу.

Робота утворення нової поверхні при подрібненні пропорційна її зміні:

$$A_n = \kappa'AP \quad (4.5)$$

де A_n - робота утворення нової поверхні при подрібненні, Дж;

κ - коефіцієнт пропорційності, рівний роботі, витраченій на утворення одиниці нової поверхні твердого тіла, що утворюється при подрібненні; він залежить від властивостей подрібнюваного матеріалу і визначається дослідним шляхом, Дж/м²;

AP - зміна величини поверхні, м².

Як відомо, подрібнюваний матеріал має певну міцність, під якою розуміють здатність твердого тіла чинити опір руйнуванню під дією зовнішніх сил. Таке тіло при подрібненні зазнає деформації, яка може бути **пружною** і **пластичною**. Результатом пластичної або незворотної деформації є порушення міцності тіла, що супроводжується зміною його форми. За теорією Риттингера, при подрібненні твердих тіл на першому місці стоять такі деформації, при яких матеріал руйнується по площинах розколу. Тому і робота, яка витрачається на подрібнення, використовується в основному на утворення тріщин розколу. В своїх розрахунках Риттингер не враховував витрату енергії на пружні деформації тіл. Наступною умовністю в гіпотезі було допущення про кубічну форму частинок до і після здрибнення, тому при розрахунку роботи у формулу Риттингера вводять спеціальний коефіцієнт, враховуючий неправильність форми частинок.

Теорія Риттингера застосовується для наближеного визначення повної роботи при дрібному і тонкому подрібненні, яка витрачається на утворення нової поверхні.

Згідно **об'ємної теорії**, запропонованої в 1874 році проф. В. Кирпичовим і пізніше, у 1885 р., Ф. Кіком, витрата енергії на дроблення пропорційна об'єму тіла. При однорідних твердих тілах зусилля дроблення пропорційні квадратам їх схожих лінійних розмірів або поверхням тіл, а витрачена робота - об'ємам або масам цих тел. Згідно з працями Кирпичова, робота (A) може бути виражена наступним рівнянням:

де d - величина напруг руйнування; V - об'єм подрібнюваного тіла; E - модуль пружності подрібнюваного тіла.

При цьому повна робота подрібнення визначається приблизно лише для середнього і грубого подрібнення, оскільки враховується тільки робота деформації об'єму. Робота пружної деформації об'єму руйнованого шматка пропорційна зміні деформованому об'єму:

$$A_0 = \kappa m \cdot AV$$

$\kappa e A_v$ - робота пружної деформації руйнованого шматка, Дж;

κ - коефіцієнт пропорційності, рівний роботі деформації одиниці об'єму твердого тіла, Дж/м³;

AV -зміна об'єму твердого тіла, м³.

Обидві теорії не відбивають повною мірою усіх явищ, що відбуваються при дробленні. Дослідженнями, проведеними проф. В. А. Бауманом із співробітниками, встановлено, що об'ємна теорія добре узгоджується з дослідними даними, що отримуються при крупному і середньому дробленні, яке здійснюється головним чином роздавлюванням і ударом. Поверхнева теорія більше відповідає дрібному і тонкому подрібненню, яке здійснюється стиранням, рідше розколюванням матеріалу. Тому жодна із запропонованих теорій не застосовується до всіх видів і методів подрібнення.

Проте визнання отримала **єдина теорія подрібнення**, запропонована академіком П. О. Ребіндером, який вважав, що істина знаходиться посередині між припущеннями Риттингера, Кирпичова і Кіка.

Подрібнення здійснюється під дією зовнішніх сил, що долають сили взаємного зчеплення частинок матеріалу. При дробленні шматки твердого матеріалу спочатку піддаються об'ємній деформації, а потім руйнуються по ослаблених дефектами (макро- і мікротріщинами) перерізах з утворенням нових поверхонь. Шматки продукту дроблення ослаблені тріщинами значно менше за початкових, тому зі збільшенням ступеня подрібнення зростає витрата енергії на подрібнення.

Відповідно до теорії Ребіндера корисна робота, яка застосовується для подрібнення, витрачається на об'ємну деформацію руйнованих шматків і на утворення нових поверхонь. Повна робота (A) зовнішніх сил при дробленні може бути виражена рівнянням Ребіндера:

$$A = A_v + A_{\Pi} = \kappa' T' AV + \kappa AP \quad (4.8)$$

Це рівняння є особливим вираженням закону збереження енергії, згідно з яким процес подрібнення характеризується переходом одного з видів енергії твердого тіла в інший. До руйнування тіло має потенційну енергію, тобто знаходиться під дією зовнішніх сил в стані пружної деформації. В результаті руйнування потенційна енергія переходить в кінетичну, причому енергія деформації перетворюється на тепло і розсіюється в довкілля.

При грубому дробленні величина поверхні, що утворюється, внаслідок великих розмірів початкового матеріалу, порівняно невелика. Тому в рівнянні перший член (κAV) значно перевищує другий (κAP) і витрата енергії на дроблення приблизно пропорційний об'єму твердого тіла.

При тонкому подрібненні поверхня, що утворюється, дуже велика; тому перший член рівняння у багато разів більше за другий. У зв'язку з цим витрата енергії на подрібнення приблизно пропорційна утвореній поверхні.

Єдина теорія, запропонована П. О. Ребіндером, добре узгоджується з отриманими експериментальними даними. Об'ємна і поверхнева теорії витікають з неї і можуть розглядатися як окремі випадки.

Таким чином, використовуючи теорію подрібнення, можна намітити правильну організацію процесів подрібнення і в першому наближенні визначити витрати енергії на ці процеси. Витрата енергії при подрібненні зростає зі зменшенням розміру часток. У зв'язку з цим, щоб уникнути невиробничих витрат у край важливо, щоб при організації процесу був заздалегідь відомий очікуваний розмір часток після дроблення. З метою зменшення витрати енергії у ряді випадків доцільно періодично видаляти досить подрібнені частки із зони розмелювання.

Лекція №7. Теоретичні основи подрібнення, просіювання і змішування лікарської сировини.

Характеристика процесу просіювання. Чинники, що впливають на процес просіювання. Характеристика процесу змішування. Чинники, що впливають на процес змішування.

4.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСУ ПРОСІЮВАННЯ

Подрібнені матеріали завжди неоднорідні за розміром частинок. З цієї причини доводиться відділяти більші або дрібніші частинки від основної маси. Цей процес носить назву **просіювання, грохочення** або **ситової класифікації** і здійснюється за допомогою сит. В результаті просіювання початковий матеріал розділяється на 2 фракції: **просів** (матеріал, що пройшов крізь сітку) і **відсів** (затриманий на ситі). При розділенні порошоків або гранулатів на фракції (ситова класифікація) використовують набір сит з послідовно зменшуваним розміром отворів. Повітряна сепарація частинок у фармацевтичній практиці застосовується дуже рідко.

Згідно ДФУ здрібненість сипких матеріалів визначають шляхом ситового аналізу через сита з певними номерами і виражають наступними термінами ДФУ, 1.0, п. 2.1.4, п. 2.9.12]:

Назва порошоків	Вимоги
Грубий	Не менше 95% маси порошку повинно проходити через сито номером 1400 і не більше 40% маси - крізь сито номером 355.
Середньо-дрібний	Не менше 95% маси порошку повинно проходити через сито номером 355 і не більше 40% маси - крізь сито номером 180.
Дрібний	Не менше 95% маси порошку повинно проходити через сито номером 180 і не більше 40% маси - крізь сито номером 125.
Дуже дрібний (найдрібніший)	Не менше 95% маси порошку повинно проходити через сито номером 125 і не більше 40% маси - крізь сито номером 90.

Примітка. **Номер сита відповідає номінальному розміру отворів, мкм**

Основною частиною машин, що просіюють, є ситові полотна, які підрозділяють на: **плетені, штамповані, колосникові**. Форма отворів сит може бути квадратна, кругла, прямокутна та ін., що залежить від способу отримання і матеріалу, з якого вони виготовляються.

Кожне ситове полотно характеризується номером і «живим» перерізом отвору в мм. **Живий переріз** - це процентне відношення площі усіх отворів ситового полотна до загальної площі. Чим більше живий переріз сита, тим вище

його продуктивність. **Продуктивністю сита** називається кількість просіву, отриманого з площі в 1 м² його поверхні в одиницю часу (кг/год.; т/год.).

Плетені сита отримують переплетенням тонких ниток або дротів. Використовують натуральний шовк, синтетичні матеріали (капрон, лавсан), спеціальні сорти нержавіючої сталі, латунь (сплав міді і цинку), фосфористу бронзу тощо. Тканини плетених сіток виробляються з дотриманням певного співвідношення між шириною отворів і діаметром ниток відповідно до так званої «формули сит»: приблизно ширина отворів сітки - 6/п; товщина ниток - 4/п, де п - число ниток, що доводяться на 1 см (по довжині) ситового полотна.

Відношення постійних чисел 6 і 4 до кількості ниток дає можливість визначити ширину отворів і товщину ниток. Згідно з цією формулою ширина отворів сітки має бути в 1,5 рази більше товщини нитки (6:4). Плетені сита відносно дешеві, але мало міцні. Їх сітки легко витягуються, нитки розсуваються, міняється розмір отворів. Для підвищення міцності шовкові плетені сита в деяких випадках підкріплюють металеву опору. Металеві дротяні сітки пресують в місцях перехрещення ниток або їх виробляють з фасонних гнутих дротів, завдяки чому місця переплетіння змінюються і закріплюються. Живий переріз плетених сит складає близько 70%.

Штамповані (пробивні) сита є металевими пластинками завтовшки 2-12 мм з частими круглими, овальними, квадратними або багатокутними отворами. Штамповані сита відрізняються великою міцністю, оскільки виготовляються з легованої сталі, латуні, алюмінію. Такі сита широко застосовуються в промисловості, проте вони мають досить великі отвори - не менше 0,3 мм. При цьому для підвищення продуктивності сумарна поверхня, що припадає на отвори, повинна бути по можливості максимальною. Живий переріз штампованих сит - близько 50%.

Колосникові сита є поєднанням металевих (чавунних, сталевих) фасонних пластин. Незважаючи на надзвичайну

міцність, сита застосовуються у край рідко, оскільки відрізняються малою продуктивністю.

У промислових умовах для розділення частинок порошку за розмірами використовують механічні конструкції сит: **обертальні, коливальні, вібраційні.**

Обертальні сита являють собою барабан циліндричної, конічної або багатогранної форми, стінки якого виготовлені з сітки або перфорованих металевих листів. Циліндричне барабанне сито обертається на валу і встановлене похило до горизонталі (під кутом 4-7°). Щоб усунути розпил матеріалу, барабан укладають в кожух. Ситова поверхня барабана складається з секцій. Кожна секція - плоске знімне сито з розмірами отворів, що збільшуються по ходу матеріалу. Перевагою сит, що обертаються, є можливість диференціювати матеріал на декілька фракцій з різними розмірами частинок. Незважаючи на простоту конструкції і обслуговування, сита, що обертаються, застосовуються відносно рідко у зв'язку з невеликою продуктивністю на одиницю поверхні сита, а отвори сітки легко забиваються, оскільки матеріал не струшується.

Колівальні сита застосовуються для просіювання рослинного матеріалу. Являють собою плоский короб на пружинячих опорах, що коливається, який встановлений похило під кутом 7-14° до горизонталі, з числом коливань 60-400 кол./хв. і амплітудою 5-225 мм. Колівальний рух створюється колінчастим валом, шатуново-кривошипним або ексцентриковими механізмами. Продуктивність невелика, а отвори сітки легко забиваються, оскільки рух матеріалу плавний в горизонтальній площині.

Вібраційні сита аналогічні колівальним, але мають велику частоту коливань (1800 кол./хв. і вище) і малі амплітуди (0,3-5 мм). Ці сита широко застосовуються у фармацевтичній промисловості. Їх велика продуктивність пояснюється тим, що при високій частоті коливань отвори сита не забиваються матеріалом, завдяки безперервному підкиданню матеріалу на сітці.

За конструкцією вібраційного пристрою розрізняють 3 види вібраційних сит: електромагнітні, гираційні, інерційні.

Електромагнітне сито особливо ефективно при просіюванні дрібних порошоків, оскільки віброуючі рухи попереджають забивання отворів ситової тканини. Зворотно-поступальна хода здійснюється за рахунок періодичного намагнічення і розмагнічування якоря, прикріпленого до сита. При пропусканні струму електромагніт притягує якор, а разом з ним сито. Але цей рух управо спричиняє за собою розмикання контактів. Зворотний рух (вліво) сито здійснює за допомогою пружин.

Гираційне сито є коробом, укріпленим на пружинячих опорах. У гираційних ситах використовується принцип кругової вібрації: ексцентриковий вал надає коробу колівальний рух по колу з амплітудою гоюдання, рівною ексцентриситету валу. Працює від швидкохідних ексцентриків, які жорстко з'єднуються з поверхнею сітки або монтується в стінках короба.

Інерційне сито. Кругові рухи створюються за допомогою дебалансованого валу, пропущеного через корпус сита. Оскільки дебалансування валу створює інерційні коливання його, такі сита називають інерційними. Короб сита встановлений на пружинах. На стійках і підшипниках обертається вал з двома шківми, що несуть неурівноважені вантажі (дебаланси). При обертанні шківів виникають відцентрові сили інерції, що викликають вібрацію валу і відповідно сита

При просіюванні необхідно дотримуватися техніки безпеки у зв'язку з отруйністю пилу деяких ЛР. З цієї метою сита поміщають в герметичний корпус або в ізольовані kabіни, які сполучені з тягою. Для додаткового індивідуального захисту очей і дихальних шляхів користуються респіраторами і окулярами.

4.2.1. ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПРОЦЕС ПРОСІЮВАННЯ

Продуктивність сит і якість просіювання матеріалу залежать від декількох чинників: форми і розміру отворів сітки, товщини шару матеріалу на ситі, вологості матеріалу, швидкості руху матеріалу на ситі, характеру руху і довжини шляху матеріалу. Крім того, має значення спосіб подачі матеріалу, кратність просіювання та ін. Кількісний облік всіх чинників трудомісткий, тому продуктивність визначається емпірично, але облік всіх чинників необхідний для раціональної роботи сита. Розглянемо їх більш детально.

Форму і розмір отворів сита треба підбирати у відповідності до форми частинок матеріалу. При цьому слід враховувати, що ситові полотна можуть прогинатися, внаслідок чого отвори змінюють свою конфігурацію і стають меншими або більшими за номінальні.

Товстий шар матеріалу на ситі погіршує продуктивність, оскільки при цьому утрудняється контакт матеріалу з сіткою, збільшується ковзання дрібних частинок по поверхні матеріалу, внаслідок чого просіювання відбувається не повністю. Подання матеріалу на сито малими порціями або встановлення сита під деяким кутом до горизонталі сприяє розсіпанню матеріалу тонким шаром і створенню кращих умов просіювання.

Вологість матеріалу теж значно впливає на продуктивність сита. Сирий матеріал злипається і забиває отвори сітки, сухий матеріал просівається краще, проте просіювання ускладнюється трибоелектричними явищами, що виникають в результаті тертя матеріалу об сітку. В цьому випадку, коли частинка матеріалу, що просівається, і сітка заряджаються різнойменними зарядами, матеріал забиває отвори сітки. При однойменному заряді матеріал прагне розлетітися у всі сторони. Для боротьби з трибоелектричністю металеві сита заземляють. Зняття заряду з шовкових сит більш складне. На виробництві при забиванні сіток застосовують щітки для протирання матеріалу.

Швидкість руху матеріалу по поверхні сита істотно впливають на продуктивність сита. Проте при дуже великих швидкостях утрудняється контакт дрібних частинок з ситом і вони можуть потрапити у відсів. Малі швидкості уповільнюють роботу просівання.

Характер руху матеріалу. При спокійному вільному ковзанні матеріалу по поверхні сітки дрібні частинки можуть залишатися у верхніх шарах, які не приходять в зіткнення з отворами сита, і йдуть у відсів. Вигідніше струшувати матеріал на ситі, що і враховується в деяких конструкціях сит.

Чим довше **шлях матеріалу** по ситовій поверхні, тим більш ефективне просівання. Більш довгий шлях дозволяє вести просівання з невеликою швидкістю, при невеликій товщині матеріалу. Якщо шлях руху матеріалу на ситі невеликий, доцільний інтенсивний рух матеріалу (струшування).

4.3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСУ ЗМІШУВАННЯ

ЗМІШУВАННЯМ називається процес, при якому декілька порошкоподібних компонентів рівномірно розподіляються в змішаному об'ємі, утворюючи однорідну гомогенну суміш.

Отримання однорідної суміші дуже важливе для забезпечення вимог до точності дозування ЛР в кожній одиниці продукції. Змішування порошкоподібних продуктів, а також перемішування пастоподібних матеріалів застосовується в технології отримання більшості ЛФ і проводиться в спеціальних змішувачах.

Кожен з компонентів суміші характеризується певним об'ємом, що складається з суми об'ємів, що займає кожна частинка чи конгломерат, і вільного об'єму - пористості.

Термодинамічний процес змішування може бути визначений як робота по розподілу частинок одного з компонентів у більшому об'ємі, частина якого зайнята частинками іншого або інших компонентів. При цьому може змінитися форма частинок або статися взаємодія між ними. Навіть у ідеальному випадку, коли не відбувається зміна форми і розподіл по розмірах окремих компонентів, змінюється структура вільного об'єму - пористість суміші.

Однорідність та час змішування визначається експериментальним шляхом та залежать від властивостей матеріалу, умов змішування і співвідношення інгредієнтів.

Змішування сухих порошоків потрібне для рівномірного розподілу компонентів в масі, що є одним з основних показників якості багатьох препаратів. Змішування може бути двох типів:

а) структурне змішування, при якому будь-яка складова частина сумішей абсолютно гомогенна по відношенню до іншої складової частини; це змішування досягається в гомогенних розчинах або сплавах;

б) змішування так званого «фармацевтичного порядку», метою якого є досягнення максимальної однорідності складу будь-якої з проб, узятую з певної сукупності (серії, завантаження і т. д.). Достатніми є вимоги до однорідності вмісту, що викладені в міжнародних і національних фармакопеях.

Очевидно, що досягнення однорідності відбувається при змішуванні речовин з як можна меншою відмінністю розмірів часток, що досягається шляхом подрібнення. Проте при цьому збільшується питома поверхня, що, у свою чергу, сприяє збільшенню електростатичних сил, нестійкості системи і її прагнення до агломерації. Наявність же агломератів веде до збільшення неоднорідності зразка. Усі ці взаємозалежні проблеми змішування мають бути враховані в конструкціях устаткування при виборі технологічних умов виробництва

Численні спроби встановити закономірності процесу змішування зіткнулися зі значними труднощами, обумовленими складною природою взаємодіючих чинників, тому вибір устаткування здійснюється, в основному, експериментальним шляхом.

До існуючих чинників ефективності змішування відносяться технологічні властивості використовуваних інгредієнтів, зокрема ті, що формують вільний об'єм порошку (форма і розмір кристалів, сипучість, кут природного укосу, насипна щільність та ін.). Про ці властивості буде викладено в окремому розділі далі.

Залежно від фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей речовин, які змішують, їх кількісного співвідношення та деяких інших чинників процес змішування може незначно видозмінюватися. Тому існують деякі загальні правила.

Найбільш простим і легким способом змішування є такий, при якому інгредієнти входять до складу суміші приблизно в рівних кількостях, з частинками однакових розмірів, близькими за щільністю. Усі компоненти засипають у змішувач і перемішують до одержання однорідної суміші. Якщо при зазначених рівних умовах питома маса порошоків, що змішуються, різна, тоді тривалість перемішування збільшується.

Якщо до суміші входить компонент у невеликій кількості, то для підвищення рівномірності розподілу необхідне додаткове подрібнювання його частинок. При цьому, чим менша його концентрація в суміші, тим дрібніші мають бути частинки цього інгредієнта. При значній різниці в розмірах частинок окремих компонентів доцільно зменшити великі частинки до розмірів найменших для одержання рівномірної суміші.

Якщо до великої кількості речовин треба додати незначну кількість отруйного або сильнодіючого інгредієнта, то спочатку необхідно останню речовину ретельно змішати з одним з інгредієнтів або з індиферентною порошкоподібною речовиною і одержати так звану тритураційну суміш. Першою у змішувач завантажують речовину, що входить у суміш у найбільшій кількості, а потім до неї додають приготовлену суміш з отруйною або сильнодіючою речовиною, після чого ретельно перемішують.

При додаванні до порошкоподібної суміші розчину АФІ - спочатку до невеликої кількості порошку поступово

додають рідину, а потім змішують з рештою інгредієнтів і ретельно перемішують.

Слід зазначити, щоб уникнути втрат речовин в малих кількостях необхідно виконувати **основний принцип змішування**: до більшої кількості додають меншу. Час змішування простих і складних (багатокомпонентних) прописів в сухому стані становить 3-12 хв., а при зволоженому стані — від 10 до 30 хв. А якісною характеристикою процесу змішування є однорідність складу будь-якої з проб, взятої з різних зон змішувача.

4.3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІШУВАЧІВ

Апарати, в яких порошкоподібні матеріали змішуються між собою або з рідинами називають змішувачами. Змішувачі класифікують:

- > **за характером процесу змішування** (конвективний або дифузійний);
- > **за конструкцією** (барабанні змішувачі з корпусом, що обертається, і змішувачі з лопатями, що обертаються тощо);
- > **по способу дії на суміш** (гравітаційні, відцентрові);
- > **за періодичністю процесу** (періодичний або безперервний) та іншим ознакам.

Змішувачі з обертовим корпусом застосовують для перемішування сухих сипких продуктів. До них належать барабанні змішувачі різних типів (рис. 4.3): циліндричний горизонтальний, з діагональною віссю або похилий (типу «п'яна бочка»), двоконусний, U-подібний, кубічний, восьмигранний, змішувач для перемішування в біні, тривимірний змішувач і так далі.

У **барабанних циліндричних горизонтальних змішувачах** змішуваний матеріал переміщується по внутрішній поверхні барабана змішувача, піднімаючись на певну висоту, продукт пересипається зверху вниз у барабані. Для покращення змішування всередині камери змішувача встановлюють нерухомі відбійники - вертикальні прямокутні спіральні лопаті, що розташовані під кутом до напрямку обертання. Таким чином в апараті створюється інтенсивна циркуляція сипкого матеріалу, що сприяє його ретельному змішуванню. Суміш вивантажується через завантажувальний люк змішувача.

У **змішувачах типу «п'яна бочка»** при кожному оберті барабана, що знаходиться під нахилом, продукт двічі пересипається у вертикальній площині, змішуючись при цьому в осьовому напрямі, тим самим забезпечується якісне і обережне змішування. Змішувачі цього типу бувають із незнімним або знімним циліндричним вмістищем, яке закріплюється в утримувачі.

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

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

У **змішувачах з кубічною формою камери** легко забезпечити рівномірне змішування і швидке розвантаження в порівнянні зі змішувачами, які мають довгий циліндричний барабан. Змішування в обертових кубах, прискорюється за допомогою встановлення лопатей, що закріплені в напрямі, протилежному обертанню куба.

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

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

Тривимірні змішувачі являють собою циліндричну транспортну камеру, яка під'єднується до двох обертаючих пристроїв. Завдяки складній траєкторії переміщення матеріалів у посудині в тривимірному просторі досягається кращий результат змішування, набагато вищий, ніж в інших типах змішувачів. Перевагою тут є відсутність необхідності перетарювання порошоків.

Продуктивність змішувачів (С, кг/год) розраховують за формулою:

$$60 \frac{V \rho}{\tau} \Phi K (p, a) \gamma$$

де V - повний об'єм апарата, м³;

ρ - насипна щільність суміші, кг/м³;

Φ - коефіцієнт заповнення апарата;

τ - час перемішування, хв.;

Рк - насипна щільність окремого компонента, кг/м³;

Ок - масова частка окремого компонента.

Змішувач відцентрової дії складається з корпусу, усередині якого обертається на вертикальній осі відкритий порожнистий конус, який повернутий великою основою догори. Змішуваний матеріал переміщується у внутрішній поверхні конуса від низу до верху під дією відцентрових сил інерції, викидається з корпусу і утворює завислий шар, усередині якого відбувається інтенсивне змішування. При перемішуванні усередині конуса матеріал зустрічає на своєму шляху ножі, укріплені на рамі, що вільно обертається. На рамі також закріплені лопаті, що обертаються з меншою швидкістю, і сприяють додатковому перемішуванню. В змішувачі досягається якісне змішування сипких матеріалів при відносно незначній витраті енергії, обумовленій малою тривалістю змішування і високою продуктивністю.

Високою ефективністю і невеликою тривалістю змішування відрізняються апарати з **псевдозрідженням сипкого матеріалу і високошвидкісними змішувачі-гранулятори**, перевагою яких також є можливість проведення в одному апараті послідовно низки інших технологічних операцій. До того ж апарати з псевдозрідженням сипкого матеріалу відрізняються відсутністю обертових деталей, що забезпечує високу чистоту одержуваного продукту.

Змішування компонентів в псевдозрідненому шарі відбувається під дією очищеного повітря, що має певну швидкість і тиск. Коли тиск повітря (або інертного газу) більше опору матеріалу, тверді частинки набувають текучість. Тверді частинки приходять в інтенсивний рух в потоці газу, і весь шар нагадує киплячу рідину - псевдозріджений стан. Використовування таких змішувачів визначає жорсткі вимоги до форми, розміру і щільності змішуваних сипких матеріалів. При значних відмінностях цих параметрів неможливо одержати однорідну суміш порошків.

У конструкціях **високошвидкісних змішувачів** використовують принцип інтенсивної циркуляції матеріалів, що змішуються, у розпиленому стані.

4.3.2. ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПРОЦЕС ЗМІШУВАННЯ

Якість і швидкість змішування залежать від великого числа змінних чинників:

У фізико-хімічних і технологічних властивостей окремих змішуваних компонентів (розмір і форма частинок, характеристика поверхні, насипна щільність, вільний об'єм порошку, сипучість, вміст вологи, коефіцієнт тертя частинок та ін.);

^ характеристики порошкоподібного матеріалу (отруйність, токсичність, забарвленість, леткість і т.д.);

^ поверхневих сил (електростатичні, молекулярні, ван-дер-ваальсові);

^ характеристики змішувачів (конструкція і принцип дії змішувача, тип і розміщення завантажувальних і розвантажувальних пристроїв тощо);

^ умов процесу змішування (кількісне співвідношення компонентів, кількість отримуваної суміші, відношення об'ємі суміші і змішувача, час змішування, частота обертання корпусу змішування або перемішувачів);

^ принципів змішування (до більшої кількості порошку додають меншу, при додаванні до порошкоподібної суміші рідини тощо).

Процеси подрібнення, просіювання і змішування зустрічаються в технологічних процесах виготовлення практично усіх лікарських форм, а при виробництві лікарських порошків і зборів є основними операціями.

ІНФОРМАЦІЙНІ РЕСУРСИ ДО ТЕМИ

1. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. - 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. - Ч. 1. - С. 171-176,214-222.

2. Технологія лікарств промислового виробництва: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч. / В.І. Чуєшов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. - Винница: Нова Книга, 2014.-Ч. 1.-С. 162-166,207-215.

3. Електронний варіант підручника «Технологія ліків промислового виробництва». Глава 3,4. - Режим доступу: <http://promfannjch.ua/self-training/online-textbook>.

4. Державна фармакопея України. - 1-е вид. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», - Х.: РІРЕГ, 2001. - 556 с.; Доп. 1. - 2004. - 494 с.; Доп. 2. - 2008. - 620 с.; Доп. 3. - 2009. - 280 с.; Доп. 4. - 2011. - 540 с.

5. Тестові завдання для контролю знань випускників спеціальності «ТФП» - Х.: Видео НФаУ; Золоті сторінки, 2003,- 376 с.

6. Сидоров Ю.І., Чуєшов В.І., Новиков В.П. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості.— Вінниця: Нова Книга, 2009.— 816 с.

7. Обладнання технологічних процесів фармацевтичних та біотехнологічних виробництв: навч. посібник для студ. вищ. навч. заклад. / М.В. Стасевич, А.О. Милянч, І.О. Гузьова та ін.; за ред. В.П. Новікова. - Вінниця: Нова Книга, 2012. - 408с.

8. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних.— 2-ге вид., переробл. і допов.— К.: «МОРІОН», 2010.— 1632 с.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗАСВОЄНИХ ЗНАТЬ

1. Процес зменшення розміру частинок матеріалу під дією зовнішньої механічної сили, називається:

- а) змішування;
- б) просіювання;
- в) розтягнення;
- г) стиснення;
- д) подрібнення.

2. Виберіть способи подрібнення матеріалів:

- а) роздавлювання;
- б) вільний удар;
- в) розтягнення;

- г) стиснення;
- д) стирання.

3. Класифікуйте подрібнювальні машини за характером робочого інструменту:

- а) різальні, розтиральні;
- б) дробарки середнього і дрібного дроблення;
- в) ударно-відцентрові, молоткові;
- г) дискові, кульові, роторні;
- д) млини тонкого і колоїдного подрібнення.

4. Виберіть формулу розрахунку критичної швидкості обертання кульового млина при подрібненні матеріалу:

- а) $n_{кр} = 321/\sqrt{D}$;
- б) $n_{кр} = 42,31/\sqrt{D}$;
- в) $n_{кр} = 37/\sqrt{D}$;
- г) $n_{кр} = 42,3 \cdot L$;
- д) $n_{кр} = 32 - 37/\sqrt{D}$.

5. Процес розділення порошоків або гранулатів на фракції за розміром частинок, називається:

- а) змішування;
- б) просіювання;
- в) розтягнення;
- г) стиснення;
- д) подрібнення.

6. Виберіть механічні конструкції сит, що застосовуються у фармацевтичному виробництві:

- а) коливальні;
- б) обертальні;
- в) вібраційні;
- г) пробивні;
- д) плетені.

7. Виберіть правильну класифікацію порошоків за подрібненням, наведену в ДФУ:

- а) великий, середньо-великий, середній, дрібний, тонкий;
- б) грубий, середньо-дрібний, дрібний, дуже дрібний (найдрібніший);
- в) грубий, середньо-великий, середньо-дрібний, колоїдний;
- г) великий, середньо-великий, середньо-малий, малий, найдрібніший;
- д) грубий, середній, дрібний, тонкий, найменший, колоїдний.

8. Процес рівномірного розподілу порошкоподібних компонентів в загальному об'ємі з утворенням однорідної гомогенної суміші, називається:

- а) змішування;
- б) просіювання;
- в) розтягнення;
- г) стиснення;
- д) подрібнення.

9. Класифікуйте змішувачі за конструктивною ознакою:

- а) гравітаційні, дифузійні;
- б) конвективні, пневматичні;
- в) барабанні, лопатеві;
- г) відцентрові, роторні;
- д) дискові, кульові.

Лекція 8. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ СТВОРЕННЯ КОМПАКТНОГО ТІЛА

Способи ущільнення порошкоподібних матеріалів. Теорія пресування речовин. Обладнання для пресування

Показники твердих структурованих систем

Компактне формування (брикетування, компактування і пресування) сипких матеріалів (порошків і гранулатів) широко використовується у виробництві брикетів з лікарських рослин, екстрактів для лікувальних ванн і є визначальною операцією при одержанні таблеток і пресованих льодяників.

Компактне формування базується на використанні властивостей порошкоподібних ЛР ущільнюватися і зміцнюватися під тиском. При цьому слабкоструктурований матеріал перетворюється на зв'язанодисперсну систему з певною величиною пористості. Така система багато в чому близька за своїми властивостями до щільного компактного тіла без внутрішніх порожнин.

Отже, спресованість порошку — це здатність його частинок до когезії та адгезії під тиском, тобто здатність частинок речовини під дією сил різної природи і механічних зачеплень до взаємного притягання і зчеплення з утворенням міцного компактного тіла. Під тиском частинки порошку немов спаюються, злипаються, зчіплюються між собою, у результаті слабкоструктурована дисперсна система перетворюється на однорідне тверде тіло визначеної геометричної форми (брикет, пластину, плитку, таблетку, льодяник тощо).

5.1. СПОСОБИ УЩІЛЬНЕННЯ ПОРОШКОПОДІБНИХ МАТЕРІАЛІВ

Ущільнення порошоків при виробництві брикетів, плиток здійснюють двома способами: **брикетуванням і компактуванням**. Сутність процесів зводиться до агрегації частинок під високим тиском за рахунок прямого контакту поверхні сухих частинок. Високий тиск служить для збільшення площі контакту і, відповідно, для збільшення сил зчеплення між частинками.

Брикетування отримало своє поширення в 50-70-х роках минулого століття і технічно реалізовується на спеціальних пресах з великим розміром пресувального інструмента (25—50 мм) під високим тиском. Якість брикетування залежить від робочого тиску, фізико-хімічних і технологічних властивостей маси, що спресовують,

конструкції преса та інших чинників.

Однак брикетування має ряд недоліків: по-перше, складність подачі порошків з низькою плинністю і пов'язана з цим висока варіабельність заповнення матриць. Порошок у повністю або частково заповнених матрицях піддається різному зусиллю пресування, що призводить до утворення брикетів, а згодом при необхідності - і гранул (після подрібнення брикетів) з різною щільністю і міцністю. Таке нерівномірне заповнення матриць порошком при порівнянні серій призводить до різного фракційного складу грануляту з різними властивостями плинності і пресування. Крім того, брикетування порошків для подальшого отримання гранул вимагає введення до складу порошкової маси допоміжних речовин для покращення плинності

Компактне формування (брикетування, компактування і пресування) сипких матеріалів (порошків і гранулаті в) широко використовується у виробництві брикетів з лікарських рослин, екстрактів для лікувальних ванн і є визначальною операцією при одержанні таблеток і пресованих льодяників.

Компактне формування базується на використанні властивостей порошкоподібних ЛР ущільнюватися і зміцнюватися під тиском. При цьому слабкоструктурований матеріал перетворюється на зв'язанодисперсну систему з певною величиною пористості. Така система багато в чому близька за своїми властивостями до щільного компактного тіла без внутрішніх порожнин.

Отже, спресовуваність порошку — це здатність його частинок до когезії та адгезії під тиском, тобто здатність частинок речовини під дією сил різної природи і механічних зачеплень до взаємного притягання і зчеплення з утворенням міцного компактного тіла. Під тиском частинки порошку немов спаюються, злипаються, зчіплюються між собою, у результаті слабкоструктурована дисперсна система перетворюється на однорідне тверде тіло визначеної геометричної форми (брикет, пластину, плитку, таблетку, льодяник тощо).

5.1. СПОСОБИ УЩІЛЬНЕННЯ ПОРОШКОПОДІБНИХ МАТЕРІАЛІВ

Ущільнення порошків при виробництві брикетів, плиток здійснюють двома способами: **брикетуванням і компактуванням**. Сутність процесів зводиться до агрегації частинок під високим тиском за рахунок прямого контакту поверхні сухих частинок. Високий тиск служить для збільшення площі контакту і, відповідно, для збільшення сил зчеплення між частинками.

Брикетування отримало своє поширення в 50-70-х роках минулого століття і технічно реалізується на спеціальних пресах з великим розміром пресувального інструмента (25—50 мм) під високим тиском. Якість брикетування залежить від робочого тиску, фізико-хімічних і технологічних властивостей маси, що спресовують, конструкції преса та інших чинників.

Однак брикетування має ряд недоліків: по-перше, складність подачі порошків з низькою плинністю і пов'язана з цим висока варіабельність заповнення матриць. Порошок у повністю або частково заповнених матрицях піддається різному зусиллю пресування, що призводить до утворення брикетів, а згодом при необхідності - і гранул (після подрібнення брикетів) з різною щільністю і міцністю. Таке нерівномірне заповнення матриць порошком при порівнянні серій призводить до різного фракційного складу грануляту з різними властивостями плинності і пресування. Крім того, брикетування порошків для подальшого отримання гранул вимагає введення до складу порошкової маси допоміжних речовин для покращення плинності (лубрикантів), які знижують адгезію частинок і можуть зумовити труднощі з вивільненням АФІ.

Перелічені недоліки брикетування відсутні або нівелюються при використанні методу роликового **компактування**, що прийшов на зміну брикетуванню. Спосіб полягає в ущільненні суміші порошків під тиском в пласти під час її проходження між двома горизонтальними валками, що обертаються назустріч один одному, у валковому компакторі або рол- компакторі (рис. 5.1).

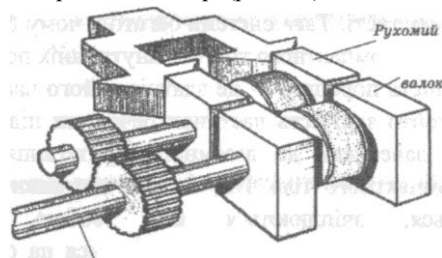


Рис.5.1. Принцип тиску на валки рол-компактора

При попаданні між роликами компактера оброблювана порошкоподібна маса проходить три умовні зони: **ущільнення, захоплення і стискання, виходу** У зоні ущільнення з порошкової маси витісняється повітря, яке знаходиться між частинками, внаслідок чого відбуваються перегруповання і щільніше компонування частинок в займаному просторі. За рахунок сили тертя ролики захоплюють частинки із зони ущільнення в зону захоплення, характеристикою якої є кут захоплення. Ця зона для кожного окремого порошку визначається його властивостями і типом використовуваних роликів. Після попадання в зону захоплення на порошкову масу починає істотно впливати зусилля стискання роликів, під якого

доводиться на ділянку з мінімальним проміжком між роликками. Під час проходження порошкової маси через цю зону з підвищенням тиску роликків частки матеріалу зазнають еластичну і пластичну деформацію, яка змінюється фрагментацією. В ході деформації і фрагментації збільшується поверхнева площа зіткнення частинок між собою і відбувається утворення зв'язків між частинками, пояснення яких представлено в розділі 5.2. Пройшовши через проміжок між роликками, спресована в агломерат порошкова маса переходить в зону виходу, де звільняється від тиску роликків. У цій зоні відбувається відновлення форми часток, що зазнали оборотну еластичну деформацію.

Ці ж методи первинного ущільнення застосовують для попереднього одержання сухих гранул при виготовленні таблеток. Таблетки з порошкованих або гранульованих мас одержують шляхом їх **пресування**.

5.2. ТЕОРІЇ ПРЕСУВАННЯ РЕЧОВИН

Для пояснювання природи зв'язку частинок у компактних формуваннях запропоновано три теорії утворення твердої структурованої системи (або теорії пресування): *механічну, капілярно-колоїдну та електростатичну*.

Механічна теорія. При пресуванні відбувається поступова зміна стану порошку (рис. 5.2), а весь процес схематично розбивають на три стадії: **1) ущільнення матеріалу (підпресування), 2) утворення компактного тіла, 3) об'ємне стиснення утвореного компактного тіла**. На кожній із цих стадій відбуваються характерні для неї механічні процеси.

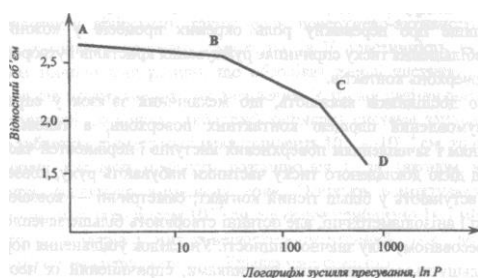


Рис. 5.2- Залежність об'єму порошку від тиску пресування

На початку стиснення спостерігається перерозподіл частинок: малі частинки укладаються в проміжках між великими і орієнтуються в напрямках, які забезпечують максимальний опір стисненню (ділянка **AB**). Зусилля, подолані при цьому незначні, ущільнення стає помітним уже при малих тисках.

На початку стиснення спостерігається перерозподіл частинок: малі частинки укладаються в проміжках між великими і орієнтуються в напрямках, які забезпечують максимальний опір стисненню (ділянка **AB**). Зусилля, подолані при цьому незначні, ущільнення стає помітним уже при малих тисках.

Докладена енергія в основному витрачається на подолання внутрішнього (між частинками) і зовнішнього (між частинками та стінками матриці) тертя.

При збільшенні тиску відбуваються інтенсивне ущільнення матеріалу (ділянка **BC**) за рахунок заповнення пустот і еластична деформація частинок, яка сприяє більш компактному 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 (відрізок **CD**). На цій стадії при високих значеннях величини тиску, коли механічна міцність таблеток змінюється мало, відбувається об'ємне стиснення частинок і гранул порошку без помітного збільшення контактних поверхонь.

При стисненні порошкоподібний або гранульований матеріал характеризується **коефіцієнтом ущільнення (Γ)**, який визначається за формулою:

$$\Gamma = \frac{V_1 - V_2}{V_1} \cdot 100\% \quad (5.1)$$

де V_1 - об'єм матеріалу до ущільнення;

V_2 - об'єм матеріалу після стиснення.

Слід зазначити, що в області малого тиску пресування міцність таблеток лінійно залежить від логарифма зусиль пресування, при високому тиску — ця залежність відхиляється від лінійної.

Насправді між трьома стадіями немає чітких меж, тому що процеси, які відбуваються на другій стадії, мають місце в першій і третій стадіях, і можна говорити лише про переважну роль окремих процесів у кожній із них. Подальше збільшення тиску спричиняє руйнування кристалів і утворення нових площин і поверхонь контактів.

Багато дослідників вважають, що механічний зв'язок у спресованому продукті зумовлений площею контактних поверхонь, а також взаємним переплетенням і зачепленням поверхневих виступів і нерівностей частинок під тиском. Під дією докладеного тиску частинки набувають руху, ковзають одна по одній і вступають у більш тісний контакт; симетричні — ковзають легше, ніж шорсткі і анізодіаметричні, але останні створюють більше зачеплень і тому надають спресованому тілу значної міцності. Унаслідок ущільнення порошку під тиском збільшується контакт між частинками, спричинений їх необоротною деформацією. Необоротні деформації можуть бути пластичними і крихкими. При пластичній деформації змінюється форма частинок, але не порушується їх структурна цілісність, при крихких деформаціях обламуються виступи на поверхні частинок або самі частинки дробляться на менші. У цьому разі: чим

міцніша і еластичніша частинка, тим більша ймовірність, що навіть при високих тисках вона збереже свою цілісність. Докладена енергія в основному витрачається на подолання внутрішнього (між частинками) і зовнішнього (між частинками та стінками матриці) тертя.

При збільшенні тиску відбуваються інтенсивне ущільнення матеріалу (ділянка ВС) за рахунок заповнення пустот і еластична деформація частинок, яка сприяє більш компактному 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 (відрізок СБ). На цій стадії при високих значеннях величини тиску, коли механічна міцність таблеток змінюється мало, відбувається об'ємне стиснення частинок і гранул порошку без помітного збільшення контактних поверхонь.

При стисненні порошкоподібний або гранульований матеріал характеризується **коефіцієнтом ущільнення (Γ)**, який визначається за формулою:

$$\Gamma = \frac{V_1 - V_2}{V_1} \cdot 100\% \quad (5.1)$$

де V_1 - об'єм матеріалу до ущільнення;

V_2 - об'єм матеріалу після стиснення.

Слід зазначити, що в області малого тиску пресування міцність таблеток лінійно залежить від логарифма зусиль пресування, при високому тиску — ця залежність відхиляється від лінійної.

Насправді між трьома стадіями немає чітких меж, тому що процеси, які відбуваються на другій стадії, мають місце в першій і третій стадіях, і можна говорити лише про переважну роль окремих процесів у кожній із них. Подальше збільшення тиску спричиняє руйнування кристалів і утворення нових площин і поверхонь контактів.

Багато дослідників вважають, що механічний зв'язок у спресованому продукті зумовлений площею контактних поверхонь, а також взаємним переплетенням і зачепленням поверхневих виступів і нерівностей частинок під тиском. Під дією докладеного тиску частинки набувають руху, ковзають одна по одній і вступають у більш тісний контакт; симетричні — ковзають легше, ніж шорсткі і анізодіаметричні, але останні створюють більше зачеплень і тому надають спресованому тілу значної міцності. Унаслідок ущільнення порошку під тиском збільшується контакт між частинками, спричинений їх необоротною деформацією. Необоротні деформації можуть бути пластичними і крихкими. При пластичній деформації змінюється форма частинок, але не порушується їх структурна цілісність, при крихких деформаціях обламуються виступи на поверхні частинок або самі частинки дробляться на менші. У цьому разі: чим міцніша і еластичніша частинка, тим більша ймовірність, що навіть при високих тисках вона збереже свою цілісність.

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

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

Механічна теорія не дає повного уявлення про увесь механізм утворення зв'язків у фармацевтичних композиціях, тому були запропоновані інші теорії.

Капілярно-колоїдна теорія. Згідно з теорією П. О. Ребіндера, сили міжповерхневої взаємодії багато в чому визначаються характером твердих і наявністю рідких фаз. Міцність структурованих систем залежить від кількості води та її розміщення. У гідрофільних речовинах адсорбційна вода з товщиною плівки до 3 нм унаслідок наявності на поверхні частинок ненасиченого молекулярного силового поля є міцно зв'язаною. Вона не може вільно переміщуватися і не забезпечує адгезії між частинками, але й не перешкоджає силам зчеплення. При збільшенні вологості утворюється товстіший, але не такий міцний шар води, оскільки через нього діють ван-дер-ваальсові сили молекулярного притягання, у різній мірі послаблені відстанню. Прошарки води в місцях контакту відіграють також роль поверхнево-активного мастила і визначають рухливість частинок структури та її пластичність у цілому під тиском. Чим тонший шар рідини, що обволікає тверді частинки, тим дужче проявляється дія молекулярних сил зчеплення. У цьому разі виявляється, що в пористій структурі (наприклад таблеток) капілярна система заповнена водою. Оскільки в таблетках діаметр капілярів становить 10^{-6} — 10^{-7} см, то після зняття тиску стиснені капіляри прагнуть розширитися і, за законом капілярного всмоктування, поглинути витиснену воду. Оскільки всмоктувальна сила в капілярних системах із радіусом 10^{-6} см дорівнює приблизно $14,7 \text{ мН/м}^2$, то при малій довжині капілярів у них створюється негативний тиск, що спричиняє стиснення стінок капілярів, а отже і збільшення сил адгезії.

Слід зазначити, що вміст води понад оптимальний (0,5—5%) призводить до прилипання таблеткової маси до прес-інструменту. А недостатній вміст води спричиняє розшарування в момент пресування або ж недостатню механічну міцність компактного тіла.

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

Енергія адгезії як одна з форм міжмолекулярної взаємодії особливо проявляється за наявності полярних сполук. На поверхні частинок порошкоподібних ЛР є активні групи, що містять кисень, вільні радикали та інші функціональні групи, які мають певну силу взаємодії. Тому в процесі формування таблеток зчеплення частинок під дією ван-дер-ваальсових сил і величина адгезії будуть максимальними у випадку, якщо молекули дотичних поверхонь зможуть максимально контактувати.

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

Зчеплення різних речовин із металом прес-інструмента з точки зору електростатичних сил зумовлене тим, що з наближенням електричного заряду до поверхні металу він поляризується; і електричне поле, що утворюється, спричиняє сильне зчеплення. Звідси випливає, що полярні речовини забезпечують найміцніше зчеплення з металевими поверхнями.

Електричні властивості твердих дисперсних систем визначаються їх фізико-хімічними властивостями. У більшості порошкоподібних ЛР діелектрична проникність невелика і знаходиться в межах 4,12—6,85, що свідчить про порівняно невелику їхню поляризацію і провідність. За цими значеннями речовини, що піддаються таблетуванню, можна віднести до категорії характерних твердих діелектриків — асиметричних кристалів з молекулярним зв'язком і певним вмістом полярних груп (зокрема гідроксилів OH~, що входять до структури молекули або до складу адсорбційної плівки води). Такі речовини певною мірою поляризуються за умови механічної дії, і на поверхні їхніх частинок утворюються заряди. Факти явища електризації порошкоподібних АФІ внаслідок їх обробки і пресування дозволяють зробити висновок, що діелектричні характеристики (поряд із деформаційними) також необхідно враховувати, розглядаючи механізм зв'язку частинок в таблетках. Під час вивчення електричних властивостей порошкоподібних ЛР виявилось, що в процесі пресування одночасно з орієнтацією частинок, тертям поверхонь, стисненням в будь-якому напрямку відбувається їх поляризація і виникають поверхневі заряди. При зіткненні частинок між собою або зі стінкою матриці електричну природу і складаються із сукупної електростатичної взаємодії різноименних зарядів і квантово-механічного ефекту притягання.

Енергія адгезії як одна з форм міжмолекулярної взаємодії особливо проявляється за наявності полярних сполук. На поверхні частинок порошкоподібних ЛР є активні групи, що містять кисень, вільні радикали та інші функціональні групи, які мають певну силу взаємодії. Тому в процесі формування таблеток зчеплення частинок під дією ван-дер-ваальсових сил і величина адгезії будуть максимальними у випадку, якщо молекули дотичних поверхонь зможуть максимально контактувати.

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

Зчеплення різних речовин із металом прес-інструмента з точки зору електростатичних сил зумовлене тим, що з наближенням електричного заряду до поверхні металу він поляризується; і електричне поле, що утворюється, спричиняє сильне зчеплення. Звідси випливає, що полярні речовини забезпечують найміцніше зчеплення з металевими поверхнями.

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

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

5.3. ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ПРЕСУВАННЯ

Процес пресування порошкоподібних або гранульованих мас при одержанні таблеток, льяодяників та інших пресованих ЛФ здійснюється - на таблеткових машинах (пресах). Основними складовими прес-інструменту є матриця і два пуансони

Основними типами таблеткових машин є ексцентрикові (або ударні) і ротаційні, механізм пресування в яких дещо різняться.

Ексцентрикові машини бувають полозкові та проміжні (башмачні), які використовують переважно в лабораторних умовах.

Полозкові машини. У цьому типі машин завантажувальний бункер рухається під час роботи на спеціальних полозках. Матеріал, що надходить із завантажувального бункера, потрапляє в канал матриці, прикріпленої до матричного столу та обмеженої знизу нижнім пуансоном. Після цього бункер з матеріалом віддаляється, верхній пуансон опускається, спресовує матеріал і піднімається. Потім піднімається нижній пуансон і виштовхує таблетку — з поштовхом нижньої основи бункера вона падає в приймач.

Полозкові машини мають кілька значних недоліків. Основним серед них є те, що пресування здійснюється лише з одного боку — зверху і короткочасно, на зразок удару. Тиск пресування в таблетці розподіляється нерівномірно (верхня половина ущільнена більше), а деякі порошки погано пресуються через короткочасність циклу стискання. Такі машини малопродуктивні: виробляють 30—50 таблеток за хвилину.

Проміжні машини. Таблеткові машини проміжного типу (башмачні) за конструкцією і принципом роботи схожі на полозкові, але відрізняються від них нерухомістю завантажувального бункера і матриці. Матеріал для таблетування подається в матрицю через рухомий башмак, приєднаний до бункера за допомогою шарніра. Така будова живильного вузла зменшує можливість руйнування і розшарування грануляту. За продуктивністю ці машини рівноцінні машинам полозкового типу.

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

Пуансони верхні та нижні ковзають по напрямних (копірах) і проходять між пресувальними роликками, які одночасно на них тиснуть. При цьому тиск наростає та зменшується поступово, що забезпечує рівномірне і м'яке пресування таблеток зверху і знизу. При цьому збільшується щільність пресованого матеріалу і механічна міцність за рахунок зчеплення кристалів, частинок і дії капілярних сил, що виникають при ущільненні матеріалу.

Залежно від типу такі машини можуть бути обладнані одним або двома нерухомими завантажувальними бункерами. У завантажувальних бункерах може бути встановлений пристрій (шнек, лопатевая мішалка тощо), що полегшує подачу матеріалу для пресування в матричний канал.

Для забезпечення необхідного руху пуансонів вони з'єднані зі штовханами (штоками), які повзуть по верхніх і нижніх копірах (напрямних). Під час операції завантаження верхній штовхан з пуансоном знаходиться на найвищій точці верхнього копіра. Далі він ковзає вниз по похилій копіра. У цей час нижній штовхан з пуансоном спочатку підпирається копіром, що регулює об'єм матричного отвору, а потім рухається по прямому копіру. Після наповнення матриць прес-інструменти переміщуються до роликів тиску. Перша пара роликів створює між обома пуансонами відносно невеликий тиск, у результаті настає етап попереднього пресування б, при якому не відбуваються зміни в кристалічній структурі здавлюваного матеріалу, а лише видаляється з нього повітря. Пристрій для попереднього пресування дозволяє понизити тиск пресування і скоротити час тримання таблетки під тиском. За допомогою другої пари роликів створюється основний тиск на пуансони, і порошок матеріал спресовується у формі таблеток (операція пресування в). Далі за допомогою верхнього копіра верхній пуансон виводиться з матриці, а нижній копір одночасно виводить нагору нижній пуансон, який виштовхує таблетку з матриці на поверхню столу (операція виштовхування г). Потім ротором таблетка переміщується до ножа, який направляє її на лоток. Нижній пуансон внаслідок зниження копіра знову рухається вниз, і починається новий цикл.

На якість одержуваних таблеток впливають величина тиску, швидкість пресування, стан і зносостійкість прес-інструменту. Прес-інструмент схильний до швидкого зношення, оскільки піддається великим навантаженням. Стійкість матриць у 2—3 рази менша, ніж у пуансонів, що пояснюється хімічною взаємодією матеріалу матриці з таблетувальною масою, жорстким навантаженням матриці, тертям частинок пресованого матеріалу і таблетки об стінки матриць.

5.4. ПОКАЗНИКИ ТВЕРДИХ СТРУКТУРОВАНИХ СИСТЕМ

Спресовуваність порошків характеризується міцністю модельної таблетки після зняття тиску. Чим більша спресовуваність порошку, тим вища міцність таблетки. Якщо спресовуваність погана, таблетка утворюється неміцною, а іноді й зовсім руйнується при виштовхуванні з матриці. Безпосередніх методів визначення спресовуваності нема.

Для визначення спресовуваності порошку (грануляту) наважку масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці за допомогою пуансонів діаметром 9 або 11 мм відповідно на гідравлічному пресі при тискові 120 МПа. Отриману таблетку зважують, вимірюють мікрометром висоту і обчислюють **коефіцієнт спресовуваності** (K^a , г/мм) за формулою:

(5-2)

де t — маса таблетки, г;
 $Я$ — висота таблетки, мм.

Спресовуваність оцінюють за міцністю спресованого продукту, що характеризується зусиллям, яке необхідне затрачувати на деформацію, і залежно від виду деформації, виражається як **міцність до роздавлювання і стирання**.

Міцність визначається пружно-пластичними властивостями пресованої суміші і її збільшення в результаті підвищення тиску пресування може привести до погіршення розпадання або розчинності таблеток, тобто до порушення швидкості і повноти біодоступності ДР. В той же час міцність забезпечує стійкість таблеток для подальших технологічних операцій (покриття оболонками, фасування тощо). Міцність таблеток важлива і для збереження їх цілісності при фасуванні, транспортуванні і зберіганні. На сучасних машинах для пакування і відліку таблеток, унаслідок створюваного тиску або вібрації, недостатньо міцні краї таблеток можуть руйнуватися, що приводить до погіршення їх товарного вигляду, частковій втраті заданого дозування, отже, до браку.

Міцність таблетки залежить від властивостей діючих і допоміжних речовин, способу грануляції, тиску пресування і форми. Так, таблетки опуклої форми або плоскі з фаскою значно міцніші за таблетки плоскої форми. В останніх, через гостроту краю, деформація і руйнування спостерігається значно частіше.

Стійкість таблетки до роздавлювання визначають на приладах, що дозволяють вимірювати силу, необхідну для руйнування таблеток (у ньютонх). Чим вища стійкість таблетки до роздавлювання, тим краща спресовуваність і здатність таблеткової маси до формування компактного тіла.

Показник міцності таблеток (K , МПа) розраховують за формулою:

$$K = \frac{P}{A} < 5^{-3} >$$

де P — руйнівне навантаження, Н; $сi$ — діаметр таблетки, мм.

A — висота таблетки по центру, мм. Цей показник має бути 0,45 - 1,2 МПа.

Механічна міцність таблеток також характеризується їх старанністю, ознакою якої є утворення порошкоподібного пилу на таблетках, пакуванні і устаткуванні при їх фасуванні, пакуванні і транспортуванні.

Старанність таблеток ($СУ$, %) визначають на приладі барабанного типу - фріабіляторі і обчислюють за формулою:

$$су = \frac{P_{тм} - P_{кшц}}{P_{тм}} \cdot 100\% \quad (5.4)$$

де $P_{тм}$ і $P_{кшц}$ — сумарна маса таблеток до і після стирання відповідно, г.

Втрата в масі випробуваних таблеток повинна бути не більше 1 %.

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

Сила виштовхування таблеток із матриці Для виштовхування запресованої таблетки з матриці потрібно докласти силу, щоб перебороти тертя і зчеплення між бічною поверхнею таблетки і стінкою матриці. Враховуючи величину сили виштовхування, прогнозують добавки антифрикційних (ковзних або змащувальних) речовин. Для визначення сили виштовхування наважку порошку масою 0,3 або 0,5 г пресують в матриці з діаметром відповідно 9 або 11 мм відповідно на гідравлічному пресі при тискові 120 МПа. Виштовхування запресованої таблетки здійснюють нижнім пуансоном. При цьому на манометрі преса реєструється виштовхувальне зусилля. Розрахунок виштовхувального зусилля здійснюють за формулою:

$$P_m = \dots \quad (5.5)$$

де $P_{шпн}$ — тиск виштовхування, МПа;

$P_{шм}$ — показання манометра, МПа;

$S_{ш}$ — площа плунжера, м²;

$S_{бчн}$ — площа бічної поверхні таблетки, м².

А площу бічної поверхні таблетки розраховують за формулою:

$$5^{\wedge}2 \text{ ягЛ}$$

(5.6)

де r — радіус таблетки, м;
 h — висота таблетки, м.

Знання теоретичних основ створення компактного тіла і його властивостей визначають технологію виробництва багатьох лікарських форм і дозволяють обрати необхідне обладнання для здійснення технологічного процесу.

ІНФОРМАЦІЙНІ РЕСУРСИ ДО ТЕМИ

1. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / Ві. Чуєшов, Є .В. Гладух, І.В. Сайко та ін. - 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ : Оригінал, 2012.-Ч. 1.-С. 197-204.
2. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч. / В.И. Чуєшов, Е.В. Гладух, ИВ. Сайко и др. - Винница: Нова Книга, 2014.-Ч. 1.-С. 192-196.
3. Електронний варіант підручника «Технологія ліків промислового виробництва». Глава 4. - Режим доступу: <http://promfarm.kh.ua/zeiГтипг^опііііе-ІехіВоок>.
4. Державна фармакопея України. - 1-е вид. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», - Х: РІРЕГ, 2001. - 556 с.; Доп. 1. - 2004. - 494 с.; Доп. 2. - 2008. - 620 с.; Доп. 3. - 2009. - 280 с.; Доп. 4.-2011,- 540 с.
5. Тестові завдання для контролю знань випускників спеціальності "ТФП" - Х.: Видео НФаУ; Золоті сторінки, 2003,- 376 с.
6. Сидоров Ю.І., Чуєшов В.І., Новиков В.П. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості.— Вінниця: НОВА КНИГА, 2009.— 816 с.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗАСВОЄНИХ ЗНАТЬ

1. Здатність частинок порошку під зовнішнім тиском утворювати міцну компакту структуру, це:

- а) щільність;
- б) насипна маса;
- в) пористість;
- г) насипний об'єм;
- д) пресовуваність.

І

2. Вкажіть фактори, що впливають на пресовуваність матеріалів:

- а) форма кристалів;
- б) насипна щільність;
- в) пористість;
- г) величина кристалів;
- д) плинність.

3. Назвіть деталі таблеткової машини, що входять у поняття "прес-інструмент":

- а) завантажувальна воронка;
- б) нижній і верхній пуансони;
- в) зворушувальний пристрій;
- г) живильник-дозатор;
- д) матриця.

4. Які форми кристалів активного компонента визначають якісне пресування без використання допоміжних речовин:

- а) кубічна;
- б) сферична і овальна;
- в) анізодіаметрична;
- г) голчаста і пластинчаста;
- д) триклінічна і тетрагональна.

5. Укажіть теорії, що описують природу зв'язків в твердих однорідних компактних системах:

- а) механічна;
- б) електростатична;
- в) анізодіаметрична;
- г) капілярно-колоїдна;
- д) хімічна

6. Виберіть технологічні властивості порошоків, від яких залежить рівномірне заповнення матричного гнізда таблеткової машини:

- а) пресованої, пористість;
- б) плинність; кут природного укусу;
- в) насипна густина, розчинність;
- г) фракційний склад;
- д) вологість матеріалу.

Лекція 9. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ПРОЦЕСУ РОЗЧИНЕННЯ. ВОДОШДГОТОВКА

Механізми і типи розчинення. Теорія гідратації. Способи обтікання частинок рідиною. Розчини твердих речовин.

В основі виробництва більшості рідких та інших лікарських форм лежить процес розчинення.

Розчинення — спонтанний, мимовільний дифузійно-кінетичний процес, що відбувається при зіткненні речовини, що розчиняється, з розчинником. Найважливішою особливістю процесу розчинення є його мимовільність (спонтанність). Достатньо простого дотику речовини з розчинником, щоб через деякий час утворилася однорідна система — розчин.

Розчини займають проміжне положення між хімічними сполуками та механічними сумішами. Від хімічних сполук розчини відрізняються змінністю складу, а від механічних сумішей — однорідністю. Ось чому **розчинами називають однофазні системи перемінного складу, що утворені не менше ніж двома незалежними компонентами.**

У фармацевтичній практиці розчини одержують із твердих, рідких та газоподібних лікарських речовин. Як правило, отримання розчинів з рідких речовин, взаєморозчинних один в одному або таких, що змішуються між собою, не має особливих труднощів і відбувається як просте змішування двох рідин. Розчинення ж твердих речовин, особливо повільно- і важкорозчинних, є складним і трудомістким процесом.

Розчинність рідин у рідинах коливається в широких межах. Відомі рідини, що необмежено розчиняються одна в одній (спирт і вода) — тобто рідини, подібні за типом міжмолекулярного впливу. Є рідини, обмежено розчинні одна в одній (етер чи естер і вода), і, нарешті, рідини, що практично нерозчинні одна в одній (бензен і вода). Обмежена розчинність спостерігається в сумішах ряду полярних і неполярних рідин, поляризованість молекул яких, а отже й енергія міжмолекулярних дисперсійних взаємодій, різко відрізняються. При відсутності хімічних взаємодій розчинність максимальна в тих розчинниках, міжмолекулярне поле яких за інтенсивністю близьке до молекулярного поля розчиненої речовини. Для полярних рідких речовин інтенсивність поля частинок пропорційна діелектричній сталі.

Діелектрична стала води дорівнює 80,4 (при 20 °С). Отже, речовини, що мають високі діелектричні сталі, будуть більшою чи меншою мірою розчинятися у воді. Наприклад, добре змішується з водою гліцерин (діелектрична стала 56,2), спирт етиловий (26) і т. д. Навпаки, нерозчинні у воді етер петролейний (1,8), тетрахлорометан (2,24) і т. д. Однак це правило не завжди дійсне, особливо щодо органічних сполук. У цих випадках на розчинність речовин впливають наявність різних конкуруючих функціональних груп, їх кількість, відносна молекулярна маса, розмір і форми молекули та інші фактори. Наприклад, дихлоретан (діелектрична стала якого дорівнює 10,4)

практично не розчиняється у воді, тоді як діетилловий етер, який має діелектричну сталу 4,3 розчинний у воді при 20 °С у кількості 6,6 %. Мабуть, пояснення цьому потрібно шукати в здатності етерного атома Оксигену утворювати з молекулами води нестійкі комплекси типу оксонієвих сполук.

Зі збільшенням температури взаємна розчинність обмежено розчинних рідин у більшості випадків зростає, і часто при досягненні певної для кожної пари рідин температури — так званої **критичної** — рідини повністю змішуються (фенол і вода при критичній температурі 68,8 °С і вище розчиняються один в одному в будь-яких пропорціях). При зміні тиску взаємна розчинність змінюється незначно.

Розчинність газів у рідинах прийнято виражати **коефіцієнтом поглинання**, який вказує, скільки об'ємів даного газу, приведених до нормальних умов (температура 0 °С, тиск 1 атм), розчиняється в одному об'ємі рідини при даній температурі і парціальній тисковій газу 1 атм. Розчинність газу в рідинах залежить від природи рідин і газу, тиску і температури. Залежність розчинності газу від тиску виражається законом Генрі, згідно з яким розчинність газу в рідині прямо пропорційна його тиску над розчином при незмінній температурі. Проте за високого тиску, особливо для газів, що хімічно взаємодіють з розчинником, спостерігається відхилення від закону Генрі. А з підвищенням температури розчинність газу в рідині зменшується.

Розчинність твердої речовини називається кількістю, виражена в грамах, що насичує 100 г розчинника. Будь-яка рідина має обмежену розчинну здатність. Це означає, що певна кількість розчинника може розчинити ЛР в кількостях, що не перевищують певної межі. Відомості про розчинність лікарських речовин в основних розчинниках наведені в НД.

Розчинність твердих АФІ в розчиннику залежить від температури. Для переважної більшості твердих речовин розчинність їх зі збільшенням температури підвищується. Проте бувають винятки (наприклад, солі кальцію).

Деякі ЛР можуть розчинятися повільно (хоча розчиняються в значних концентраціях). З метою прискорення розчинення таких речовин вдаються до простих (нагрівання, попереднє подрібнення речовини, перемішування суміші) або більш складних прийомів (використання співрозчинників або гідротропних речовин, комплексоутворення, солюбілізації та ін.).

Здебільшого для підвищення розчинності використовується **солюбілізація** — процес мимовільного переходу в стійкий розчин нерозчинних або важкорозчинних речовин за допомогою поверхнево-активних речовин. Така розчинність іноді називається **колоїдною, або сполученою.**

У процесі розчинення твердого тіла можна умовно виділити такі стадії:

1. Поверхня твердого АФІ контактує з розчинником. Контакт супроводжується змочуванням, адсорбцією і проникненням розчинника в мікропори частинок твердого тіла.

практично не розчиняється у воді, тоді як діетилловий етер, який має діелектричну сталу 4,3 розчинний у воді при 20 °С у кількості 6,6 %. Мабуть, пояснення цьому потрібно шукати в здатності етерного атома Оксигену утворювати з

молекулами води нестійкі комплекси типу оксонієвих сполук.

Зі збільшенням температури взаємна розчинність обмежено розчинних рідин у більшості випадків зростає, і часто при досягненні певної для кожної пари рідин температури — так званої **критичної** — рідини повністю змішуються (фенол і вода при критичній температурі 68,8 °C і вище розчиняються один в одному в будь-яких пропорціях). При зміні тиску взаємна розчинність змінюється незначно.

Розчинність газів у рідинах прийнято виражати **коефіцієнтом поглинання**, який вказує, скільки об'ємів даного газу, приведених до нормальних умов (температура 0 °C, тиск 1 атм), розчиняється в одному об'ємі рідини при даній температурі і парціальному тиску газу 1 атм. Розчинність газу в рідинах залежить від природи рідин і газу, тиску і температури. Залежність розчинності газу від тиску виражається законом Генрі, згідно з яким розчинність газу в рідині прямо пропорційна його тиску над розчином при незмінній температурі. Проте за високого тиску, особливо для газів, що хімічно взаємодіють з розчинником, спостерігається відхилення від закону Генрі. А з підвищенням температури розчинність газу в рідині зменшується.

Розчинність твердої речовини називається кількістю, виражена в грамах, що насичує 100 г розчинника. Будь-яка рідина має обмежену розчинну здатність. Це означає, що певна кількість розчинника може розчинити ЛР в кількостях, що не перевищують певної межі. Відомості про розчинність лікарських речовин в основних розчинниках наведені в НД.

Розчинність твердих АФІ в розчиннику залежить від температури. Для переважної більшості твердих речовин розчинність їх зі збільшенням температури підвищується. Проте бувають винятки (наприклад, солі кальцію).

Деякі ЛР можуть розчинятися повільно (хоча розчиняються в значних концентраціях). З метою прискорення розчинення таких речовин вдаються до простих (нагрівання, попереднє подрібнення речовини, перемішування суміші) або більш складних прийомів (використання співрозчинників або гідротропних речовин, комплексоутворення, солубілізації та ін.).

$S(C_0 - C, G, \quad (6.1)$

Здебільшого для підвищення розчинності використовується **солубілізація** – процес мимовільного переходу в стійкий розчин нерозчинних або важкорозчинних речовин за допомогою поверхнево-активних речовин. Така розчинність іноді називається *колоїдною, або сполученою*.

У процесі розчинення твердого тіла можна умовно виділити такі стадії:

1. Поверхня твердого АФІ контактує з розчинником. Контакт супроводжується змочуванням, адсорбцією і проникненням розчинника в мікропори частинок твердого тіла.

2. Молекули розчинника взаємодіють з шарами речовини на поверхні розділення фаз. При цьому відбувається сольватація молекул або іонів і відрив їх від поверхні розділення фаз.

3. Сольватовані молекули або іони переходять в рідку фазу.

4. Вирівнювання концентрацій у всіх шарах розчинника.

Тривалість першої і четвертої стадії залежить переважно від швидкості дифузійних процесів. Друга й третя стадії часто відбуваються миттєво або досить швидко і мають кінетичний характер (механізм хімічних реакцій). З цього випливає, що в основному швидкість розчинення залежить від дифузійних процесів.

6.1. МЕХАНІЗМИ ТА ТИПИ РОЗЧИНЕННЯ

Уперше дифузійний механізм розчинення описав О. М. Щукар'єв у 1896 році. За його рівнянням швидкість процесу залежить від різниці концентрацій і поверхні розділення фаз. Сучасна теорія про розчинення твердих тіл ґрунтується на уявленні про цей процес як про кінетику гетерогенних процесів, при яких можуть проявлятися як дифузійні, так і міжфазні процеси (хімічні). Ця теорія розвинена в працях учених А. Б. Здановського, М. Товдіна, О. Брама та ін. Відправним положенням **дифузійно-кінетичної теорії** слід вважати наявність прилеглого дифузійного шару і його вплив на зміну швидкості процесу.

Кінетика процесу розчинення описується таким рівнянням:

Вставка

(6.2)

0 + 8-y

Залежно від співвідношення дифузійних і кінетичних (міжфазних) механізмів можливі три основні типи розчинення:

1. Дифузійний, при якому $y \gg \lambda/5$, тобто $K_y \rightarrow I/5$

2. Кінетичний, де $\lambda \ll O/III$, тобто $K_y \rightarrow \lambda$

3. Дифузійно-кінетичний, якщо значення коефіцієнта швидкостей міжфазного і дифузійних процесів порівнювані.

На виробництві розчинення бажано проводити в кінетичній області, прискорюючи дифузійні процеси перемішуванням рідкої фази. Однак для повільно- і важкорозчинних речовин міжфазний процес має місце навіть при інтенсивному перемішуванні.

Змочування твердого тіла залежить від полярності розчинника і поверхні, властивості якої можуть змінюватися. Гідрофільні та гідрофобні властивості поверхні можуть змінюватися за рахунок адсорбції повітря, вологи або домішок.

На змочування і проникнення розчинника в пори впливає також пористість і шорсткість поверхні, наявність дефектів кристалічної решітки і мікротріщин. Для збільшення змочування і для уникнення адсорбції доцільно проводити подрібнення в середовищі розчинника, іноді додають ПАР.

Вступаючи в контакт при змочуванні, молекули або іони твердої фази і розчинника починають взаємодіяти, утворюючи відповідні сольвати або їх асоціати. Близькі за властивостями і структурою розчинні системи, наприклад, сполуки гомологічного ряду або ізомери, між собою майже не взаємодіють, властивості розчинених речовин і розчинника зберігаються, змінюється лише концентрація речовини в розчині і може змінитися агрегатний стан. Однак частіше між розчинником і поверхневими молекулами твердих тіл утворюються водневі зв'язки, відбувається міждипольна взаємодія. Це призводить до утворення сольватів (асоційованих комплексів з різним ступенем стійкості) та до дисоціації комплексів і молекул на іони. У таких розчинах розчинена речовина і розчинник знаходяться в зміненому стані порівняно з вихідним.

6.2. ТЕОРІЯ ГІДРАТАЦІЇ

За молекулярно-кінетичною теорією гідратації при розчиненні речовин, що утворюють частинки з досить високою густиною заряду (іони Іл, Са, М& Б та ін.), молекули розчинника, які знаходяться навколо цих частинок, притягуються, їх рухливість зменшується, уповільнюється обмін з іншими молекулами. Це явище отримало назву **позитивної гідратації**. Деякі іони (К, Іа, Ш[>], Ся, Вг, І, СІ) навпаки відштовхують молекули розчинника, що викликає збільшення обміну між найближчими молекулами порівняно з чистим розчинником, зростає неупорядкованість молекул розчинника. У цьому випадку відбувається **негативна гідратація**. Встановлено, що вона можлива лише в певному інтервалі температур. При досягненні граничних температур негативна гідратація переходить в позитивну. Так, для іонів Іа, Ся, СІ, І ці температури відповідно дорівнюють +11 °С, 89 °С, 27 °С, 75 °С. Це пояснюється тим, що з підвищенням зазначеної температури переважає тепловий рух молекул розчинника. Різноманіття взаємодій таке велике, що досі немає єдиної теорії розчинів.

Однак сучасні уявлення про процес розчинення дозволяють вже зараз на науковій основі трактувати біофармацевтичні закономірності в зміні біологічної доступності та терапевтичної активності ЛР у розчинах залежно від діелектричної проникності, наявності постійних та індукованих дипольних моментів, поляризації іонів і молекул розчиненої речовини. У технології розчинів стає зрозумілою роль вибору середовища, додавання електролітів, ВМС, ПАР і т.д.

При розчиненні руйнуються зв'язки між молекулами або іонами в розчиненій речовині і розчиннику, що пов'язано з витрачанням енергії. Водночас починається процес комплексоутворення, тобто виникають нові зв'язки між молекулами та іонами, утворюються сольвати. Процес супроводжується виділенням енергії. Спільна енергетична зміна в системі може бути позитивною або негативною. Так, при розчиненні спирту та води, багатьох лугів, кислот та інших речовин у воді виділяється теплота, тому додаткове нагрівання приводить до зменшення розчинності. Коли розчинення супроводжується поглинанням теплоти, нагрівання збільшує розчинність.

Іноді розчинення супроводжується зміною сумарного об'єму (явище контракції) при змішуванні метанолу, етанолу, гліцерину та інших спиртів з водою.

Очевидно, що цим процесом можна керувати, варіюючи різними технологічними чинниками. Так, для збільшення швидкості розчинення можна змінити температурний режим, збільшити різницю концентрацій, зменшити в'язкість і товщину прилеглому дифузійного шару шляхом зміни гідродинамічних умов, подрібнити вихідну речовину, збільшуючи поверхню контакту з розчинником. Для реалізації цих можливостей технологічний процес ведуть в реакторах, які мають сорочку для обігрівання парою або для охолодження системи розсолон, і перемішу вальний пристрій. Перемішування дозволяє переміщати шари рідини в реакторі, при цьому збільшується різниця концентрацій і замінюється молекулярна дифузія в рідкому середовищі на конвективний і турбулентний масоперенос. Інтенсивне перемішування зменшує товщину дифузійного прилеглому шару.

6.3. СПОСОБИ ОБТІКАННЯ ЧАСТИНОК РІДИНОЮ

В умовах гетерогенного масообміну при перемішуванні рідина обтікає частинки твердої фази різними способами.

Пряме обтікання відбувається, коли рідина переміщується між нерухомими частинками твердої фази. Швидкість обтікання при цьому залежить від швидкості руху рідини.

Гравітаційне обтікання виникає при падінні частинок твердої фази в рухому рідину.

Природна циркуляція здійснюється за рахунок різниці густини рідини і твердої фази.

Інерційне обтікання виникає під дією сил інерції, в тих випадках, коли потік або струмінь рідини змінює свій напрямок, а тверді частки, що рухаються в цій рідині з певною швидкістю під дією інерції, не можуть змінити напрямок руху. Швидкість обтікання частинок у цьому способі буде найбільшою, а товщина прилеглому дифузійного шару в частинках твердої фази — мінімальною.

У реальних умовах масообмін відбувається кількома способами обтікання. Найбільш сприятливі умови створюються при гравітаційному і інерційному способах. Гідродинамічний режим процесу пов'язаний не лише зі способом обтікання, але й зі швидкістю потоку рідини. При ламінарному (однонаправленому) русі рідини швидкість

конвективної дифузії збільшується лише у напрямі руху потоку і залежить від молекулярної в'язкості. При турбулентному (вихровому) потоці масоперенесення може відбуватися навіть у поперечному напрямі до руху основного потоку, а швидкість масоперенесення не залежить від молекулярної в'язкості. Крім того, перемішування дозволяє перемішати шари рідини в реакторі, при цьому збільшується різниця концентрацій і молекулярна дифузія в рідкому середовищі замінюється на конвективне і турбулентне масоперенесення. Інтенсивне масоперенесення сприяє швидкому завершенню розчинення. Більш детальна інформація про види дифузії наведено у розділі 8.

Розчини, що застосовуються у фармації, відрізняються великою різноманітністю і поділяються залежно від агрегатного стану розчинних у них ЛР:

- розчини твердих речовин;
- розчини рідких речовин;
- розчини з газоподібними лікарськими засобами.

4. РОЗЧИНИ ТВЕРДИХ РЕЧОВИН

6.4. РОЗЧИНИ ТВЕРДИХ ТІЛ

Більшість твердих речовин є кристалічними речовинами. Процес розчинення кристалічної речовини складається з двох одночасних процесів: ~~сольватації~~ (у цьому разі гідратації) частинок і ~~руйнування кристалічних ґраток~~.

Для ефективності розчинення важливо, щоб сили зчеплення між молекулами розчинника і частинками речовини, що розчиняється, були більшими за сили взаємного притягання цих частинок між собою. Вода порівняно з іншими розчинниками має велику полярність (найвище значення діелектричної сталої). Саме цією властивістю зумовлюються висока іонізаційна здатність води та її руйнівна дія на кристалічні ґратки багатьох полярних сполук.

При розчиненні речовин спостерігається поглинання або виділення теплоти. Поглинання теплоти вказує на витрачання енергії. Пояснюється це тим, що для переходу речовини з твердого стану в рідкий, тобто для розчинення кристалічних ґраток, обов'язково потрібна енергія. Наприклад, іони натрію і хлору до розчинення натрій хлориду у воді фіксовані у вузлах кристалічних ґраток, мають при цьому лише обертові і коливальні рухи. Після розчинення іони починають відносно вільно рухатися всередині розчину, а для цього необхідне збільшення їхньої кінетичної енергії. Саме таке зростання відбувається за рахунок відбирання енергії в розчинника у формі теплоти, унаслідок чого відбувається охолодження розчину. Чим міцніші кристалічні ґратки, тим значніше охолодження розчину. Виділення теплоти при розчиненні речовини завжди вказує на активну сольватацію, тобто утворення сполук між розчинною речовиною і розчинником.

Кінцевий тепловий ефект розчинення Q потрібно розглядати як суму позитивного теплового ефекту сольватації q і негативного теплового ефекту руйнування кристалічної решітки $-c$:

$$Q = q + (-c) \quad (6.3)$$

Знак теплового ефекту розчинення буде залежати від того, яка складова переважає. Якщо кристалічні ґратки міцні, то доданок $(-c)$ чисельно більший від q у цьому випадку розчинення речовини буде відбуватися з поглинанням теплоти. І навпаки, у речовин зі слабкими кристалічними ґратками і сильно сольватованих (гідратованих) превалює доданок q при цьому розчинення відбуватиметься з виділенням теплоти. Часто позитивний і негативний теплові ефекти розчинення виявляються однаковими або дуже близькими один до одного; у таких випадках при розчиненні не помічається охолодження або розігрівання розчину.

Тепловий ефект розчинення відносять до 1 моля речовини, що розчиняють у досить великій кількості розчинника. З поглинанням теплоти розчиняються K_2CO_3 [$Q = -35,66$ кДж/(г моль)], KI ($-21,39$), $IaCl$ ($-5,02$), $IaBr$ ($-0,79$) і багато інших кристалічних речовин. З виділенням теплоти розчиняються AN_3 [$Q = +33,6$ кДж/(г моль)], $NaOH$ ($+41,86$) та деякі інші речовини. При розчиненні кристалогідратів у воді спостерігається нижчий тепловий ефект, ніж при розчиненні безводної солі. Наприклад, теплота розчинення безводного $CaSO_4$ дорівнює $+72,88$ кДж/(г моль), а $CaSO_4 \cdot 6H_2O$ складає $-18,04$ кДж/(г моль). Різниця $(+72,88) - (-18,04) = 90,92$ кДж є теплотою утворення кристалогідрату.

ЛЕКЦІЯ 10. Теоретичні основи процесу розчинення. Водопідготовка

Розчини рідких речовин. Характеристика розчинників. Одержання води очищеної.

Основні чинники впливу на повноту і швидкість розчинення

6.5. РОЗЧИНИ РІДКИХ РЕЧОВИН

Рідини здатні по-різному змішуватись одна з одною (взаємно розчиняються) — від повної нерозчинності і до змішування в будь-яких кількісних співвідношеннях.

У формі водних розчинів зазвичай застосовуються рідкі лікарські речовини, що мають повну взаємну розчинність, або речовини з обмеженою розчинністю у воді. У разі розчинення полярних сполук відбуваються гідратація полярних молекул та дисоціація їх у розчині на вільні гідратовані іони

При розчиненні неорганічних кислот у воді спостерігається виділення теплоти. Наприклад, теплота розчинення H_2SO_4 дорівнює 92,38 кДж/(г моль), HCl — 75,09, а NH_3 — 33,28 кДж/(г моль). Очевидно, що у всіх цих випадках позитивний ефект гідратації значно вищий за негативний тепловий ефект руйнування асоціатів молекул. Аналогічна картина має місце і при розчиненні спирту етилового у воді.

При розчиненні рідин у рідині помітніше, ніж при розчиненні твердих речовин у рідині, відбувається збільшення або зменшення сумарного об'єму. Збільшення сумарного об'єму зазвичай залежить від руйнування асоціатів молекул. Зменшення сумарного об'єму (**контракція**) найчастіше викликається утворенням сполук між рідинами. Зміна об'єму розчину, якщо вона викликана його самоохолодженням або саморозігріванням при приготуванні, має тимчасовий характер, і це слід враховувати під час приготування розчинів за об'ємом.

Знання технологічних основ розчинення важливі для виробників майже всіх лікарських форм, де розчини є напівпродуктами або допоміжними компонентами в процесі одержання конкретної лікарської форми.

6.6. ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗЧИННИКІВ

У процесі готування рідких лікарських форм завжди використовується розчинник, який є відповідно дисперсійним середовищем. Під розчинниками розуміють хімічні сполуки або суміші, здатні розчинити різні речовини, тобто утворювати з ними однорідні системи — розчини.

Розчинники можуть бути полярними і неполярними речовинами. До перших належать рідини, які поєднують велику діелектричну сталу, великий дипольний момент з наявністю функціональних груп, що забезпечують утворення координаційних (здебільшого водневих) зв'язків (це вода, кислоти, нижчі спирти і гліколи, аміни і т. д.). Неполярними розчинниками є рідини з малим дипольним моментом, які не мають активних функціональних груп (наприклад, вуглеводні, галоїдоалкіли та ін.).

При виборі розчинника доводиться користуватися переважно емпіричними правилами, оскільки запропоновані теорії розчинності не завжди можуть пояснити складні співвідношення між складом і властивостями розчинів. Найчастіше керуються старовинним правилом:

«Подібне

розчиняється у подібному» («Бігііа зігііііз зобешіг»), Практично це означає, що для розчинення певної речовини найбільш придатні ті розчинники, які структурно схожі і тому мають близькі або аналогічні хімічні властивості. Проте є і винятки з правила, особливо це стосується органічних сполук.

До розчинників, що використовуються в приготуванні рідких лікарських форм, висувають певні вимоги, а саме:

- вони повинні мати високу здатність розчинити;
- бути стійкими при зберіганні,
- хімічно і фармакологічно індиферентними;
- не мати неприємний смак і запах;
- повинні бути доступними за вартістю;
- не бути середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Як розчинники у фармацевтичній практиці для приготування розчинів використовують: воду очищену, етанол, гліцерин, жирні олії та мінеральні масла, хлороформ, естер діетиловий та ін. Нині асортимент розчинників значно розширився за рахунок кремнійорганічних сполук, етилен- і пропіленгліколів, поліетиленоксидів, диметилсульфоксиду та інших речовин.

Виходячи з хімічної класифікації, всі розчинники поділяють на неорганічні і органічні, водні та неводні.

Вода очищена (Aqua purificata). З неорганічних сполук є найпоширенішим розчинником. Вода фармакологічно індиферентна, доступна і добре розчиняє багато лікарських речовин, але водночас у ній дуже легко і швидко гідролізуються деякі речовини і розвиваються мікроорганізми.

Вода очищена, що використовується у фармацевтичному виробництві, має бути максимально хімічно очищеною і відповідати відповідній НД. У кожній серії отриманої води очищеної обов'язково перевіряють значення рН (5,0—6,8), вміст загального органічного вуглецю — не більше 0,5 мг/л, нітратів — не більше 0,00002 % (ОД ppm), хлоридів,

сульфатів, кальцію і магнію, важких металів — не більше 0,00001 % (0,1 ppm). Допускається присутність солей амоніаку — не більше 0,00002 %, сухого залишку — не більше 0,001 %, бактеріальних ендотоксинів — менше 0,25 МО/мл. Для безперервної оцінки якості отриманої води застосовують вимір питомої електропровідності, яка повинна бути не більше 4,3 мкСм*см⁴ 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 (число) життєздатних аеробних мікроорганізмів — не більше 100 в 1 мл.

В промислових умовах воду очищену отримують переважно з питної (водопровідної) або демінералізованої (знесоленої) води, яка пройшла спеціальну водопідготовку, що буде описана далі.

Багато АФІ через погану розчинність у воді або не можуть бути застосовані в медичній практиці, або значною мірою втрачають свій терапевтичний ефект. Для одержання розчинів з таких речовин застосовують неводні розчинники: спирти, етери й естери, олії та ін. Часто використовують змішані розчинники, які мають вищу розчинувальну здатність, ніж окремий розчинник. Неводні розчинники, поряд із загальними вимогами, повинні бути малотоксичними, прозорими, мати незначну в'язкість.

Етанол (спирт етиловий) (**Spiritus aethylicus**). Прозора, безбарвна, рухома рідина з характерним запахом і пекучим смаком. Спирт етиловий виробляють з харчових видів сировини: крохмалевмісної (зернові, картопля) і цукровмісної (бурякоцукрова і тростинна меласа, цукровий буряк) мікробіологічним способом. Етанол іншого походження для виробництва ЛП не використовують через присутність недопустимих домішок (спирту метилового та інших сполук).

Етанол можна віднести до неводних розчинників з певною умовністю, оскільки використовується не абсолютний етанол, а водно-спиртові розчини різної концентрації. Етанол змішується у всіх співвідношеннях з водою, гліцерином, етером, хлороформом. При змішуванні з водою відбувається зменшення об'єму (**контракція**). Він нейтральний, не окислюється киснем повітря, має бактеріостатичну та бактерицидну дію.

До негативних властивостей етанолу слід віднести його неіндиферентність, смертельна доза 96 %-ого спирту етилового — близько 200—300 мл (!). Він сприяє осадженню білків, ферментів, легко займається, має високу гігроскопічність, несумісний з окисниками, з деякими солями утворює кристалічні сполуки.

Етанол є одним з найбільш популярних розчинників для виготовлення фармацевтичних препаратів. На виробництво надходить 96,2—96,7 %-вий етанол, який розводять водою або слабким спиртом до необхідної концентрації.

Методи одержання та визначення концентрації етанолу, розрахункові задачі з приготування водно-спиртових розчинів та алкоголеметричні таблиці наведено в ДФУ, а також у навчальному посібнику «Алкоголеметрія. Рекуперація та ректифікація етанолу».

Гліцерин (**Glycerinum**) — пропантриол-1,2,3; 1,2,3-триоксипропан $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$ — трьохатомний спирт; сиропоподібна безбарвна в'язка рідина солодкого смаку, без запаху. Гліцерин може залишатися рідким при дуже низьких температурах, але дистильований гліцерин високої чистоти при дуже повільному охолодженні може бути отриманий у вигляді кристалів орторомбічної форми з температурою плавлення 17,9 °С; при переохолодженні до мінус 70—100 °С можна отримати склоподібний гліцерин.

Чистий гліцерин кипить при 290 °С; при найменшому забрудненні переганяється з розкладанням; без розкладання переганяється у вакуумі і з перегрітою парою. Температура кипіння водних розчинів гліцерину зменшується з пониженням концентрації гліцерину (при вмісті 5 % води температура кипіння становить 160—161 °С), густина його дорівнює 1,26362 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 значення для суміші, що містить 57 % гліцерину, одночасно підвищується температура. Гліцерин гігроскопічний, він поглинає до 40 % води, розчиняє багато органічних й неорганічних речовин: солі, їдкі луги, цукри, ароматичні спирти та ін.

У фармацевтичній практиці використовують не абсолютний гліцерин, як і спирт етиловий, а розведений водою, з вмістом гліцерину 86—90 % і густиною 1,225—1,235, тобто з вмістом води 12—15 %. Це пов'язано з тим, що безводний гліцерин дуже гігроскопічний і має подразнювальні властивості.

Етер медичний (**Aether medicinalis**) — діетиловий етер. Безбарвна, прозора, легкозаймиста рідина своєрідного запаху, пекучого на смак. Етер медичний частіше називають просто ефіром (етером). Він розчиняє багато лікарських речовин. Розчиняється в 12 частинах води, змішується в усіх відношеннях зі спиртом етиловим, хлороформом, етером петролейним, жирними та ефірними оліями. За здатністю розчиняти аналогічний хлороформу — у ньому розчиняються ті ж самі ЛР і приблизно в такій же концентрації, що й у хлороформі.

Пари етеру отруйні, вони мають здатність осідати, дуже рухливі і можуть накопичуватися на далекій відстані від джерела випаровування. Температура займання ефіру — 40 °С. Він, як і хлороформ, має наркотичну дію, належить до сильнодіючих речовин, як неводний розчинник використовується рідко ----- лише в комбінації з іншими розчинниками.

Хлороформ (**Chloroformium**). Безбарвна, прозора, рухлива рідина з характерним запахом і солодким смаком. Змішується в усіх співвідношеннях зі спиртом етиловим, етером. У хлороформі добре розчиняються лікарські речовини, нерозчинні або малорозчинні у воді. Він має, як і всі галогенопохідні, наркотичну і дезінфікувальну дію, належить до

сильнодіючих речовин.

Хлороформ використовується переважно в лікарських формах для зовнішнього застосування, як правило, у комбінації з іншими розчинниками — спиртом етиловим, етером, жирними оліями.

Жирні олії (**Olea pinguid**). Являють собою суміші естерів гліцерину і вищих жирних кислот. За зовнішнім виглядом — прозорі або ледь забарвлені маслянисті рідини без запаху або зі слабким характерним запахом. У виробництві розчинів використовують рафіновані рослинні олії, отримані тільки методом холодного пресування. Як і всі жири, рослинні олії не змішуються з водою, малорозчинні в спирті етиловому, але легко — в етері та хлороформі.

Для приготування лікарських препаратів найчастіше використовують: мигдальну, персикову, оливкову, соняшникову, соєву та інші олії. Якість їх регламентована відповідними НД за певними показниками: в'язкість, число омилення, йодне, кислотне, етерне числа тощо. Розчинення ЛР в них, як і в гліцерині, слід проводити при нагріванні.

Будучи біологічно нешкідливими, фармакологічно індиферентними, рослинні олії мають невисоку хімічну стабільність. Наявність в їх складі ненасичених жирних кислот є причиною їх згіркнення. При цьому в результаті окиснення і гідролізу жирів утворюються пероксидні сполуки, альдегіди та інші продукти, а олії набувають неприємного смаку і запаху. Світло, кисень повітря, волога і різні мікроорганізми посилюють ці процеси.

Масло вазелінове (Oleum vaselini). Являє собою фракцію нафти. Безбарвна, прозора, масляниста рідина без смаку і запаху, є сумішшю насичених вуглеводнів $C_{10}H_{22}$ — $C_{15}H_{32}$. Зміщується у будь-яких співвідношеннях з етером, хлороформом, бензином, оліями (крім рицинової), не розчиняється у воді й спирті. За розчинювальною активністю можна порівняти з рослинними оліями.

Масло вазелінове не всмоктується шкірою і слизовими оболонками, зменшує резорбцію АФІ. Істотним недоліком є те, що при нанесенні на шкіру воно значною мірою перешкоджає її газо- і теплообміну. З цієї причини, а також через обмежену розчинювальну здатність використовується рідше, ніж рослинні олії. Ширше використовується в технології м'яких ЛФ.

Димексид (**Dimexidum**) — диметилсульфоксид. Сіркоорганічна сполука, похідна сульфур діоксиду. Безбарвна, прозора рідина або безбарвні кристали зі специфічним запахом. Дуже гігроскопічний. Зміщується в усіх співвідношеннях із водою, спиртом, ацетоном, гліцерином, хлороформом, етером, рициновою олією. Є розчинником багатьох ЛР різної хімічної природи.

Интерес до цього розчинника пов'язаний не тільки з його високою розчинювальною здатністю, але й з властивістю легко проникати крізь неушкоджені тканини, проводячи із собою розчинені речовини. Крім того, димексид має знеболювальну, протизапальну та жарознижувальну дію, а також антимікробний ефект. Ці властивості димексиду широко використовують у технології рідких і м'яких лікарських форм.

Поліетиленгліколі (ПЕГ) одержують шляхом поліконденсації окису етилену і етиленгліколю, які відрізняються за середньою молекулярною масою. ПЕГ 200, 300, 400, 600 — в'язкі, безбарвні, прозорі, помірно гігроскопічні рідини зі слабким характерним запахом. Вони нейтральні, фізіологічно індиферентні, розчиняються у воді і спирті, стійкі при зберіганні і не піддаються гідролізу.

ПЕГ має здатність розчиняти багато лікарських речовин. Як розчинники застосовуються низькомолекулярні поліконденсати, що перебувають за нормальних умов у рідкому стані. Найчастіше використовується поліетиленоксид (ПЕО 400) — як гарний розчинник сульфаніламідів, анестезину, камфори, кислот бензойної та саліцилової, фенобарбіталу тощо.

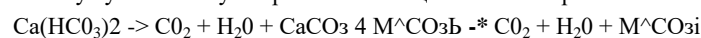
У виробництві рідких лікарських форм як розчинники також використовують етилолеат, бензилбензоат, есилон-4, есилон-5 та ряд інших.

6.7. ОДЕРЖАННЯ ОЧИЩЕНОЇ ВОДИ

Процес поліпшення якості вихідної води, призначеної для використання в промислових умовах називають водопідготовкою. Фармацевтичне виробництво є великим споживачем водопровідної води питної якості, знесоленої і очищеної води, методи одержання яких розглянемо далі.

Питна водопровідна вода має бути безпечна як в епідемічному відношенні, так і нешкідлива за хімічним складом, а також мати сприятливі органолептичні властивості. Епідемічна безпечність води визначається загальним числом (кількістю) мікроорганізмів і числом бактерій групи кишкової палички. За мікробіологічними показниками питна вода повинна відповідати вимогам НД.

Одним із джерел отримання водопровідної води є природна вода, що містить велику кількість хімічних домішок, тому її піддають спеціальному очищенню. Основною вимогою **водопідготовки** є використання вихідної води, яка не містить або містить мінімальну кількість домішок, здатних при дистиляції в апаратах утворювати твердий шар — накип. У появі накипу беруть участь різні речовини, основні серед них — розчинні кальцій і магній гідрокарбонати, які при нагріванні розпадаються на вільну вуглекислоту і нерозчинні кальцій і магній карбонати:

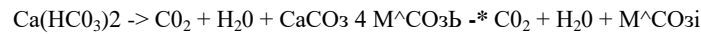


Процес поліпшення якості вихідної води, призначеної для використання в промислових умовах називають водопідготовкою. Фармацевтичне виробництво є великим споживачем водопровідної води питної якості, знесоленої і очищеної води, методи одержання яких розглянемо далі.

Питна водопровідна вода має бути безпечна як в епідемічному відношенні, так і нешкідлива за хімічним складом, а також мати сприятливі органолептичні властивості. Епідемічна безпечність води визначається загальним числом (кількістю) мікроорганізмів і числом бактерій групи кишкової палички. За мікробіологічними показниками

питна вода повинна відповідати вимогам НД.

Одним із джерел отримання водопровідної води є природна вода, що містить велику кількість хімічних домішок, тому її піддають спеціальному очищенню. Основною вимогою **водопідготовки** є використання вихідної води, яка не містить або містить мінімальну кількість домішок, здатних при дистиляції в апаратах утворювати твердий шар — накип. У появі накипу беруть участь різні речовини, основні серед них — розчинні кальцій і магній гідрокарбонати, які при нагріванні розпадаються на вільну вуглекислоту і нерозчинні кальцій і магній карбонати:



Воду, що містить багато солей кальцію і магнію, називають **твердою**, а воду з незначною кількістю їх — **м'якою**. Повною твердістю води називають твердість природної води, яка не піддається нагріванню або будь-якому іншому виду пом'якшення. Під загальною твердістю води розуміють сумарну концентрацію солей кальцію і магнію.

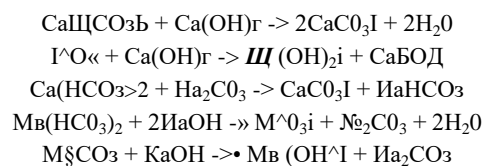
При нагріванні кальцій і магній гідрокарбонати у воді розкладаються, і в осад випадають кальцій і магній карбонати. Як наслідок твердість води зменшується, тому іноді вживаються терміни «усунена» або «тимчасова» твердість води. Твердість, що залишилася після кип'ятіння у воді протягом години, називають **постійною**. Твердість води виражається в міліграм-еквівалентах (мг-екв) кальцію і магнію, які містяться у 1 л води. За твердістю воду класифікують:

- > дуже м'яка — 0—1,5;
- > м'яка — 1,5—3;
- > середня — 3—6;
- > тверда — 6—10;
- > дуже тверда — понад 10.

В утворенні накипу також беруть участь мінеральні солі, механічні домішки, розчинені органічні речовини, кремнезем, силікати, ферум гідрокарбонат, глинозем та інші речовини, які необхідно обов'язково усунути. Залежно від характеру домішок і призначення води її очищення ведуть різними способами.

Видалення механічних домішок. Механічні домішки звичайно відокремлюють відстоюванням з подальшою декантацією або фільтруванням. З цією метою використовують пісочні фільтри. Воду з високою тимчасовою і постійною твердістю піддають попередньому зм'якшенню, послуговуючись методами осадження та іонного обміну

Метод осадження. Цей метод полягає в переведенні іонів кальцію і магнію в малорозчинні сполуки шляхом додавання до води розчинів попередньо розрахованих кількостей кальцій гідроксиду, натрій гідроксиду, натрій карбонату кристалічного та ін.



Після кількох годин взаємодії накипоутворювачів із зазначеними реактивами утворюються осадки, які потім видаляють відстоюванням або фільтруванням.

Метод іонного обміну. Метод ґрунтується на обміні катіонів кальцію і магнію на катіони натрію або водню, що містяться в практично нерозчинному у воді матеріалі — катіоніті.

Вода, пропущена через катіонітові фільтри, буде містити лише натрієві солі або мінеральні кислоти, які добре розчиняються і нездатні утворювати накип в апаратах для перегонки. Цей метод має ряд переваг перед осадженням: більш якісне усунення твердості води; проста будова і обслуговування апаратури; низька вартість водопідготовки; можливість одночасного видалення органічних речовин. Недоліком методу слід вважати збільшення кислотності та кількості деяких солей у зм'якшеній воді. Докладніше цей метод описаний у розділі, присвяченому одержанню демінералізованої води способом іонного обміну.

Коагуляція колоїдних домішок. Колоїдну каламуть можна видалити лише після попереднього укрупнення завислих часток. Для руйнування колоїдної системи необхідно нейтралізувати електричний заряд частинок. Позбавлені заряду частинки під дією сил взаємного притягання з'єднуються — коалесціюють. Як електроліти використовують алюміній сульфат або галуни алюмокалієві. Через наявність у воді амоніаку, головним джерелом якого в природних водах є білкові сполуки, перед початком дистиляції у вихідну воду також додають галуни. У результаті взаємодії галунів і амоніаку утворюється нелеткий амоній сульфат і виділяється кислота хлороводнева. Для зв'язування останньої перед початком перегонки додають кристалічний натрій фосфат двозаміщений.

Токсикологічні показники якості води характеризують нешкідливість її хімічного складу. Концентрація хімічних речовин, що зустрічаються в природних водах або доданих до води в процесі її обробки, не повинна перевищувати існуючих нормативів.

Воду демінералізовану (знесолену) одержують, як правило, з водопровідної води питної якості, яка попередньо піддається ретельному аналізу, тому що в ній міститься значна кількість розчинених і завислих речовин. Демінералізація води (звільнення від присутності небажаних катіонів та аніонів) у промислових умовах проводиться за допомогою іонного обміну і методів розділення через мембрану.

Іонний обмін ґрунтується на використанні іонітів — сітчастих полімерів різного ступеня зшивки, з гелевою або

мікропористою структурою, ковалентно зв'язаних з іоногенними групами. Дисоціація цих груп у воді або розчинах дає іонну пару — фіксований на полімері іон і рухливий протиіон, який обмінюється на іони однойменного заряду (катиони або аніони) з розчину.

Промислова іонообмінна установка складається з 3—5 пар катіонітових і аніонітових колонок (рис. 6.3). двозаміщений.

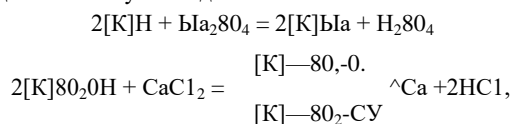
Токсикологічні показники якості води характеризують нешкідливість її хімічного складу. Концентрація хімічних речовин, що зустрічаються в природних водах або доданих до води в процесі її обробки, не повинна перевищувати існуючих нормативів.

Воду демінералізовану (знесолену) одержують, як правило, з водопровідної води питної якості, яка попередньо піддається ретельному аналізу, тому що в ній міститься значна кількість розчинених і завислих речовин. Демінералізація води (звільнення від присутності небажаних катіонів та аніонів) у промислових умовах проводиться за допомогою іонного обміну і методів розділення через мембрану.

Іонний обмін ґрунтується на використанні іонітів — сітчастих полімерів різного ступеня зшивки, з гелевою або мікропористою структурою, ковалентно зв'язаних з іоногенними групами. Дисоціація цих груп у воді або розчинах дає іонну пару — фіксований на полімері іон і рухливий протиіон, який обмінюється на іони однойменного заряду (катиони або аніони) з розчину.

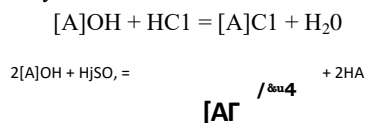
Промислова іонообмінна установка складається з 3—5 пар катіонітових і аніонітових колонок

У фармацевтичній промисловості використовують сильнокислотні сульфокатіоніти КУ-1, КУ-2 і пористий КУ-23. У Н-формі (катіоніт з рухливим атомом Гідрогену) вони обмінюють всі катиони, що містяться у воді. Іонообмін на катіоніті можна подати в такому вигляді:



де К — полімерний каркас катіоніту.

Слабкоосновні марки ЕДЕ-10П, що застосовувались протягом тривалого часу, замінюються на сильноосновні АВ-17 і АВ-17, які в ОН-формі (аніоніт з рухливою гідроксильною групою) обмінюють усі аніони, що містяться у воді. Реакція аніонного обміну відбувається за схемою:



де А — полімерний каркас аніоніту.

Серед методів розділення через мембрану можна виділити: зворотний осмос, ультрафільтрацію, діаліз і електродіаліз, випаровування крізь мембрану. Ці методи базуються на використанні перегородок, які мають селективну проникність, завдяки чому можливе одержання води без фазових і хімічних перетворень.

Зворотний осмос (гіперфільтрація) — перехід розчинника (води) з розчину крізь напівпроникну мембрану під дією зовнішнього тиску. Надлишковий робочий тиск сольового розчину набагато більший від осмотичного. Рушійною силою зворотного осмосу є різниця тисків по обидві сторони мембрани. Цей метод розділення вперше був запропонований у 1953 році Ч.Е. Рейдом для знесолення води.

Ультрафільтрація — процес мембранного розділення розчинів високомолекулярних сполук під дією різниці тисків. Цей метод використовують, якщо осмотичний тиск значно менший порівняно з робочим тиском. Рушійною силою є різниця тисків — робочого й атмосферного.

Для розділення застосовують мембрани двох типів:

1. **Пористі** — із розміром пор KГ^4 — $1(\text{Г}^3 \text{ мкм})$ (0,1—1 нм). Селективна проникність ґрунтується на адсорбції молекул води поверхнею мембрани та її порами. При цьому утворюється сорбційний шар товщиною кілька нанометрів. Адсорбовані молекули переміщуються від одного центру адсорбції до іншого, не пропускаючи солі. Нині випускаються ультрафільтраційні ацетатцелюлозні мембрани — УАМ 50м з діаметром пор до 5 нм, УАМ 100м — 7,5 нм, УАМ 150м — 12,5 нм, УАМ 200м — 17,5 нм, УАМ 300м — 25,0 нм і УАМ 500 м — більше 30,0 нм.

Непористі дифузійні мембрани утворюють водневі зв'язки з молекулами води на поверхні контакту. Під дією надлишкового тиску ці зв'язки розриваються, молекули води дифундують у протилежну сторону мембрани, а на місця, що утворилися, проникають наступні. Таким чином, вода нібито розчиняється на поверхні і дифундує всередину шару мембрани. Солі та майже всі хімічні сполуки, крім газів, не можуть проникнути крізь таку мембрану. Випускаються гіперфільтраційні ацетатцелюлозні мембрани МГА-80, МГА-90, МГА-95, МГА-100. Цифри в марці означають відсоток селективності S, який розраховують за формулою:

$$S = \frac{C_1 - C_2}{C_1} \cdot 100\%, \quad (6.4)$$

де C_1 і C_2 — концентрації речовини у вихідному розчині і фільтраті, мг/мл.

Електродіаліз. Механізм розділення ґрунтується на спрямованому русі іонів у поєднанні із селективною дією мембран під впливом постійного струму. Як іонообмінні мембрани застосовують:

- **катіонітові** марки: МК-40 з катіонітом КУ-2 в Ш-формі і основою на поліетилені високого тиску та МК-40 л, армовану лавсаном;
- **аніонітові** марки: МА-40 з аніонітом ЕДЕ-10П в СІ-формі на основі поліетилену високого тиску і МА-41 л — мембрану із сильноосновним аніонітом АВ-17, армовану лавсаном. Випускаються електродіалізні установки ЕДУ-100 і ЕДУ-1000 продуктивністю 100 и 1000 м³/добу.

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 целюфану, поліетилену, ацетатцелюлози та ін.

Перевагою мембранних методів, які все більше впроваджуються у виробництво, є значна економія енергії. Витрати її при одержанні води очищеної або аналогічної за чистою демінералізованої становлять (кВт*час/м³): дистиляцією — 63,6; електролізом — 35,8; зворотним осмосом — 3,7. Також можливо порівняно легко регулювати якість води. Недоліком методу є небезпека концентраційної поляризації мембран і отворів, що може призвести до проходження небажаних іонів або молекул у фільтрат.

Вода демінералізована використовується для миття склотари, закупорювальних і допоміжних матеріалів, а також для живлення аквадистиляторів під час одержання води очищеної (дистильованої) і води для ін'єкцій.

Воду очищену отримують переважно методом дистиляції (перегонки) водопровідної питної або демінералізованої води в дистиляційних апаратах різних конструкцій. Основними вузлами будь-якого дистиляційного апарата є випарник, конденсатор і збірник. Суть методу перегонки полягає в тому, що вихідну воду заливають у випарник і нагрівають до кипіння. Відбувається фазове перетворення рідини в пару, при цьому водяна пара спрямовується в конденсатор, де конденсуються й у вигляді дистилату надходить в приймач. Такий метод вимагає великої кількості енергії, тому на деяких заводах отримують воду очищену методами розділення крізь мембрану.

Одержання води очищеної дистиляцією на фармацевтичних підприємствах здійснюється за допомогою дистиляційних апаратів, високопродуктивних колонних установок і різних конструкцій термокомпресійних дистиляторів. Для недистиляційних методів отримання води застосовують дво- і триступінчаті установки зворотного осмосу з ультрафільтрацією від різних виробників.

При одержанні стерильних препаратів не парентерального призначення, для застосування дітям до одного року, для промивання великих ранових поверхонь, опіків, після хірургічних втручань тощо, для приготування розчинів з лімітом пірогенності використовують **воду високоочищену або воду для ін'єкцій**.

Високоочищена вода (Aqua valde purificata) — особливо чиста, апірогенна, вільна від домішок органічних і неорганічних речовин, повинна відповідати усім вимогам ДФУ. Її отримують комбінованими методами мембранного розділення (наприклад, методом подвійного осмосу з деіонізацією та ультрафільтрацією) на спеціально сконструйованому обладнанні. Для забезпечення належної якості такої води слід використовувати валідовані процедури і регулярний контроль електропровідності й мікробної чистоти в процесі виробництва.

Вода для ін'єкцій (Aqua pro injectionibus) повинна відповідати всім вимогам до води очищеної, а також має бути стерильною і апірогенною. Вода для ін'єкцій повинна бути вільною від механічних видимих включень, які визначають відповідно до настановних документів. Термін використання води для ін'єкцій регламентується 24 годинами з моменту одержання, за умови її зберігання в асептичних умовах.

6.8. ОСНОВНІ ЧИННИКИ ВПЛИВУ НА ПОВНОТУ І ШВИДКІСТЬ РОЗЧИНЕННЯ

Повнота і швидкість розчинення твердих речовин або змішування рідин залежить від багатьох чинників:

✓ Властивості речовин, що розчиняють (розчинність, агрегатний стан, розмір частинок, фізико-хімічні показники тощо);

S Властивості розчинника (природа, в'язкість, густина, леткість та ін.)

S Умови процесу (температура, перемішування тощо);

■S Використання спів розчинників, гідротропних речовин, солубілізації.

Розчинення речовин здійснюється в реакторах при постійному перемішуванні. Для розчинення важко- і повільнорозчинних речовин використовують реактори з оболонками. Для приготування олійних або гліцеринових розчинів також використовують реактори з підігрівом. Як правило, розчинення речовин відбувається без особливих труднощів. Але слід пам'ятати, що при розчиненні етанолу, багатьох лугів, кислот та інших речовин у воді виділяється тепло, тому додаткове нагрівання для прискорення процесу призводить до зменшення розчинності. Іноді розчинення супроводжується

зміною сумарного об'єму, це відбувається при змішуванні етанолу, гліцерину та інших спиртів з водою.

Процесом розчинення можна управляти, варіюючи різними технологічними факторами. Так, для збільшення швидкості розчинення можна змінювати температурний режим, збільшувати різницю концентрацій, зменшувати в'язкість і товщину прилеглому дифузійного шару шляхом зміни гідродинамічних умов, подрібнювати вихідну сировину, збільшуючи поверхню контактування з розчинником і т. д. Перемішування дозволяє переміщати шари рідини в реакторі, збільшуючи різницю концентрацій, замінюючи молекулярну дифузію в рідкому середовищі на конвективне і турбулентне масоперенесення. Інтенсивне перемішування зменшує товщину дифузійного прилеглому шару.

Перемішування широко застосовується в хіміко-фармацевтичному виробництві для рівномірного розподілу складових компонентів у рідких середовищах, а також для прискорення теплових, дифузійних і хімічних процесів. На

кількості лопатей (рис. 6.4), розташованих перпендикулярно або похило до осі

практиці використовують такі способи:

- > **механічне перемішування** — за допомогою мішалок різних конструкцій, які застосовуються для перемішування рідких і сипких сумішей;
- > **циркуляційне перемішування** здійснюється шляхом багаторазового перекачування рідини насосом або за допомогою сопел через апарат;
- > **пневматичне перемішування** — перемішування за допомогою стисненого повітря або іншого газу за допомогою пульсаторів або барботера; перемішування в трубопроводах;
- > **акустичне перемішування** — здійснюється за допомогою генераторів ультразвуку, при цьому виникають кавітації і механічний вплив на тверду фазу, що значно прискорює процес розчинення.

Найбільш поширеним є механічне перемішування за допомогою мішалок різних конструкцій. Залежно від швидкості обертання вони поділяються на **тихохідні** (0,2—1,5 об/с) і **швидкохідні** (2,0—30 об/с). Робочою частиною мішалки є лопаті різної форми, які кріпляться на валу і приводяться в обертальний рух від електропривода, встановленого, як правило, зверху на кришці реактора. Для приготування розчинів використовують і нижньопривідні змішувальні пристрої.

Загальним недоліком усіх тихохідних мішалок є великі розміри значні пускові перевантаження, необхідність використання редукторів із великим передаточним числом.

За будовою лопатей розрізняють мішалки **лопатеві**, **пропелерні**, **турбінні** та ін. Іноді для перемішування використовують спеціальні мішалки, наприклад, якірні чи рамні. Залежно від конструкції апарата і розташування вала мішалки перемішування буває горизонтальне, вертикальне або похиле.

Лопатеві мішалки використовуються для перемішування рідин з невеликою в'язкістю (до 0,1 Па*с). Вони складаються з двох або більшої кількості лопатей.

На кінці лопаті швидкість складає 1—5 м/с, тому перемішуються тільки шари, що знаходяться у безпосередній близькості від лопатей, створюючи ламінарні і радіальні потоки. Для збільшення об'єму перемішування шарів рідини створюють багаторядні (багатоюрусні) мішалки, в яких на одному валу на різній висоті кріпляться декілька лопатей. Для збільшення осьових потоків лопаті роблять похилими. До лопатевих конструкцій відносять мішалки спеціального призначення: якірні, рамні і планетарні.

Якірні мішалки використовуються для перемішування густих чи в'язких рідин і мас. Вони мають форму, відповідну до внутрішньої поверхні реактора, їх діаметр близький до внутрішнього діаметра апарата. Перебуваючи на відстані 6—8 мм від стінки, якірна лопать під час роботи очищає внутрішню стінку і дно апарата, внаслідок цього поліпшується теплообмін і унеможливають перегрівання вмісту. Швидкість обертання невелика і становить 1,0—1,3 об/с.

Рамні мішалки, подібно до якірних,— міцні, а тому призначені для в'язких рідин. Складаються з кількох лопатей, з'єднаних у вигляді рами для перемішування широких по всій товщині шарів рідини. Швидкість перемішування близька до 1,3 об/с.

Планетарні мішалки складаються із центральної та бічних лопатей, пов'язаних з головною системою передач. Бічні лопаті обертаються разом із центральною, але мають і власне обертання навколо своєї осі. Така конструкція мішалки забезпечує перемішування в'язких і густих рідин у всіх шарах апарата.

Пропелерні мішалки мають гвинтоподібно вигнуті лопаті — кут нахилу по довжині — від 45° на початку вала і зі змінним нахилом до 90° на кінці лопаті (рис. 6.5), тому різні ділянки лопаті під різним кутом зустрічають рідину і створюють інтенсивні осьові вертикальні потоки. Це забезпечує підхоплення усіх її шарів і перемішування всього об'єму. Пропелерна мішалка може складатися з двох або трьох лопатей, діаметр яких становить 0,25—0,3 діаметра апарата. Швидкість обертання для в'язких рідин складає 2—8 об/с, для легкорухомих — 3—30 об/с.

Їх часто використовують для швидкісного перемішування розчинів з невеликою в'язкістю. Один пропелер дозволяє проводити інтенсивне перемішування рідини в зоні, висота якої дорівнює діаметру апарата. При робочій висоті, що перевищує діаметр апарата, на валу встановлюють кілька пропелерів.

До недоліків пропелерних мішалок відносять те, що вони непридатні для перемішування дуже в'язких рідин; різна інтенсивність перемішування різних шарів (поблизу мішалки і далі від неї), вони непридатні для розчинення твердих речовин з великою щільністю, складні у виготовленні та дорогі.

Турбінні мішалки добре перемішують нев'язкі, в'язкі рідини та суспензії зі завислими частинками. Турбіни бувають відкритого і закритого типів. Діаметр турбін становить 0,25—0,5 діаметра апарата, вони обертаються зі швидкістю 2—30 об/с. Стандартні турбіни виготовляють діаметром 300,400,500 і 600 мм.

Турбінні мішалки відкритого типу складаються з робочих коліс із прямими і зігнутими лопатями, а турбінні мішалки закритого типу мають робоче колесо з каналами. Закрита турбіна, на відміну від відкритої, створює під час роботи радіальні потоки. Рідина надходить до мішалки по центральному отвору і викидається по дотичній до колеса. При багаторазовому русі рідини цикл повторюється і забезпечує ефективне перемішування. Турбінні мішалки складніші у виготовленні, тому вони дорожчі.

Турбінні мішалки створюють переважно радіальні та осьові потоки рідини, забезпечуючи інтенсивне перемішування в усьому об'ємі. Круговий (тангенціальний) рух рідини поступово починає переважати, утворюючи

«вирву» і може настати момент, коли швидкість обертання мішалки дорівнюватиме швидкості кругового руху рідини. У цьому випадку ефективність перемішування буде зведена до мінімуму. Тому швидкість обертання мішалок не повинна перевищувати критичного значення, яке розраховується за формулою:

$$n_{кр} = \frac{1}{1800} \sqrt{\frac{g}{A}} \quad (6.7)$$

де $n_{кр}$ — критична швидкість обертання мішалки;

L — радіус апарата, м;

H — відстань від поверхні рідини до верхнього краю апарата, м.

Для зменшення цих явищ на внутрішніх стінках апаратів закріплюють нерухомі перегородки або ж мішалку поміщають у спеціальний дифузор.

Знання теоретичних основ процесів розчинення і перемішування дозволить управляти різними технологічними факторами, що впливають на ці процеси, і одержувати якісну продукцію.

ІНФОРМАЦІЙНІ РЕСУРСИ ДО ТЕМИ

1. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для сіуд. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В.І. Чуешов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. - 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ : Оригінал, 2012. - Ч. 1. - С. 364-398.
2. Технологія лікарств промислового виробництва: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч. / В.И. Чуешов, Е.Л. Гладух, И.В. Сайко и др. - Винница: Нова Книга, 2014. - Ч. 1. - С. 366-402.
3. Електронний варіант підручника «Технологія ліків промислового виробництва». Глава 7. — Режим доступу: <http://promferm.kh.ua/self-training/online-textbook>.
4. Державна фармакопея України. - 1-е вид. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр».- Х.: РИРЕГ, 2001. - 556 с.; Доп. 1. - 2004. - 494 с.; Доп. 2. - 2008. - 620 с.; Доп. 3. - 2009. - 280 с.; Доп. 4. - 2011. - 540 с.
5. Обладнання технологічних процесів фармацевтичних та біотехнологічних виробництв: навч. посібник для студ. вищ. навч. заклад. / М.В. Стасевич, А.О. Милянчик, І.О. Гузьова та ін.; за ред. В.П. Новікова. - Вінниця: Нова Книга, 2012. - С. 44-48.
6. Тестові завдання для контролю знань випускників спеціальності «ТФП» - Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003,- 376 с.
7. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови ВЛ.Черних.— 2-ге вид., переробл. і допов.— К.: «МОРІОН», 2010.— 1632 с.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗАСВОЄНИХ ЗНАНЬ

1. Вкажіть типи розчинення:

- а) кінетичний;
- б) дифузійний;
- в) ламінарний;
- г) турбулентний;
- д) дифузійно-кінетичний.

2. Вкажіть способи обтікання частинок твердої фази рідиною в умовах гетерогенного масообміну при перемішуванні:

- а) інерційне обтікання;
- б) ламінарна обтікання;
- в) турбулентна обтікання;
- г) природне обтікання;
- д) гравітаційне обтікання.

3. Пряме обтікання частинок рідиною, це:

- а) падіння частинок речовини в рухому рідину;
- б) обтікання частинок під дією сил інерції;
- в) переміщення рідини між нерухомими частинками речовини;
- г) обтікання за рахунок різниці густин рідкої і твердої фази;
- д) обтікання за рахунок використання ультразвуку.

4. Вкажіть кількість розчинника, що необхідно для розчинення легкорозчинних речовин:

- а) не більше 1 частини розчинника;
- б) від 1 до 10 частин розчинника;
- в) від 30 до 100 частин розчинника;
- г) понад 10 000 частин розчинника;
- д) від 10 до 100 частин розчинника.

ЛЕКЦІЯ 11. Теоретичні основи процесу очищення рідин і газів від механічних домішок.

Характеристика процесу фільтрування. Фільтрувальні перегородки і матеріали. Принцип ДІІ апаратів для фільтрування рідин. Глибинне і мембранне фільтрування. Стерилізаційна фільтрація. Центрифугування. Очищення повітря і газів.

Очищення неоднорідних дисперсних систем від механічних домішок може здійснюватися за рахунок **відстоювання** під дією сили тяжіння, **осадження** за допомогою відцентрової сили, магнітного чи електростатичного поля або **фільтрування**. В фармацевтичному виробництві ліків найчастіше застосовують фільтрацію рідин, повітря і газів.

7.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСУ ФІЛЬТРУВАННЯ

Очищення газоподібних або рідких систем від механічних домішок зазвичай здійснюється **фільтруванням** за допомогою пористих перегородок, які пропускають рідину (газ, повітря) і затримують тверді частинки. Рушійною силою процесу фільтрування є різниця тисків по обидві сторони фільтрувальної перегородки, яка відповідає опорі зустрічного потоку фільтрату під час його проходження крізь шар осаду, що утворюється на фільтрувальній перегородці. Ця різниця тисків може створюватися різними способами:

- масою стовпа рідини;
- нагнітанням рідинними насосами;
- надлишковим тиском стисненого газу;
- створенням вакууму під фільтрувальною перегородкою;
- за допомогою відцентрової сили.

Якщо припустити, що тиск рідини в порах перегородки є ламінарним і що рідина проходить велику кількість капілярів однакової довжини і перерізу, то залежність між окремими факторами, що впливають на процес фільтрування, може бути виражена рівнянням Пуазейля:

$$\begin{aligned} & \text{де } V \text{—обсяг рідини що витікає, м}^3; \\ & \wedge \text{— поверхня фільтра, м}^2; \gamma \text{— кількість капілярів на 1 м}^2; r \text{—} \\ & \text{середній радіус капілярів, м; } \cdot d P \quad X \quad (7.1) \\ & \Delta P \text{— різниця тисків по обидві сторони фільтрувальної перегородки, Н/м}^2; \\ & t \text{— час фільтрування, с;} \\ & \tau \text{— абсолютна в'язкість фільтрату, Н-с/м}^2; \\ & l \text{— середня довжина капілярів, м.} \end{aligned}$$

З рівняння Пуазейля легко вивести швидкість фільтрування. Знаменник правої частини рівняння виражає опір, який чинить фільтр рухові рідини. Цей опір є сумою опору осаду та фільтрувального матеріалу. Зазвичай опір останнього невеликий порівняно з опором осаду і ним можна знехтувати. Отже, швидкість фільтрування (тобто кількість фільтрату на одиницю площі за одиницю часу) прямо пропорційна різниці тиску і обернено пропорційна опорі осаду.

Залежно від розміру твердих частинок, що видаляються, розрізняють такі види фільтрування:

- > **грубе** — для видалення твердих частинок розміром понад 50 мкм;
- > **тонке** — для видалення твердих частинок і деяких мікроорганізмів розміром від 50 до 5 мкм;
- > **мікрофільтрування** (стерилізаційне фільтрування) — для видалення мікроорганізмів і інших частинок розміром від 5—10 до 0,2 мкм;

> **ультрафільтрування** — для видалення пірогенів і мікрочастинок розміром 0,1—0,001 мкм;

Vⁱ гіперфільтрування (зворотний осмос) — для розділення речовин на молекулярному рівні з молекулярною масою менше 500 і розмірами від 0,0001 до 0,001 мкм.

Серед безлічі факторів впливу на процес фільтрування можна виділити такі: властивості фільтрувальної перегородки (площа поверхні, стисливість, кількість і довжина пор та ін.); різниця тиску по обидві сторони фільтра; характеристики твердих компонентів фільтрованої системи (концентрація та розмір частинок, їхня стисливість і т. д.); опір фільтрувальної перегородки рухові фільтрату; опір осаду на фільтрі проходженню фільтрату; в'язкість фільтрату; температура тощо. Розглянемо їх більш детально.

7.2. ФІЛЬТРУВАЛЬНІ ПЕРЕГОРОДКИ І МАТЕРІАЛИ

Найважливіша частина будь-якого фільтра - фільтрувальна перегородка, яка повинна затримувати тверді частинки і легко відділятися від них, мати достатню механічну міцність, низький гідравлічний опір та хімічну стійкість. Вона не повинна змінювати фізико-хімічні властивості фільтрату, має забезпечувати можливість регенерації, бути доступною і дешевою. В особливих випадках можуть висуватися додаткові вимоги.

Вибір фільтрувальних перегородок зумовлюється фізико-хімічними властивостями фільтрованої «суспензії» (здатність до розчинення рідкої фази, леткість, в'язкість, рН середовища тощо), концентрацією і дисперсністю твердої фази, вимогами до якості фільтрату, масштабами виробництва і т. д.

Залежно від дисперсності твердої фази, хімічної агресивності та в'язкості рідкого середовища застосовують фільтрувальні перегородки з металевих, скляних, бавовняних, вовняних і полімерних волокон чи сіток, а також з нетканних матеріалів. Тривалим терміном служби відрізняються пористі керамічні, металеві й металокерамічні плитки, які одержують спіканням каліброваних частинок між собою або в присутності сполучних речовин.

швидкість фільтрування (тобто кількість фільтрату на одиницю площі за одиницю часу) прямо пропорційна різниці тиску і обернено пропорційна опору осаду.

Залежно від розміру твердих частинок, що видаляються, розрізняють такі види фільтрування:

- > **грубе** — для видалення твердих частинок розміром понад 50 мкм;
- > **тонке** — для видалення твердих частинок і деяких мікроорганізмів розміром від 50 до 5 мкм;
- > **мікрофільтрування** (стерилізаційне фільтрування) — для видалення мікроорганізмів і інших частинок розміром від 5—10 до 0,2 мкм;
- > **ультрафільтрування** — для видалення пірогенів і мікрочастинок розміром 0,1—0,001 мкм;
- Vⁱ **гіперфільтрування** (зворотний осмос) — для розділення речовин на молекулярному рівні з молекулярною масою менше 500 і розмірами від 0,0001 до 0,001 мкм.

Серед безлічі факторів впливу на процес фільтрування можна виділити такі: властивості фільтрувальної перегородки (площа поверхні, стисливість, кількість і довжина пор та ін.); різниця тиску по обидві сторони фільтра; характеристики твердих компонентів фільтрованої системи (концентрація та розмір частинок, їхня стисливість і т. д.); опір фільтрувальної перегородки рухові фільтрату; опір осаду на фільтрі проходженню фільтрату; в'язкість фільтрату; температура тощо. Розглянемо їх більш детально.

7.2. ФІЛЬТРУВАЛЬНІ ПЕРЕГОРОДКИ І МАТЕРІАЛИ

Найважливіша частина будь-якого фільтра - фільтрувальна перегородка, яка повинна затримувати тверді частинки і легко відділятися від них, мати достатню механічну міцність, низький гідравлічний опір та хімічну стійкість. Вона не повинна змінювати фізико-хімічні властивості фільтрату, має забезпечувати можливість регенерації, бути доступною і дешевою. В особливих випадках можуть висуватись додаткові вимоги.

Вибір фільтрувальних перегородок зумовлюється фізико-хімічними властивостями фільтрованої «суспензії» (здатність до розчинення рідкої фази, леткість, в'язкість, рН середовища тощо), концентрацією і дисперсністю твердої фази, вимогами до якості фільтрату, масштабами виробництва і т. д.

Залежно від дисперсності твердої фази, хімічної агресивності та в'язкості рідкого середовища застосовують фільтрувальні перегородки з металевих, скляних, бавовняних, вовняних і полімерних волокон чи сіток, а також з нетканних матеріалів. Тривалим терміном служби відрізняються пористі керамічні, металеві й металокерамічні плитки, які одержують спіканням каліброваних частинок між собою або в присутності сполучних речовин. Істотною вадою цих перегородок є необхідність видалення дрібних частинок, що проникли до пор.

За структурою всі фільтрувальні матеріали можна розподілити на ткані (натурального і синтетичного походження) і неткані.

Ткані матеріали, у свою чергу, поділяють:

- на натуральні бавовняні (бельтинг, полотно, саржа, марля і т. д.) з розміром пор від 2,9 до 55 мкм;
- натуральні вовняні (різні види сукна) і натуральні шовкові тканини;
- синтетичні тканини з поліхлорвінілового, поліамідного, лавсанового, капронового, нейлонового, тефлонового, акрилового та інших волокон;
- тканини з неорганічних волокон (азбестові й скляні волокна).

До **нетканних** фільтрувальних матеріалів відносять:

- фільтрувальний папір марки АФБ-1 з розмірами пор 8—12 мкм, АФБ-5 — з порами 5—7 мкм, БФМ — з порами 5—10 мкм;
- фільтри з полімерних і комбінованих матеріалів (перхлорвінілу ФПП- 20С; фторовмісних волокон Ф-42) тощо;
- пориста нержавіюча сталь марки ПНС-5 у вигляді стрічки з порами 7— 13 мкм, фільтрувальна нержавіюча сталь марки ФНС з розмірами пор 3-8 мкм;
- намівні (наносні) шари (зернисті порошки кизельгуру, фільтроперліту, глини білої, вугілля активованого, целюлози, кристали кальцій сульфату тощо).

Фільтрувальні матеріали перед застосуванням необхідно обов'язково промивати до повного видалення розчинних речовин, твердих частинок або волокон.

Велику роль у процесі фільтрації відіграють природа і структура осаду та фільтрувальної перегородки. Від цих факторів залежить їх порізність, здатність зберігати форму і розмір пор у процесі фільтрування. Під дією перепаду тисків осади, що складаються з дуже дрібних частинок, стають стисливими. Процес ще більше ускладнюється при полідисперсності твердої фази внаслідок відкладення дрібних частинок у просвітах між більшими. Зауважимо, що нестисливими є осади, що складаються з не дуже дрібних монодисперсних частинок. Більшість реальних осадів має властивість стисливості, ступінь якої зростає зі зменшенням розміру частинок. Стисловою може виявитися і фільтрувальна перегородка. Тому в теоретичному аналізі розрізняють процеси **фільтрування за наявності нестисливих і стисливих осадів та перегородок, або фільтрування з поступовим закупорюванням пор фільтрувальної перегородки**.

У разі тонкодисперсних суспензій, а також твердих частинок, що легко деформуються, закупорювання пор фільтрувальної перегородки і самого осаду можна уникнути шляхом додавання допоміжних речовин (у кількості 0,1—0,5, а іноді й до 2 %) або певного розподілу шару цих речовин на перегородці. Вони (діатоміт, перліт, азбест, вугілля активоване, силікагель, кизельгур, глина біла, порошок целюлози та ін.) утворюють свосередній каркас, що перешкоджає

закупорюванню пор. Якщо речовини мають адсорбційні властивості (наприклад силікагель, вугілля активоване), то вони здатні затримувати тверді частинки розміром до 0,01 мкм. Ясна річ, використовувані речовини повинні бути хімічно інертними і нерозчинними в рідкій фазі, маючи при цьому вузький фракційний склад (частинки подібних розмірів).

7.1. ПРИНЦИПИ ДІЇ АПАРАТІВ ДЛЯ ФІЛЬТРУВАННЯ РІДИН

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 для грубого фільтрування рідини. Він являє собою вертикальний циліндричний корпус, розділений фільтрувальною перегородкою (2) на дві нерівні камери. Вихідний розчин завантажують у верхню (1), а фільтрат збирається у нижній камері (3). Необхідний перепад тисків створюється вакуумом нижньої камери (верхня при цьому сполучена з атмосферою). Після промивання осад вивантажується, і цикл повторюється (рис. 7.1, а).

Нутч-фільтри зручні в тих випадках, коли необхідно отримати осади, вільні від домішок Рідини зі слизовим осадом фільтруються дуже погано. Також не слід фільтрувати етерні та спиртові витяжки та розчини, оскільки етер і спирт при великому розрідженні швидко випаровуються, а їхні пари будуть відсмоктуватися насосом і викидатися в повітря.

До поширених фільтрів періодичної дії, що працюють під тиском, відносять друк-фільтри. Вони являють собою камери, верхня половина яких закрита і герметична, тому в ній можна створювати надлишковий тиск, необхідний для прискорення фільтрації. Нижня частина друк-фільтра негерметична. Необхідний тиск створюється за допомогою стисненого повітря. Друк-фільтри можна застосовувати в тих випадках, коли працюють зі спиртовими, етерними та іншими органічними розчинниками, що мають низьку температуру кипіння. За допомогою друк-фільтрів можна фільтрувати в'язкі рідини (рис 7.1, б).

закупорюванню пор. Якщо речовини мають адсорбційні властивості (наприклад силікагель, вугілля активоване), то вони здатні затримувати тверді частинки розміром до 0,01 мкм. Ясна річ, використовувані речовини повинні бути хімічно інертними і нерозчинними в рідкій фазі, маючи при цьому вузький фракційний склад (частинки подібних розмірів).

7.1. ПРИНЦИПИ ДІЇ АПАРАТІВ ДЛЯ ФІЛЬТРУВАННЯ РІДИН

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 для грубого фільтрування рідини. Він являє собою вертикальний циліндричний корпус, розділений фільтрувальною перегородкою (2) на дві нерівні камери. Вихідний розчин завантажують у верхню (1), а фільтрат збирається у нижній камері (3). Необхідний перепад тисків створюється вакуумом нижньої камери (верхня при цьому сполучена з атмосферою). Після промивання осад вивантажується, і цикл повторюється (рис. 7.1, а).

Нутч-фільтри зручні в тих випадках, коли необхідно отримати осади, вільні від домішок Рідини зі слизовим осадом фільтруються дуже погано. Також не слід фільтрувати етерні та спиртові витяжки та розчини, оскільки етер і спирт при великому розрідженні швидко випаровуються, а їхні пари будуть відсмоктуватися насосом і викидатися в повітря.

До поширених фільтрів періодичної дії, що працюють під тиском, відносять друк-фільтри. Вони являють собою камери, верхня половина яких закрита і герметична, тому в ній можна створювати надлишковий тиск, необхідний для прискорення фільтрації. Нижня частина друк-фільтра негерметична. Необхідний тиск створюється за допомогою стисненого повітря. Друк-фільтри можна застосовувати в тих випадках, коли працюють зі спиртовими, етерними та іншими органічними розчинниками, що мають низьку температуру кипіння. За допомогою друк-фільтрів можна фільтрувати в'язкі рідини

Фільтр-прес — апарат з великою фільтрувальною здатністю та високою продуктивністю. Фільтр-прес дає можливість отримувати не тільки добре прояснені рідини, а й промиті осади. Вони складаються з ряду пустотілих чавунних рам (1) і суцільних рифлених плит (2) із жолобами, що чергуються (рис. 7.2). Між плитами і рамами прокладають фільтрувальні (3) тканинні перегородки (бельтинг), після чого весь пакет стягується гідравлічним механізмом. Фільтрована рідина, що нагнітається насосом, надходить у камери фільтр-преса, звідки фільтрат, пройшовши крізь обидві фільтрувальні перегородки кожної камери, стікає по жолобах до вихідних каналів (4), а осад накопичується всередині камер. Після видалення фільтрату здійснюють промивання осаду промивною рідиною, яка очищає і фільтрувальні перегородки, стікаючи по жолобах протилежної плити. Плити і рами, виготовлені з чавуну, сталі та кераміки, при необхідності постачають із спеціальними каналами для теплоносіїв та холодоагентів. Поверхня фільтрування у фільтр-пресі досягає 140 м², робочий тиск — 1,5 МПа, іноді до 1,6 МПа.

До групи апаратів періодичної дії відносять також **патронні фільтри**. Вони складаються з елементів у вигляді закритих знизу труб з ребрами та отворами у стінках. На ці труби нанизано пористі кільця з кераміки,

спресованого діатоміту або скла. Пучок таких патронів поміщається в закритий циліндричний корпус, де вони щільно вставляються в гнізда решітки з внутрішніми паралельними каналами, які потрібні для відведення фільтрату, що проникає крізь пористі фільтрувальні елементи. Фільтрована рідина нагнітається у простір між патронами під тиском до 0,8 МПа. За робочим циклом і способом видалення осаду патронні фільтри аналогічні з листовими. Поверхня фільтрування досягає 50 м², пористість патрона — 40 %, його довжина — до 2 м.

Відмітною особливістю фільтрів безперервної дії (*барабаний осередковий вакуум-фільтр, карусельний і стрічковий фільтри* тощо) є автоматичне чергування операцій фільтрування, промивання осаду, розвантаження, а також регенерації фільтрувальної перегородки. Оскільки ці операції здійснюються безперервно у кожній зоні фільтра і незалежно одна від одної, то і весь робочий процес безперервний.

В останні десятиліття у фармацевтичному виробництві широко використовуються такі методи розділення, як зворотний осмос, ультрафільтрація і гіперфільтрація завдяки розвитку *мембранної технології*. Перевагою перелічених методів є значна економія енергії і легке регулювання якості одержуваного фільтрату. Вони незамінні при одержанні продуктів біотехнології, стерильних розчинів термолабільних речовин, стерильного повітря і газів, оскільки здатні затримувати мікроорганізми. Більш детально про стерилізаційне фільтрування наведено в подальшому.

7.4. МЕМБРАННЕ І ГЛИБИННЕ ФІЛЬТРУВАННЯ

Фільтрувальні перегородки, що використовують для цієї мети, можуть затримувати частинки як на поверхні, так і вглибині фільтрувального матеріалу. Залежно від механізму затримування частинок розрізняють фільтри глибинні і поверхневі або мембранні.

Глибинне фільтрування. При глибинному фільтруванні частинки затримуються на поверхні і здебільшого в товщі капілярно-пористого фільтру. Уловлювання частинок відбувається за рахунок:

- > механічного гальмування й утримання в місці перетину волокон фільтрувальної перегородки;
- > у результаті адсорбції на фільтрувальному матеріалі або на ділянці капіляра, що має вигин або неправильну форму;
- > за рахунок електрокінетичної взаємодії.

Ефективність фільтра залежить від діаметра, товщини волокна і щільності структури фільтра. Цей спосіб фільтрування доцільно застосовувати для малокоцентрованих розчинів і газів (з об'ємною часткою твердої фази менше 1 %, тому що поступово відбувається закупорювання пор і зростає опір перегородки).

Глибинні фільтри виробляються з волокнистого і зернистого матеріалу, тканих, спресованих, спечених або іншим чином з'єднаних матеріалів, які утворюють пористу структуру.

Прикладами волокнистих матеріалів натурального походження можуть служити шерсть, шовк, бавовняні тканини, вата, джут, лляна тканина, азбест, целюлозне волокно. Серед штучних волокон можна виділити: ацетатне, акрилове, фторовуглецеве, скловолокно, металеве і металокерамічне волокно, нейлон, капрон, лавсан. У фармацевтичній промисловості, крім того, використовують побутові і технічні тканини: мадаполам, бельтинг, фільтробельтинг, міткаль, фільтроміткаль, хлорин, целюлозні тканини тощо.

Із зернистих матеріалів найбільше поширені діатоміт, перліт, вугілля активоване та інші. Діатоміт одержують із кремнеземних панцирів водоростей — діатомей. Перліт — це склоподібна гірська порода вулканічного походження, використовується в основному для виготовлення патронних фільтрів. Зернисті матеріали знайшли своє застосування для фільтрування важкофільтрованих рідин (біологічні рідини, розчини ВМС для ін'єкцій тощо).

Глибинні фільтри і передфільтри, які містять азбестові й скляні волокна, не повинні застосовуватися для парентеральних розчинів через можливе виділення шкідливих для організму волокон. Велика поверхня адсорбції може призвести до втрат діючих речовин на фільтрі, а затримання в порах мікроорганізмів — до їх розмноження і забруднення фільтрату. Тому рекомендується такі фільтри експлуатувати не більше 8 год.

Глибинні фільтри за складом і структурою матеріалу можна порівняти з об'ємним лабіринтовим ситом, яке складається з надзвичайно дрібних комірок з якнайтоншими і нескінченно розгалуженими каналцями. Вони утворюють порожнисту структуру, яка займає приблизно 70—85 % загального об'єму фільтра, що забезпечує високу здатність до затримання мікрочастинок. Фільтрувальна перегородка складається з кількох шарів зі змінною пористістю: середній розмір пор зменшується від периферії до внутрішніх шарів. Така структура фільтрувального матеріалу дозволяє підхоплювати мікрочастинки по всій глибині перегородки — великі частинки затримуються в зовнішніх шарах, а дрібні — у більш щільній глибинній ділянці фільтра.

Глибинні фільтри ефективно видаляють більшість частинок і колоїдних забруднень (98—99,9 %), забезпечуючи високу швидкість протікання і стабільно високий робочий ресурс при тривалих процесах. Перевага глибинних фільтрів — їхня висока грязеємність при високій швидкості фільтрації і відносно низькому тиску, при цьому захищаючи і продовжуючи термін служби мембранних фільтрів, які встановлено після них.

Мембранне фільтрування. Поверхнєве фільтрування відбувається з утворенням осаду на поверхні перегородки. Осад утворює додатковий фільтрувальний шар і поступово збільшує загальний гідравлічний опір просуванню рідини. Роль перегородки у цьому випадку полягає в **механічному затриманні частинок**. До цієї групи належать мембранні (так звані бар'єрні) фільтри. Розрізняють **ізотропні**, або симетричні мембрани (які мають пори однакового розміру на

поверхні, у глибині і на зворотному боці) і **анізотропні**, або асиметричні (зазвичай мають пори, що збільшуються в розмірах від поверхні до зворотної сторони мембрани).

При мембранному, або ситовому, фільтруванні всі частинки, що мають розмір більший, ніж розмір пор фільтра, затримуються на поверхні.

Мембранні фільтри одержують з полімерних матеріалів у вигляді полімерної плівки-матриці, пронизаної кризними порами по всій товщині матеріалу. Вони не повинні містити волокон і зв'язаних частинок. Мембранні фільтри виготовляють із целюлози, ацетату і нітрату целюлози, поліаміду, полі(естер)сульфону і політетрафторетилену та інших матеріалів. Широкий вибір мембранних фільтрів дозволяє одержувати освітлені і стерильні рідини та гази, від нейтральних водних розчинів, неводних розчинників до агресивних рідин ($\text{pH} = 1\text{—}14$). Виробники фільтрів вказують рідини, які не підлягають фільтруванню, і граничні значення pH , що витримує цей матеріал.

Для ситового фільтрування також використовують мембрани сітчастого типу, які називають ядерними, або капілярно-пористими. Такі мембрани виготовляють із міцних полімерних матеріалів (полікарбонат, лавсан та інших), які піддають бомбардуванню в ядерному реакторі. Товщина таких фільтрувальних перегородок складає приблизно 5—10 мкм.

Ситовий ефект мембранних фільтрів пояснює швидке їх засмічування по відношенню до глибинних. Тому для фільтрування стерильних розчинів найбільш перспективне поєднання обох типів фільтрувальних середовищ, причому мембранні перегородки мають застосовуватися в заключній стадії очищення переважно для звільнення від дуже дрібних частинок і мікроорганізмів. Крім того, в промислових умовах широко використовують системи серійної фільтрації, коли фільтрувальний розчин послідовно проходить крізь кілька мембранних фільтрів з розмірами пор, які зменшуються в прогресії.

Глибинні і мембранні перегородки конструктивно оформляють у фільтрувальні елементи фільтра у вигляді *патронів (картриджів), капсул, модулів, круглих (дисків) або прямокутних пластин (касет)*.

7.5. СТЕРИЛІЗАЦІЙНА ФІЛЬТРАЦІЯ

Для видалення з розчинів і газів мікроорганізмів, а також мікрочастинок розміром від 5—10 мкм і менше в промисловому виробництві використовують стерилізаційну фільтрацію.

Під стерилізаційною фільтрацією розуміють звільнення розчинів від мікроорганізмів, їхніх спор, продуктів життєдіяльності (пірогенів) за допомогою глибинних і мембранних фільтрувальних перегородок.

Завдяки механічно міцній, однорідній і стабільній структурі отворів мембранні перегородки найчастіше використовують як стерилізаційні фільтри. Мікропористі мембрани застосовують для очищення розчинів, що містять не більше 0,1 % твердих частинок. Товщина таких мембран — 50—120 мкм, діаметр пор — 0,2—1 мкм. Для видалення пірогенних речовин і мікрочастинок розміром 0,1—0,001 мкм використовують *ультрафільтрування* через мікропористі перегородки.

Основна функція мікропористих перегородок, застосовуваних у цих випадках, складається з адсорбції мікроорганізмів на великій поверхні, утвореній стінками пор фільтра. Адсорбційна здатність фільтрів може залежати від виду мікроорганізмів, їх концентрації в розчині та умов фільтрування. Стерилізаційній фільтрації обов'язково передують попереднє очищення розчину за допомогою глибинних або мембранних фільтрів із відносно великим діаметром пор. Передфільтри затримують механічні частинки і деякі «великі» мікроорганізми.

Фільтрувальні елементи, які використовують для стерилізаційної фільтрації, розрізняють за *матеріалом, способом отримання пористої перегородки та її геометричною формою, структурними особливостями пористого мембранного шару* тощо.

За способом одержання мембрани класифікують на **ядерні** (з макромономерних плівок), **плівкові** (з розчинів і розплавів полімерів), **порошкові і волокнисті**.

7.6. 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 — це, власне, процес відстоювання або фільтрування рідини в полі відцентрових сил. Відцентрові сили справляють на розподільчу систему набагато більший вплив, ніж сили тяжіння і тиску. Тому центрифугування є більш ефективним процесом, який здійснюється за допомогою центрифуг.

Центрифуги розрізняють за різними ознаками:

1. За періодичністю процесу (періодичної дії і безперервної).
2. За принципом дії і призначенням:
 - > фільтрувальні;
 - > відстійні (освітлювальні);
 - > розподільовальні (сепараторні);
 - > комбіновані.
3. За конструктивною ознакою (вертикальні, горизонтальні, підвісні, похилі та інші).
4. По способу вивантаження осаду (з ручним або механічним вивантаженням, шнекові, ножеві, вібраційні, самовивантажувальні тощо).

5. За інтенсивністю відцентрового поля, фактором розділення або критерієм Фруда (нормальні і надцентрифуги або суперцентрифуги).

У відцентровому полі можна здійснювати обидва найважливіші процеси розділення неоднорідних систем — осадження та фільтрування.

Апарати для фільтрування, де перепад тисків створюється дією відцентрової сили, називають фільтрувальними центрифугами (рис. 7.5, б). Їх доцільно застосовувати в тих випадках, коли розподіл суспензій в гравітаційному полі практично неможливий. Для розділення таких суспензій у разі малої стисливості осадів краще підходять фільтрувальні центрифуги.

Основним робочим органом таких апаратів є обертовий перфорований барабан, внутрішня поверхня якого покрита фільтрувальною перегородкою. Під дією відцентрової сили рідка фаза суспензії проходить фільтрувальну перегородку, залишаючи на її поверхні шар осаду. Оскільки різниця тисків по обидві сторони фільтрувальної перегородки значно вища, ніж у фільтрах, то центрифуги підходять для розділення суспензій, що містять тверді частинки, які

не деформуються і дають не дуже стисливі осад.

Відстійне центрифугування (рис. 7.5, а). Подібно до відстоювання, розподіл фаз при відстійному центрифугуванні відбувається без фільтрувальних матеріалів. Завдяки великій відцентровій силі тверді частинки відкидаються до стінки, а рідина — ближче до центру, вона стає прозорою і виводиться з барабана. Відстійні центрифуги застосовують у тих випадках, коли завислі частки погано фільтруються або ж настільки малі, що не утримуються фільтрувальною тканиною.

До відстійних відносять також **суперцентрифуги**, що обертаються із швидкістю понад 5000 об/хв. Серед них розрізняють рідинні сепаратори, які працюють при частоті обертання до 10 тисяч обертів за хвилину, і трубчасті суперцентрифуги з трубчастим барабаном, що працюють при 15—25 тисячах обертів за хвилину, які призначені для розділення емульсій та тонко дисперсних малоконцентрованих суспензій.

Слід пам'ятати, що відцентрова сила прямо пропорційна як діаметру, так і частоті обертання барабана центрифуги, але її збільшення легше досягається підвищенням частоти обертання, ніж збільшенням діаметра барабана. Частота обертання центрифуги має величезне значення. При малій швидкості обертання буде недостатньою відцентрова сила і центрифуга не виконає свого призначення. При надто великій швидкості обертання барабана його стінки можуть не витримати розривних зусиль і станеться аварія.

7.7. ФІЛЬТРУВАННЯ ПОВІТРЯ І ГАЗІВ

При виробництві різних фармацевтичних препаратів для створення надлишкового тиску, видалення кисню з розчинників або насичення розчинників спеціальними газами часто застосовують стиснене повітря та інертні гази, які мають бути очищеними. Повітря і гази, що контактують зі стерильним лікарським засобом, повинні бути стерильними, що досягається фільтрацією крізь мікропористі перегородки. Очищення повинно бути повітря, що використовується для створення належних умов виробництва і забезпечення класу чистоти виробничих приміщень.

Повітря виробничих приміщень — потенційне джерело забруднення ліків, тому його очищення є одним із ключових завдань підготовки виробництва. Рівень чистота повітря, що знаходиться в приміщенні, визначає його клас.

Клас «чистого» приміщення характеризується класифікаційним числом, що визначає максимально допустиму облікову концентрацію аерозольних частинок певного розміру в 1 м³ повітря. Під частинкою розуміється твердий, рідкий або багатозфазний об'єкт або мікроорганізм з розмірами від 0,005 до 100 мкм. При класифікації чистих приміщень розглядаються частинки від 0,1 до 5 мкм.

Приміщення, в яких кількість частинок перевищує регламентоване значення, називають **некласифіковані**. До них відносять складські, санітарно- побутові та інші приміщення, які інколи за необхідності мають бути забезпечені автономними системами інженерного забезпечення.

Згідно Настанови 42-4.0: 2015 чисті виробничі приміщення поділяють на чотири класи:

Клас А. Локальні зони для технологічних операцій, що потребують найменшого ризику контамінації, наприклад, зони приготування лікарських форм в асептичних умовах, наповнення, закупорювання, розкриття стерильних ампул і флаконів. Умови класу А передбачають робоче місце з ламінарним потоком повітря і рівномірною швидкістю повітря (0,45 м/с ± 20 %).

Клас В. Навколишнє середовище для зони А в разі приготування препаратів і наповнення первинної тари та її герметизації в асептичних умовах.

Класи С і Д. Чисті приміщення для ведення технологічних операцій, які допускають більш високий ризик контамінації при виробництві фармацевтичної продукції.

Суміжні приміщення з некласифікованими або іншими класами чистота повинні мати різницю в тиску, що б гарантувати запобігання потрапляння до приміщення повітря ззовні. У кожному чистому приміщенні має функціонувати сигнальна система, що попереджає про порушення або припинення процесу подачі очищеного повітря.

В кожному приміщенні повинен здійснюватися повітрообмін. Для досягнення відповідних класів чистота потрібна така кратність повітрообміну, яка враховує розмір приміщення, кількість наявного устаткування та чисельність персоналу.

Для одержання повітря з необхідними характеристиками мають застосовуватися способи, які пройшли валідацію,

унесені до виробничих регламентів і дозволені за встановленим порядком уповноваженим органом.

Система підготовки вентиляційного повітря — критичний чинник, що забезпечує належні умови виробництва і клас чистоти виробничого приміщення. Під **вентиляційним повітрям**, яке надходить до приміщень виробництва препаратів, мається на увазі повітря, очищене від механічних частинок і мікроорганізмів завдяки одно-, дво- або тріступінчатої фільтрації.

Для забезпечення виробництва фармацевтичних препаратів знепиленним або стерильним повітрям використовують як звичайні системи турбулентної вентиляції, так і системи з ламінарним потоком повітря по всій площі приміщення або в певних робочих зонах, які забезпечують стерильність повітря в примкненні (рис. 7.6).

При **турбулентному потоці** очищене повітря містить до 1000 частинок в 1 м³ повітря, при подачі повітря ламінарним потоком по всьому об'єму приміщення вміст частинок в повітрі в 100 разів менший.

Приміщення з **ламінарним потоком** — це такі приміщення, в яких повітря подається у напрямі до робочої зони крізь фільтри, що займають усю стіну або стелю, і видаляється через поверхню, протилежну входу повітря.

Розрізняють дві системи: **вертикальний ламінарний потік**, при якому повітря рухається зверху через стелю й виходить через решітчасту підлогу, та **горизонтальний ламінарний потік**, при якому повітря надходить через одну, а виходить через протилежну перфоровану стінку. Ламінарний потік виносить із кімнати всі завислі в повітрі частинки, що надходять з будь-яких джерел (персонал, устаткування та ін.).

У чистих приміщеннях має створюватися ламінарний потік. Системи ламінарного повітряного потоку повинні забезпечувати рівномірну швидкість руху повітря: близько 0,30 м/с для вертикального і близько 0,45 м/с для горизонтального потоків. Більш точна швидкість руху повітря залежить від типу використовуваного на підприємстві устаткування.

Для забезпечення необхідної чистоти повітря в системах «вертикальний ламінарний потік» і «горизонтальний ламінарний потік» у вітчизняній промисловості використовують фільтрувальні установки, що складаються з фільтрів попередньої грубої очистки повітря та фільтра тонкої очистки. Для очищення повітря або газів використовують повітряні фільтри різних класів, наведених в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1 - Класифікація повітряних фільтрів

Клас фільтра	Група фільтрів	Ступінь очищення
Клас G1-G4	Фільтри грубого очищення	Призначаються для затримки великих аерозольних частинок
Клас F5-F9	Фільтри тонкого очищення	Ефективність очищення (за атмосферним пилом) 40-60% (клас P5) і 90-95% (клас P9)
Клас H10-H14	Високоєфективні фільтри типу HEPA, ULPA	Ефективність очищення від 85% (клас H10) до 99,995% (клас H14)
Клас U15-U17	Високоєфективні фільтри типу SUPER-ULPA	Ефективність фільтрів: Ш5 - 99,9995%, Ш6 - 99,99995%, Ш7 - 99,999995%

У приміщеннях класу D подають повітря, яке пройшло не менш ніж один ступінь очищення. Очищення повітря, яке подається в приміщення класу чистоти C, може бути двіступінчастим, а в приміщення класу чистоти A і B — лише три ступінчастим.

На **першому ступені** використовують переважно фільтри попереднього очищення типу ФМ (мішкові фільтри), ФРП (сухі рулонні фільтри), ФЯВ, ФЯП, ФЯЛ або ФЯУБ (осередкові фільтри), передфільтри «PreШ» і «Kofil», які звільняють повітря від механічних частинок (клас фільтрів G1-G4, F5). їх установлюють на вході в кондиціонер або припливну вентиляційну камеру.

Другий ступінь підготовки повітря здійснюється комбінованими фільтрами типу ФР5, ФПП, «Лайк», а також фільтрами типу «Multisack» або «Multiglas» і такими іншими, що встановлюються безпосередньо перед повітороздавальним пристроєм та призначені для тонкої фільтрації повітря від бактерій і твердих частинок при концентрації пилу 0,5 мг/м³ (клас фільтрів F6 — F9).

Третій ступінь здійснюється стерилізаційними повітряними фільтрами різних конструкцій з ефективністю очищення 99,999 995 %, які встановлюють безпосередньо в місці подачі повітря в робочу зону (клас фільтрів H10 — H14 або Ш5 — U17). Широкого розповсюдження набули ефективні повітряні фільтри «Absofil», HEPA (High-efficiency particulate air), ULPA, SUPER-ULPA та інші типи.

У чисті приміщення для забезпечення необхідних параметрів або стерильності, вдувається повітря більше, ніж відсмоктується (позитивний повітряний баланс). Надмірне стерильне повітря просочується через нещільність в огорожах, дверях і запобігає потраплянню до приміщення нефільтрованого повітря зовні. Але інколи у виробничих приміщеннях або локальних зонах створюють негативний повітряний баланс, коли подається повітря менш, ніж виводиться. При цьому значно зменшуються втрати дрібних частинок при подрібненні, просіюванні або змішуванні в негерметичному обладнанні.

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 *P-лактамічних антибіотиків, цитостатиків і деяких препаратів із*

сильнодіючими або отруйними речовинами має бути повністю ізольована від повітряних систем виробництва інших ЛЗ.

Для очищення стисненого повітря та інших газів можуть використовуватися фільтри типу ФЕП із фторопластовою фільтрувальною перегородкою або інші фільтри, наведені раніше. За необхідності будівля повинна мати систему забезпечення стисненим повітрям, азотом тощо, а також технологічну схему їхнього розподілення по всіх виробничих приміщеннях, де це потрібно.

Надійні та економічні в експлуатації фільтри АепюЩ 50 призначені для стерильної фільтрації повітряних і газових потоків незначного масштабу. Гідрофобна поліпропіленова мембрана АЕГУЄШ фільтра Орїсар 0,2 мкм призначена для стерильної фільтрації газів або рідин, що не містять воду. Патронні фільтри Орїсар з мембраною Пигароге з полівінілфториду видаляють забруднення частинками найменших розмірів (менше 0,1 мкм), а фільтри типу ОрЩеаІ стерилізують повітряні або газові потоки у ферментерах, біореакторах, ліофілізаторах, стерилізаторах, стерильних газових процесах.

Для створення надчистих приміщень або окремих зон класу А усередині їх розміщується спеціальний модуль або л амін ар, в які подається автономно ламінарний потік стерильного повітря.

Підготовка і контроль повітря на механічні домішки та мікробіологічну чистоту, а також оцінка ефективності роботи повітряних фільтрів мають проводитися згідно з НД, затвердженою на підприємстві.

ІНФОРМАЦІЙНІ РЕСУРСИ ДО ТЕМИ

1. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чушов, ЄВ. Гладух, І.В. Сайко та ін. - 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ : Оригінал, 2012. - Ч. 1. - С. 398-406, Ч. 2. - С. 463-478.
2. Технологія лікарств промислового виробництва: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч. / В.И. Чушов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. - Винница: Нова Книга, 2014. - Ч. 1. - С. 402-411, Ч. 2. - С. 481-498.
3. Електронний варіант підручника «Технологія ліків промислового виробництва». Глава 7,20. — Режим доступу: <http://promfarm.kh.ua/self-trainmg/online-textbook>.
4. Державна фармакопея України. - 1-е вид. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», - Х.: РІРЕГ, 2001. - 556 с.; Доп. 1. - 2004. - 494 с.; Доп. 2. - 2008. - 620 с.; Доп. 3. - 2009. - 280 с.; Доп. 4.-2011,- 540 с.
5. Обладнання технологічних процесів фармацевтичних та біотехнологічних виробництв: навч. посібник для студ. вищ. навч. заклад. / М.В. Стасевич, А.О. Миланіч, І.О. Гузьова та ін.; за ред. В.П. Новікова. - Вінниця: Нова Книга, 2012. - С. 75-90.
6. Тестові завдання для контролю знань випускників спеціальності “ТФП” - Х.: Вид- во НФаУ; Золоті сторінки, 2003.- 376 с.
7. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови ВЛ.Черних.— 2-ге вид., переробл. і допов.— К.: «МОРІОН», 2010.— 1632 с.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗАСВОЄНИХ ЗНАНЬ

1. Процес очищення газоподібних або рідких систем від механічних домішок може здійснюватися за рахунок:

- а) відстоювання;
- б) осадження;
- в) центрифугування;
- г) фільтрування;
- д) зворотному осмосу.

2. Процес очищення газоподібних або рідких систем від механічних домішок за допомогою пористих перегородок, називається:

- а) зворотнім осмосом;
- б) відстоюванням;
- в) фільтруванням;
- г) осадженням;
- д) центрифугуванням.

3. Визначте види фільтрування в залежності від розміру частинок, що видаляються, починаючи з найменших:

- а) ультрафільтрація;
- б) мікрофільтрація;
- в) груба фільтрація;
- г) тонка фільтрація;
- д) гіперфільтрація.

4. Оберіть ткани фільтрувальні матеріали:

- а) бельтинг, саржа, сукно, марля;
- б) фільтрувальний папір, кізельгур;
- в) фільтри з перхлорвінілового і лавсанового волокна;
- г) натуральні шовкові, вовняні тканини;
- д) фільтроперліт, кізельгур, діатоміт.

5. Оберіть фільтри періодично! дй:

- а) барабанний комірковий вакуум-фільтр;
- б) друк-фільтр;
- в) нутч-фільтр;
- г) фільтр-прес;
- д) стрічковий фільтр.

6. Уловлювання частинок при глибинному фільтруванні відбувається за рахунок:

- а) адсорбції частинок;
- б) механічного утримання в місці перетину волокон;
- в) хімічного взаємодії;
- г) флокуляції частинок;
- д) електрокінетичного взаємодії.

7. Потік повітря, що подається у напрямі до робочої зони крізь повітряні фільтри, які займають усю стіну або стелю, і видаляється через поверхню, протилежну входові повітря, називаються:

- а) турбулентним;
- б) ламінарним;
- в) хаотичним;
- г) вертикальним;
- д) горизонтальним.

8. Вкажіть, на скільки класів поділяють повітряні фільтри залежно від їх ефективності:

- а) один;
- б) два;
- в) три;
- г) чотири;
- д) п'ять.

9. Скільки ступенів очищення мас проходити повітря, що подається в чисту зону класу А:

- а) одну;
- б) дві;
- в) три;
- г) чотири;
- д) п'ять.

ЛЕКЦІЯ 12. Теоретичні основи екстрагування сировини з клітинною структурою. Будова клітин різного походження. Особливості екстрагування сировини з клітинною структурою

8.1. БУДОВА КЛІТИН РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ

У фармацевтичному виробництві значну кількість лікарських препаратів одержують за допомогою процесу екстракції біологічно активних речовин (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 (рис. 8.1), які визначають різні технологічні підходи до екстрагування речовин, що знаходяться в клітині.

Усі клітини складаються із цитоплазми, в якій знаходяться органоїди (мітохондрії, ядро, ядерце, лізосоми, ендоплазматичний ретикул, комплекс Гольджі та ін.). Органоїди клітини відокремлені від цитоплазми мембранами завтовшки близько 7,5 нм, які мають тришарову або мозаїчну структуру. Цитоплазма є колоїдною системою, в якій дисперсним середовищем є вода, а дисперсійною фазою — білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди тощо. Цитоплазма зі своїми структурами утворює живу частину клітини — протопласт, який оточений клітинною оболонкою. Цитоплазматична мембрана відділяє протопласт від клітинної стінки і визначає осмотичний тиск та транспорт речовин у клітку.

У **рослинних клітинах** клітинна оболонка — це щільна, пружна, багатшарова целюлозна оболонка, яка оточує і захищає клітинну мембрану. **Тваринні клітини** мають тонку еластичну оболонку, що складається з полісахаридів і глікопротеїдів. Окрім захисно-механічної функції, оболонка як рослинних, так і тваринних клітин має фільтраційні та іонообмінні властивості за рахунок існування клітинних отворів, діаметр яких коливається від 0,35 до 0,8 нм. Отвори мають структуру довгого звивистого каналця. Мембрани беруть участь у регуляції біохімічних процесів клітини, збільшуючи або зменшуючи проникність. Ступінь проникності рослинної клітини визначається станом оболонки, клітинних мембран, цитоплазми тощо. Великий опір перенесенню речовин із клітини чинять мембрани, що оточують цитоплазму і органоїди, які знаходяться в ній. Якщо білкові сполуки цих мембран денатурувати, то основний опір масоперенесенню здійснюватиме лише оболонка клітини.

8.2. ОСОБЛИВОСТІ ЕКСТРАГУВАННЯ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Особливості екстрагування БАР з матеріалів із клітинною структурою пов'язані з тим, що на шляху до речовин, що містяться в клітині, знаходиться клітинна стінка, будова і фізіологічний стан якої може бути різним. Жива рослинна клітина має пристінний шар протоплазми певної товщини, щільно притиснутий до оболонки. Цей шар протоплазми накладає особливий відбиток на властивості клітинної стінки як перегородки, що відділяє клітинний сік усередині клітини від рідини поза клітиною. Доки протоплазма жива, клітинна стінка є напівпроникною перегородкою, яка не пропускає назвні речовини, розчинені в клітинному соку. У цьому випадку можливо лише проникнення екстрагента всередину клітини за рахунок явища осмосу.

Абсолютно інакше поводить себе висушена (мертва) клітина. Унаслідок плазмолізу і загибелі протоплазми клітинна стінка втрачає характер напівпроникної перегородки. Вона починає пропускати речовини в обидва боки (явище діалізу), тобто клітинна оболонка набуває властивості пористої перегородки, крізь яку можуть дифундувати речовини, молекули яких не перевищують розміру отворів.

Нині переважну більшість екстракційних препаратів отримують з висушеної рослинної сировини, тобто зневодненої **шляхом природного або теплового висушування**. Під час висушування свіжі рослини втрачають воду. Протоплазма зморщується і перетворюється на відносно невелику грудку, клітинний сік переходить в сухий стан, а

внутрішня частина клітини звичайно заповнюється повітрям. БАР у висушеній сировині знаходяться у вигляді сухих конгломератів у порожнині клітини або адсорбовані на її стінках.

Останнім часом для висушування рослинної сировини застосовується **технологія мікрохвильового зневоднення**. Мікрохвильовий метод висушування ґрунтується на дії інтенсивного електромагнітного поля надвисоких частот (НВЧ) на продукт. Основна відмінність мікрохвильового зневоднення від традиційних способів висушування полягає в об'ємності нагріву. Тепло проникає в сировину не з поверхні, а утворюється всередині самого матеріалу і розподіляється по всьому його об'єму. Під дією НВЧ поля молекули води (диполі) починають здійснювати коливальні і обертальні рухи, орієнтуючись на частоту поля за його електричними лініями. Рух молекул — це і є тепла енергія. Чим більше води в заданому об'ємі, тим більше молекул бере участь у цьому русі і тим більше теплової енергії виділяється. Таким чином розігрівання відбувається у всьому об'ємі продукту, причому вологіші ділянки отримують більше енергії. За рахунок цього відбувається видалення вологи, висушування сировини і одночасно — вирівнювання вологості у всьому об'ємі продукту. Причому, при зниженні вологості сировини процес сушіння продукту не сповільнюється, оскільки механізм теплопровідності не відіграє тут ключової ролі. Обробка рослинного матеріалу методом НВЧ-висушування дозволяє отримувати високоякісний продукт за короткий час без втрати тепла. Серед недоліків слід визначити можливість перегріву продукту та енергозатратність процесу.

Серед новітніх методів слід назвати інфрачервоне і акустичне сушіння. **Інфрачервоне сушіння** з використанням інфрачервоного випромінювання знищує мікробне забруднення сировини, а також дає можливість здійснювати процес у великих об'ємах з високою швидкістю (тривалість — від 30 до 200 хв, залежно від виду матеріалу). Цей метод побудований на тому, що інфрачервоне випромінювання певної довжини хвилі поглинається водою, що міститься в сировині, але практично не поглинається тканинами висушеного матеріалу. Тому видалення вологи можливе при температурі 40—60 °С, що дозволяє зберегти вміст БАР у сухій сировині на рівні 80—90 % від вихідної сировини.

Акустичне сушіння, засноване на дії інтенсивних ультразвукових хвиль на матеріал, підходить для висушування сировини з будь-яким вихідним вологовмістом і характеризується високим ступенем збереження БАС у висушеному матеріалі. Цей процес має циклічний характер: хвиля «вибиває» **вологу, Ш^о** знаходиться на поверхні сировини. Волога, яка залишилася, рівномірно розподіляється по капілярах, і процес повторюється знову. Це відбувається до тих пір, поки продукт не досягне заданої вологості. Принципова особливість способу: висушування сировини відбувається без підвищення температури, що робить цей метод придатним для термолабільної сировини, а також для матеріалів, що легко окислюються.

Сушіння вважається закінченим, коли корені, кореневища, кора і стебла не гнуться, а ламаються; листя і квітки розтираються у порошок; соковиті плоди при натисканні розсипаються.

Витяжки, отримані з висушеної лікарської сировини, за якісним і кількісним складом не завжди рівноцінні свіжозібраним рослинам. Дослідження багатьох вчених показують, що під час заготівлі, висушування і зберігання протягом року вміст БАС зменшується в кілька разів. Особливістю препаратів зі свіжих рослин є те, що в них міститься весь комплекс БАР, що входять до складу сировини в найбільш природному їх стані. Тому доцільно одержувати препарати зі свіжих рослин шляхом пресування або екстрагування сировини. Витяжки речовин зі свіжих рослин методом екстрагування сировини отримують у разі, якщо сировина малосоковита і пресування виявляється недостатньо ефективним. У таких випадках необхідною умовою є тонке подрібнення сировини, оскільки жива клітина знаходиться в стані тургору (*напружений стан клітини, зумовлений внутрішнім тиском цитоплазми на клітинну стінку, що виникає при повному насиченні клітини водою*) і клітинна стінка не пропускає назовні БАР. Тому при одержанні препаратів зі свіжої рослинної і тваринної сировини, клітини якої не зневоднені, скоріше має місце **вимивання** клітинного соку із зруйнованих клітин і відкритих отворів, ніж процес екстрагування.

Отримуючи препарати зі свіжих рослин, клітини можна зневоднювати спиртом етиловим високої концентрації, який дуже гігроскопічний і при зіткненні з рослинною клітиною зневоднює її, викликаючи сильний плазмоліз. Убивання клітин сировини тваринного походження досягається тими ж способами: висушуванням або зневодненням органічними розчинниками (спиртом, ацетоном тощо).

Обираючи технологію екстрагування БАР, необхідно також враховувати місце знаходження їх в клітині, хімічну будову, властивості й концентрацію діючих речовин та інші чинники, які будуть розглянуті далі.

У матеріалі, що екстрагується, є найрізноманітніші хімічні сполуки, багато з яких справляють на організм людини лікувальну дію. Такі сполуки прийнято називати **біологічно активними** або **лікарськими речовинами**. Разом з ними екстрагуються й інші речовини, які не проявляють фармакологічного ефекту, а інколи навіть викликають небажану побічну дію та негативно впливають на стабільність БАР. Ці речовини називаються **баластними**. Є й такі, що не мають **вологу, Ш^о** знаходиться на поверхні сировини. Волога, яка залишилася, рівномірно розподіляється по капілярах, і процес повторюється знову. Це відбувається до тих пір, поки продукт не досягне заданої вологості. Принципова особливість способу: висушування сировини відбувається без підвищення температури, що робить цей метод придатним для термолабільної сировини, а також для матеріалів, що легко окислюються.

Сушіння вважається закінченим, коли корені, кореневища, кора і стебла не гнуться, а ламаються; листя і квітки розтираються у порошок; соковиті плоди при натисканні розсипаються.

Витяжки, отримані з висушеної лікарської сировини, за якісним і кількісним складом не завжди рівноцінні свіжозібраним рослинам. Дослідження багатьох вчених показують, що під час заготівлі, висушування і зберігання протягом року вміст БАС зменшується в кілька разів. Особливістю препаратів зі свіжих рослин є те, що в них міститься

весь комплекс БАР, що входять до складу сировини в найбільш природному їх стані. Тому доцільно одержувати препарати зі свіжих рослин шляхом пресування або екстрагування сировини. Витяжки речовин зі свіжих рослин методом екстрагування сировини отримують у разі, якщо сировина малосоковита і пресування виявляється недостатньо ефективним. У таких випадках необхідною умовою є тонке подрібнення сировини, оскільки жива клітина знаходиться в стані тургору (*напружений стан клітини, зумовлений внутрішнім тиском цитоплазми на клітинну стінку, що виникає при повному насиченні клітини водою*) і клітинна стінка не пропускає назовні БАР. Тому при одержанні препаратів зі свіжої рослинної і тваринної сировини, клітини якої не зневоднені, скоріше має місце *вимивання* клітинного соку із зруйнованих клітин і відкритих отворів, ніж процес екстрагування.

Отримуючи препарати зі свіжих рослин, клітини можна зневоднювати спиртом етиловим високої концентрації, який дуже гігроскопічний і при зіткненні з рослинною клітиною зневоднює її, викликаючи сильний плазмоліз. Убивання клітин сировини тваринного походження досягається тими ж способами: висушуванням або зневодненням органічними розчинниками (спиртом, ацетоном тощо).

Обираючи технологію екстрагування БАР, необхідно також враховувати місце знаходження їх в клітині, хімічну будову, властивості й концентрацію діючих речовин та інші чинники, які будуть розглянуті далі.

У матеріалі, що екстрагується, є найрізноманітніші хімічні сполуки, багато з яких справляють на організм людини лікувальну дію. Такі сполуки прийнято називати *біологічно активними* або *лікарськими речовинами*. Разом з ними екстрагуються й інші речовини, які не проявляють фармакологічного ефекту, а інколи навіть викликають небажану побічну дію та негативно впливають на стабільність БАР. Ці речовини називаються *баластними*. Є й такі, що не мають власної фармакотерапевтичної дії, але сприяють розчиненню та екстрагуванню БАР, потенціюють активність і стабільність ЛР. Такі речовини називають *супутніми*.

Основною метою виробництва екстракційних препаратів є максимальне вилучення БАР з клітини при мінімальному вмісті в екстракті баластних речовин, що досягається шляхом вивчення теоретичних основ процесу екстрагування і, як наслідок, правильним вибором методу екстрагування та очищення отриманої витяжки.

Оснoву виробництва екстракційних препаратів становить процес екстрагування сировини, який визначається законами масопередачі. Вирізняють екстрагування в системі тверде тіло—рідина і в системі рідина—рідина, або рідинну екстракцію. Найширше у фармацевтичному виробництві застосовують екстрагування в системі тверде тіло—рідина, де твердим тілом є лікарська рослинна сировина або сировина тваринного походження, а рідиною — екстрагент. Рідинна екстракція потрібна для очищення витяжок у виробництві максимально очищених препаратів і для виділення препаратів індивідуальних речовин.

Екстрагування лікарської сировини — складний масообмінний процес, який визначається основними законами масопередачі, складається з кількох окремих процесів, що тісно переплітаються між собою: *дифузії; осмосу; діалізу; розчинення; десорбції речовин*.

Процес дифузії вивчався з початку ХІХ століття Дальтоном, Бертолле і Греємом, але лише А. Фік в 1855 році обґрунтував кількісну теорію дифузії, показавши, що кінетика її аналогічна кінетиці теплопровідності, теорія якої була розвинена Фур'є. У 18% році О. М. Щукар'єв застосував її для систем тверде тіло—рідина.

Вилучення 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 в сировині і розчин екстрактивних речовин в екстрагенті, що омиває сировину. Перехід речовин з однієї фази в іншу здійснюється до тої пори, поки вони мають різницю в концентрації, що є *рушійною силою процесу екстрагування*. Граничним станом масообміну є досягнення рівноваги системи, вирівнювання швидкості переходу речовин з однієї фази в іншу. Швидкість масопередачі пропорційна рушійній силі процесу, а перенесення речовин в екстрагент здійснюється молекулярною і конвективною дифузією.

Молекулярна дифузія — це процес перенесення розподіленої речовини (БАР) за рахунок хаотичного руху самих молекул в нерухомому середовищі. Вона характеризується коефіцієнтом молекулярної дифузії D , який виводять з рівняння Ейнштейна: $d = \frac{L}{A_0} \cdot N \cdot \Delta T$

$$N \text{ (ущг бтсг]г '}$$

де L — універсальна газова стала, що дорівнює 8,32 Дж/(град • моль);

$\#0$ — число Авогадро ($6,06 \cdot 10^{23}$);

T — температура абсолютна, К;

i — в'язкість розчину, $H \cdot c/m^2$; r — радіус дифундуючих частинок, м; κ — стала Больцмана ($\kappa = L/A_0$).

Коефіцієнт молекулярної дифузії характеризує здатність даної речовини проникати внаслідок дифузії в нерухоме середовище і, як видно з рівняння, зростає з підвищенням температури і зменшується зі збільшенням в'язкості середовища та розміру дифундуючих частинок речовини. Так, розчинам білків, слизів, пектинів та інших, що мають великі молекули, властиві дуже низькі коефіцієнти дифузії. Речовини з малими розмірами молекул (якими частіше бувають БАР) дифундують набагато швидше.

Конвективна дифузія. Характеризується *коефіцієнтом конвективної дифузії p* . Він показує, яка кількість речовини передається через 1 м^2 поверхні фазового контакту в середовище протягом 1 с при різниці концентрації між шарами, рівній одиниці. Коефіцієнт конвективної дифузії визначається дослідним шляхом і залежить від

гідродинамічних умов проведення процесу.

Конвективна дифузія може бути вільною (природною) і примусовою. Вільна дифузія відбувається за рахунок різниці густин екстрагенту і розчину, зміни температури, гідростатичного стовпа рідини. Примусова дифузія — виникає при перемішуванні системи мішалками, насосами, вібрацією тощо. Швидкість конвективної дифузії значно вища за молекулярну, тому вона становить великий практичний інтерес, оскільки сприяє інтенсифікації процесу масообміну

Лекція 13. Теоретичні основи екстрагування сировини з клітинною структурою.

Стадії процесу екстрагування. Основні чинники впливу на повноту і швидкість екстрагування. Вимоги до екстрагентів.

8.3. СТАДІЇ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАГУВАННЯ

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

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

Процес змочування речовин тісно пов'язаний з проникненням екстрагента в сировину і також залежить від їх спорідненості. Для полегшення змочування висушеного вмісту клітин інколи рекомендується додати ПАР в концентрації 0,01—0,1 %, що забезпечує зниження поверхневого натягу на межі розділення фаз.

Після проникнення до клітин екстрагент взаємодіє з речовинами, що знаходяться в них: розчинні в екстрагенті речовини розчиняються; ВМС, що необмежено набрякають,— набрякають і пептизуються (десорбція і розчинення); ВМС, що обмежено набрякають,— набрякають, утворюючи при цьому гелі. Усередині клітин утворюється концентрований розчин розчинених в екстрагенті речовин. Далі відбувається молекулярне перенесення розчинених речовин. Розчинені речовини спочатку переносяться в екстрагент, що знаходиться в міжклітинному просторі, потім — в екстрагент, який заповнює мікро- і макротріщини, і далі — на поверхню шматочків матеріалу — в екстрагент, що омиває сировину.

У процесі екстрагування відбувається масоперенесення, що характеризується переходом однієї або кількох речовин з однієї фази (сировини) в іншу (екстрагент). Масопередача із сировини з клітинною структурою — це складний процес, в якому можна виділити три основні стадії:

- 1) «внутрішня дифузія», що включає всі явища перенесення речовин усередині частинок сировини;
- 2) перенесення речовини в межах безпосередньо дифузійного прилеглого шару;
- 3) перенесення речовини рухомим екстрагентом (конвективна дифузія).

Масопередача розчинених в клітинному соку речовин крізь отвори клітинних стінок у міжклітинний простір має свої особливості. Насамперед, наявність пористих перегородок, міжклітинного простору і клітинних ходів знижує швидкість дифузії. Далі: крізь отвори перегородки можуть пройти лише ті речовини, розміри яких не перевищують розміру отворів. Кількість шарів клітинних мембран, чисельність і діаметр отворів не бувають постійними, а коливаються в широких межах у різних видів сировини. Нарешті, є ще одна істотна особливість — явище десорбції, яке спостерігається в клітині після проникнення до неї екстрагента. Оскільки речовини всередині клітини зв'язані силами тяжіння, то необхідне, перш за все, подолання цих адсорбційних сил.

Механізм дифузії крізь клітинну мембрану, за теорією рівноважної сорбції такий: молекули речовин сорбуються на мембрані, дифундують крізь неї і десорбуються з її іншого боку. При цьому швидкість дифузії речовини крізь мембрану лімітується градієнтом концентрації і характеристикою самої мембрани. Після виносу речовин з клітини їх дифузія фактично стає молекулярною дифузіїю, але обмеженою вузькими просвітами отворів і довжиною ходів капілярів. Крім того, додатковий опір виникає через зіткнення частинок зі стінками отворів.

Весь складний комплекс дифузійних явищ, що відбуваються всередині частинок рослинного матеріалу, називають **внутрішньою дифузіїю**. Для вираження коефіцієнта дифузії в порах рослинного матеріалу до рівняння Ейнштейна (8.1) вводять поправковий коефіцієнт **V**, який враховує всі ускладнення процесу. Рівняння коефіцієнта внутрішньої дифузії в цьому випадку матиме вигляд:

Для матеріалу з клітинною структурою значення коефіцієнта внутрішньої дифузії значно менше, ніж значення коефіцієнта вільної дифузії. Так, величина коефіцієнта вільної дифузії для багатьох природних сполук перебуває в межах $K\Gamma^4—10^{4-5} \text{ м}^2/\text{с}$. Для цих же сполук значення коефіцієнта дифузії в порах матеріалу з клітинною структурою на два-три порядки менше, тобто $K\Gamma^6—10^{8-9} \text{ м}^2/\text{с}$.

Зобразимо схематично (рис. 8.2) частинку матеріалу, яка знаходиться в екстрагенті, і позначимо середню концентрацію речовин, що екстрагуються всередині частинки, як C_1 , а на її поверхні — C_2 .

Тоді кількість речовини, що про дифундувала із внутрішніх структур частинки на її поверхню (перша стадія), буде пропорційна коефіцієнтові внутрішньої дифузії $B_{вн}$, поверхні частинки матеріалу P , часові t , різниці концентрації всередині частинки C_1 і на її поверхні C_2 , обернено пропорційна розмірові частинок рослинної сировини l і може бути записано у вигляді рівняння:

$$S = D_{вн} \cdot F \cdot (C_1 - C_2) \cdot t / l$$

де $B_{вн}$ — кількість речовини, що про дифундувала, кг;

$D_{вн}$ — коефіцієнт внутрішньої дифузії, m^2/s ;

P — поверхня розділу фаз, m^2 ;

l — товщина частинки, крізь яку дифундують речовини, м;

t — час дифузії, с;

C_1, C_2 — концентрація речовини, kg/m^3 .

На другій стадії починається дифузія речовин від поверхні частинки (концентрація C_1) до зовнішньої поверхні прилеглого дифузійного шару (концентрація C_3). Нині загальновідоме існування на поверхні частинок сировини пристінного шару екстрагенту, названого **прилеглим дифузійним шаром**. Прилеглий дифузійний шар чинить великий опір подальшому перенесенню речовин, що екстрагуються, в екстрагент. Товщина цього шару залежить від гідродинаміки процесу і, передусім від швидкості перемішування екстрагенту. Чим більша швидкість перемішування, тим менша товщина прилеглого шару. У межах прилеглого дифузійного шару перенесення речовин здійснюється за законом **вільної дифузії** і може бути записане у вигляді першого закону Фіка:

$$B = \frac{D_{вн} \cdot P \cdot (C_1 - C_3) \cdot t}{a} \quad (8.4)$$

де a — товщина прилеглого дифузійного шару, м.

Далі, на третій стадії процесу екстрагування, перенесення речовин триває за рахунок руху екстрагенту (**конвективна дифузія**). Якщо позначити середню концентрацію екстрагенту в об'ємі, що омиває частинку, через C_4 , то кількість речовини, перенесеної в екстрагент за рахунок конвективної дифузії, можна обчислити за рівнянням:

$$B = P \cdot (C_3 - C_4) \cdot t \quad (8.5)$$

де P — коефіцієнт конвективної дифузії, m^2/s ; який тим вищий, чим інтенсивніше перемішування.

Зазвичай коефіцієнт конвективної дифузії P у багато разів більший за коефіцієнт молекулярної дифузії $D_{вн}$.

Сумарний процес перенесення речовини з частинок матеріалу в екстрагент виражається **основним рівнянням масопередачі**:

$$B = K \cdot P \cdot (C_1 - C_4) \cdot t \quad (8.6)$$

де K — коефіцієнт масопередачі, m^2/s , який враховує всі величини, що є кількісними характеристиками трьох стадій процесу екстракції і визначається за рівнянням:

$$\frac{1}{K} = \frac{1}{D_{вн}} + \frac{1}{P}$$

Аналіз наведених рівнянь показує, що процес екстрагування залежить від багатьох чинників, найважливіші з яких: гідродинамічні умови, поверхня розділення фаз, різниця концентрацій, тривалість процесу і метод екстракції, в'язкість екстрагенту, температура. Крім того, на повноту і швидкість екстрагування впливають: додавання поверхнево-активних речовин, характер завантаження сировини, вибір екстрагенту, пористість і порозність сировини, коефіцієнт вимивання, дія вібрацій, пульсацій, електроімпульсний розряд у рідкому середовищі, здібнення і деформація сировини в екстрагенті. Розглянемо вплив кожного із цих чинників.

8.4. ОСНОВНІ ЧИННИКИ ВПЛИВУ НА ПОВНОТУ І ШВИДКІСТЬ ЕКСТРАГУВАННЯ

Гідродинамічні умови. Загальновідомо, що дифузія в рідинах без стороннього впливу відбувається досить повільно. Аби прискорити процес екстрагування, використовують різні способи інтенсифікації процесу, у тому числі й перемішування. Це приводить до того, що концентровані шари рідини піднімаються у верхні шари, а чистий екстрагент або менш концентрована витяжка знов поступають на рослинний матеріал. При цьому створюється різниця концентрацій розчину всередині клітин і в оточуючій рідині, що прискорює процес екстракції речовин з рослинної сировини.

При цьому коефіцієнт масопередачі K визначається з рівняння (8.7), включає коефіцієнти всіх видів дифузії і може змінюватися залежно від гідродинамічних умов процесу. Так, за відсутності конвекції (тобто **без перемішування**) коефіцієнт конвективної дифузії дорівнює нулю, а товщина дифузійного шару a стає рівною товщині всього шару екстрагенту. Отже, третя стадія екстрагування відпадає, а коефіцієнт **масо передачі** визначається лише внутрішньою дифузією в сировині і молекулярною дифузією в нерухомій рідині:

Таке явище спостерігається при мацерації (настоюванні) без перемішування. Цей спосіб екстрагування найбільш тривалий.

У разі, якщо *екстрагент переміщується* хоча б із *незначною швидкістю*, коефіцієнт масопередачі визначається кількісними характеристиками всіх трьох стадій процесу і має вигляд рівняння (8.7). Швидкість цього способу екстракції вища, оскільки зменшується шар нерухомої рідини, з'являються конвекційні потоки, які сприяють перенесенню речовини (рис. 8.4). Такий режим екстрагування характерний для мацерації з перемішуванням, перколяції, швидкоплинної реперколяції, безперервної протитечійної екстракції та ін. екстрагування характерний для мацерації з перемішуванням, перколяції, швидкоплинної реперколяції, безперервної протитечійної екстракції та ін.

І нарешті, *при дуже інтенсивному перемішуванні* можуть бути відсутніми друга і третя стадії дифузійного процесу. У цьому випадку коефіцієнт конвективної дифузії зростає до нескінченності, тобто конвективне масоперенесення відбувається миттєво, а відтак третій доданок в знаменнику рівняння (8.7) відпадає. Водночас стає рівною нулю і товщина прилеглої дифузійної шару δ , тому другий доданок в знаменнику рівняння також зникає. Другий і третій доданки можуть бути відсутніми, але наявність першого невіддільна від самої суті процесу екстракції із сировини з клітинною структурою. Коефіцієнт масопередачі в таких випадках визначається лише коефіцієнтом дифузії в порах рослинного матеріалу за рівнянням:

$$K = -J \sim \quad (8.9)$$

Такий вигляд залежності для коефіцієнта масопередачі прийнятний для вихрової екстракції та екстрагування із застосуванням роторно-пульсаційного апарата.

Останнім часом запропоновано екстрагування із застосуванням ультразвуку, за допомогою електричних зарядів, з використанням електроплазмолізу і електродіалізу, які будуть розглянуті далі. У цих випадках з'являється можливість впливати на коефіцієнт внутрішньої дифузії D_{in} , що дозволяє значно прискорити процес екстрагування на найбільш повільній стадії.

Поверхня розділення фаз F . З наведених формул (8.3—8.7) видно: чим більша поверхня зіткнення між фазами, тим швидше відбувається дифузія. Швидкість дифузії в системі тверде тіло—рідина залежить від ступеня здрібненості сировини і буде тим більшою, чим менші її частинки. Але з практики відомо, що при надмірному здрібненні сировина може злежуватись, а за вмісту слизових речовин — ослизнюватись, внаслідок чого крізь такі маси екстрагент проходить дуже повільно. При надто тонкому здрібненні різко зростає кількість зруйнованих клітин, що призводить до вимивання супутніх речовин, які забруднюють витяжку (білки, слизи, пектини та інші високомолекулярні сполуки). До того ж в екстрагент переходить велика кількість завислих частинок. У результаті витяжки виходять каламутні, їх важко прояснювати і відфільтровувати.

При використанні більш крупних частинок рослинного матеріалу ці негативні явища не виявляються. Але процес екстрагування сповільнюється і кількість екстрагованих речовин упродовж того ж періоду часу буде значно меншою.

Проте і сам метод подрібнення також відіграє велику роль. Наприклад, таніди містяться в деревині дуба в клітинах у вигляді трубок, супутніх пучкам судин. Кожна трубка є окремою, витягнутою в довжину веретеноподібною клітиною завдовжки 18—20 мм, діаметром 0,025—0,164 мм. Якщо дробити деревину уперек волокна товщиною 3—5 мм розкриваються майже всі пучки, завдяки чому вдається добувати максимальну кількість танідів. Якщо подрібнювати деревину вздовж волокон (тих же розмірів), то, ясна річ, танідів екстрагується значно менше. Зазвичай оптимальний ступінь здрібненості для кожної окремої рослинної сировини залежить: від хімічного складу БАР, анатомічної будови, локалізації речовин і методу подрібнення рослинного матеріалу, а також від властивостей та кількості застосованого екстрагента і методу екстрагування.

Звідси випливає, що сировину слід подрібнювати до оптимальних розмірів частинок приблизно *від 1 до 5 мм*. Якщо не має особливих вказівок, то листя, траву, суцвіття, квітки подрібнюють *до 3-5 мм*; стебла, кору, корені й кореневища - *до 1-3 мм*; плоди і насіння - *до 0,3-0,5 мм*. Тоді у вихідному матеріалі зберігатиметься клітинна структура і переважатимуть дифузійні процеси. Екстрагування трохи сповільниться, але отримана витяжка міститиме менше механічних домішок і її буде легше очищати.

Залежно від виду і структури ЛРС застосовують різні способи подрібнення: листя і траву на траворізках, кору, корені і кореневища на коренерізках, а іноді їх додатково подрібнюють на валкових або інших млинах. Плоди, насіння та шкірясте листя (брусниці, мучниці або евкаліпта) подрібнюють за допомогою млинів різних конструкцій. Квітки, за винятком липового цвіту, ромашки, дивини, використовують цільними.

Нині серед існуючих способів одним з найперспективніших є кріоподрібнення (від англ. *cryo-grinding*). Як революційна технологія в галузі фітотерапії такий спосіб вперше був застосований у 1982 році. Кріоподрібнення є процесом обробки сировини до пилоподібного стану при низьких температурах у середовищі інертного газу. Найважливіша перевага цього способу перед іншими полягає в тому, що він дає можливість уникнути руйнування БАР у процесі здрібнення рослинної сировини і дозволяє їх повністю зберегти.

Коефіцієнт вимивання характеризує ступінь зруйнованих клітин у здрібненій сировині. Якщо він низький, це означає, що в сировині мало зруйнованих клітин, екстрагування відбувається повільно і визначається в основному швидкістю молекулярної дифузії. За величину *коефіцієнта вимивання* приймають кількість речовин у

витяжці, отриману з певної наважки сировини, при певному співвідношенні (сировина—екстрагент) екстрагуванням сировини протягом однієї години при певній швидкості перемішування.

Рівність концентрацій в сировині C_1 та екстрагенті C^* є рушійною силою процесу екстракції. Під час екстракції необхідно прагнути до максимального перепаду концентрацій, що досягається частішою зміною екстрагента (ремацерація замість мацерації), проведенням протитечійного процесу тощо.

Тривалість екстрагування. З основного рівняння масопередачі виходить, що кількість речовини, яка про дифундувала крізь умовний шар, прямо пропорційна тривалості екстракції. Однак потрібно прагнути до максимальної повноти витягання в найкоротший термін, максимально використовуючи всі інші чинники інтенсифікації процесу.

Надмірна тривалість екстрагування призводить до забруднення витяжок супутніми високомолекулярними сполуками, швидкість дифузії яких значно менша, ніж БАР. Тривале екстрагування може спричинити небажані процеси під впливом ферментів. Загальна тривалість екстракції часто диктується економічними міркуваннями. Іноді буває доцільно припинити процес у певний момент, якщо кількості речовин, які додатково добувають, не окуплять надлишкових витрат, зокрема цінних екстрагентів (спирту, етеру тощо).

При тривалому контактуванні екстрагента із сировиною інколи спостерігається явище, коли БАР з витяжок сорбуються рослинними клітинами і тканинами, що призводить до зниження їх концентрації у витяжках.

Особливості анатомічної будови сировини. Як зазначалося вище, для екстрагування застосовують переважно висушену рослинну сировину. При екстрагуванні екстрагент проникає крізь клітинні стінки, витісняючи звідти повітря і розчиняючи речовини, які там знаходяться. Також відомо, що процес проходження рідини крізь пористі перегородки відбувається по-різному. Наприклад, крізь тонкостінні паренхімні клітинні оболонки, що вирізняються тендітністю (трав'янисті частини рослин, листя, квітки), екстрагент і речовини, які містяться в ньому в молекулярно-дисперсному стані, дифундують відносно легко. Якщо ж стінки клітин товсті, здерев'янілі, просочені пробкою, лубом або гідрофобними речовинами (церином, кутином, смолою тощо), то дифузія або діаліз проходить повільно, а інколи майже не відбувається.

На швидкість і повноту екстракції (дифузії, осмосу, діалізу) значною мірою впливає і анатомічна будова рослинних матеріалів, які мають довгі розтягнуті клітини, безліч міжклітинних ходів, судин і т. под.

На процес екстрагування впливає наявність живої плазми. Плазма живих рослин заповнює в молодих клітинах усю внутрішню їх порожнину, а в старіших клітинах вона вистилає внутрішню поверхню клітинної оболонки більш-менш товстим шаром. Ця плівка плазми колоїдного походження перешкоджає процесові екстрагування.

Крім того, в клітинах є целюозна оболонка, яка належить до непроникних мембран, крізь які дифундують лише молекулярно-дисперсні частинки. Але яка б не була мембрана, вона завжди уповільнює, а інколи й зовсім припиняє дифузію. Отже, коефіцієнт дифузії крізь мембрану буде завжди меншим за коефіцієнт дифузії для чистої рідини.

Особливості хімічної будови екстрактивних речовин. У рослинному матеріалі знаходяться найрізноманітніші речовини, у тому числі й колоїди (білки, пектинові речовини та інші), які заряджені негативно. Такі колоїди — своєрідні аніони, яким у розчині має відповідати еквівалентна кількість катіонів (K^+ , Ca^{2+} та ін.). Міцели колоїдів самі не здатні дифундувати крізь клітинну мембрану, утримуючи відповідну частину катіонів. Дифузія зв'язаних катіонів може відбуватися лише при гідролізі солеподібної сполуки міцели з катіоном.

Із цих причин внутрішньоклітинний сік зазвичай буває кислішим, ніж отримана витяжка, а екстрагування електролітів (наприклад алкалоїдів) відбувається не повністю.

З рівняння (8.3) видно, що швидкість дифузії прямопропорційна коефіцієнту γ , який, у свою чергу, залежить від величини молекули (r) БАР. Це означає, що у витяжку переходитимуть у значній кількості речовини, які мають невелику молекулярну масу. Потім їх швидкість поступово зменшуватиметься, а кількість речовин з великою молекулярною масою зростатиме. При дуже тривалому настоюванні у витяжку переходитимуть речовини з дуже великою молекулярною масою.

Якщо ж потрібними є низькомолекулярні ЛР, то тривале екстрагування рослинного матеріалу виявляється шкідливим, оскільки при цьому у витяжку переходитимуть переважно білки, пектини, колоїди і подібні речовини з великою молекулярною масою, які дифундують дуже повільно. Отже, у витяжку може перейти велика кількість баластних речовин, які потім доведеться видаляти.

Пористість і порозність сировини. **Пористість сировини** — це наявність порожнин усередині рослинної тканини. Чим вона вища, тим більше утворюється внутрішнього соку при набуханні. **Порозність** — це розмір порожнин між шматочками здрібненого матеріалу. Від розмірів пористості й порозності залежать швидкість змочування і набухання матеріалу. Швидкість набухання зростає при попередньому вакуумуванні сировини, а також при підвищенні тиску і температури.

Пористість і порозність сировини обумовлюють її поглинальну здатність, яка характеризується **коефіцієнтом поглинання сировини K^***

$$* = \frac{P_2}{P_1} \quad (8.10)$$

де P_1 і P_2 — відповідно маса сировини до і після набухання.

Поглиналина здатність сировини перебуває в прямій залежності від ступеня її здрібненості.

Вибір екстрагента. Екстрагент у процесі екстракції відіграє особливо важливу роль. Він має бути здатний проникати крізь стінки клітин, вибірково розчиняти всередині клітин «потрібно» лікарські речовини, після чого розчиненим речовинам разом з екстрагентом необхідно пройти крізь різні оболонки і вийти за межі рослинного матеріалу. Вибір екстрагенту має ґрунтуватись на максимальному екстрагуванні БАР і мінімальному - баластних речовин.

Як відомо, в рослинах є велика кількість найрізноманітніших речовин, що інколи мають протилежну фармакологічну дію. При неправильному виборі екстрагента замість БАР можна отримати інші сполуки. Тому правильний вибір екстрагента для отримання доброякісної витяжки вкрай важливий. Швидкість екстрагування одних і тих же речовин залежить також від значень рН екстрагента.

Особливо важлива в екстрагуванні хімічна чистота екстрагента. Дуже несприятливо в деяких випадках на екстрагування впливають двовуглекислі солі кальцію і магнію, присутні у воді, тверда вода витягує танідів на 2—3 % менше, ніж очищена вода за тих же самих умов. Солі кальцію можуть утворювати з кислотами або іншими речовинами, що містяться в рослинах, нерозчинні сполуки, що перешкоджають екстрагуванню БАР. Підвищена твердість води — також негативний чинник при одержанні глікозидів, солей алкалоїдів та інших ЛР.

За доброї змочуваності рослинної сировини екстрагент швидше досягає внутрішніх частин матеріалу і втягує з нього лікарські речовини. Якщо ж рослинний матеріал не змочується екстрагентом, то екстрагування не відбувається. Наприклад, якщо клітини рослин просочені олією, смолою або іншою гідрофобною речовиною, то вода, незважаючи на існуючі капіляри, не може проникнути всередину рослинної клітини і добути звідти потрібні речовини.

Дуже цікаве явище було відкрито російським ученим М. С. Цвегом. Відомо, що хлорофіл розчиняється в етері та інших подібних екстрагентах. Але ці екстрагенти не можуть екстрагувати хлорофіл з клітин рослини. Якщо ж до екстрагента додати 5—20 % спирту, то екстрагування буде нормальним. Це пояснюється тим, що чистий етер не здатний десорбувати розчинені речовини від стінок клітин і взагалі від нерозчиненого рослинного матеріалу.

Обираючи екстрагент, слід враховувати не лише його ціну, але й фізичні властивості (густина, теплоємність, температуру кипіння, температуру займання, в'язкість, температуру пароутворення і т. под.).

Вибір екстрагента визначається ступенем гідрофільності речовин, що екстрагуються. Для екстрагування полярних речовин з високим значенням діелектричної сталості використовують полярні розчинники: *воду, метанол, гліцерин*; для неполярних — *кислоту оцтову, хлороформ, етер етиловий та інші органічні розчинники*. Найчастіше як екстрагент застосовують етанол — малополярний розчинник, який при змішуванні з водою дає розчини різного ступеня полярності, що дозволяє використовувати його для вибіркового екстрагування різних БАС. Окрім етанолу, з малополярних розчинників застосовують ацетон, пропанол, бутанол. Для екстрагування гідрофобних БАР інколи використовують олії рослинні рафіновані, отримані методом холодного пресування.

Перспективними в цьому відношенні є зріджені гази — карбон діоксид (CO₂), пропан, бутан, амоніак рідкий і багато інших. Найчастіше використовують карбон діоксид зріджений, який хімічно індиферентний до великої кількості речовин. Його в'язкість у 14 разів менша за в'язкість води і в п'ять разів менша за в'язкість етанолу. Зріджений карбон діоксид добре витягує олії ефірні та інші гідрофобні речовини. Гідрофільні речовини добре екстрагуються зрідженими газами з високою діелектричною проникністю (амоніак, метиленхлорид, метиленоксид та ін.).

Важливими фізичними властивостями екстрагента, що справляють суттєвий вплив на швидкість процесу, є *поверхневий натяг і в'язкість*. За законом Фіка, кількість розчиненої речовини, що про дифундувала крізь умовний шар екстрагента, обернено пропорційна до в'язкості цього екстрагента при даній температурі. Отже, менш в'язкі розчини мають більшу дифузійну здатність. Для зменшення в'язкості при екстрагуванні рослинними оліями вдаються до підігрівання.

Температура. Як видно з формули (8.1), підвищення температури прискорює процес екстрагування, але в умовах фітохімічних виробництв підігрівання застосовують лише для водних і олійних витяжок. Спиртову і етерну екстракцію проводять при кімнатній (або навіть нижчій) температурі, оскільки з її підвищенням зростають втрати екстрагентів, а отже шкідливість і небезпека роботи з ними. Виключення становить циркуляційний метод екстрагування, коли використовують леткі органічні екстрагенти, які мають низьку температуру кипіння (етер етиловий, метиленхлорид, хлороформ та ін.).

Для деяких термолабільних речовин застосування гарячого екстрагента допустиме упродовж короткого часу. Підвищення температури екстрагента небажане для ефіроолійної сировини, оскільки при нагріванні ефірні олії в значній мірі втрачаються. Необхідно пам'ятати, що при використанні гарячої води відбувається клейстеризація крохмалю, пептизація речовин; витяжки стають слизуватими і в подальшому працювати з ними значно важче. Підвищення температури доцільне при екстрагуванні з коренів, кореневих, кори і шкірястого листя. Гаряча вода в цьому випадку сприяє кращому відділенню тканин і розриванню клітинних стінок, прискорюючи тим самим перебіг дифузійного процесу.

Вплив тиску на процес екстракції поки що недостатньо вивчений, тому в літературі зустрічаються суперечливі відомості. Проте створення вакууму або тиску вимагає складнішого апаратурного оснащення процесу екстракції, що значною мірою робить його дорожчим, але більш продуктивним. Сьогодні розроблено сучасне обладнання, що здійснює екстрагування сировини за допомогою створення надлишкового тиску, який сприяє проникненню екстрагента в сировину. Потім в автоматичному режимі створюється розрідження, яке сприяє виходу екстрактивних речовин у витяжку. Такий екстрактор працює при кімнатній температурі екстрагенту, що дозволяє зберегти природні властивості

та характеристики активних компонентів сировини.

Додавання поверхнево-активних речовин (ПАР). Експериментально встановлено, що додавання невеликих кількостей ПАР (0,01—0,1 %) покращує процес екстрагування. При цьому збільшується кількість екстрагованих речовин — алкалоїдів, глікозидів, олій ефірних та інших, а в деяких випадках повнота витягання досягається при меншому об'ємі екстрагента. Додатки ПАР знижують поверхневий натяг на межі розділення фаз, покращуючи змочуваність вмісту клітини і полегшуючи проникнення екстрагента. Крім того, істотну роль відіграє солюбілізуювальна здатність ПАР.

Характер завантаження сировини в екстрактори має якнайбільше сприяти обмиванню екстрагентом кожної частинки сировини. При дуже щільному укладанні екстрагент не проходить крізь увесь шар сировини і не витягуватиме БАР. При дуже рихлому укладанні між частинками сировини збільшуватиметься велика кількість екстрагента і тому витяжки не будуть насиченими, тобто не буде використана повністю екстрагувальна здатність екстрагента.

Спосіб подачі екстрагента значно впливає на повноту вичерпування БАР. Так, при заливанні шару сировини екстрагентом екстрагування припиняється з досягненням рівноважної концентрації, у сировині ще залишається певна кількість БАР. Якщо цей же об'єм екстрагента розділити на порції (як при дробній мацерації), то ступінь вичерпування БАР із сировини буде вищим, оскільки кожного разу заливають порцію свіжого екстрагента і виникатиме різниця концентрацій БАР в екстрагенті і сировині. Ще більшого виснаження сировини можна добитися, коли подавати на сировину свіжі порції екстрагента, що проціджується крізь сировину. При цьому нижня подача екстрагента дозволяє добитися більшого виснаження сировини, оскільки в цьому разі не буде повітряних зон, екстрагент рівномірно омиватиме кожну частинку сировини по всьому перетину апарата, усуваючи при цьому поперечну нерівномірність, яка має місце при верхній подачі.

Методи екстрагування. Всі існуючі способи екстрагування за **характером перебігу** процесу класифікують на **статичні і динамічні.** У

Вплив тиску на процес екстракції поки що недостатньо вивчений, тому в літературі зустрічаються суперечливі відомості. Проте створення вакууму або тиску вимагає складнішого апаратурного оснащення процесу екстракції, що значною мірою робить його дорожчим, але більш продуктивним. Сьогодні розроблено сучасне обладнання, що здійснює екстрагування сировини за допомогою створення надлишкового тиску, який сприяє проникненню екстрагента в сировину. Потім в автоматичному режимі створюється розрідження, яке сприяє виходу екстрактивних речовин у витяжку. Такий екстрактор працює при кімнатній температурі екстрагенту, що дозволяє зберегти природні властивості та характеристики активних компонентів сировини.

Додавання поверхнево-активних речовин (ПАР). Експериментально встановлено, що додавання невеликих кількостей ПАР (0,01—0,1 %) покращує процес екстрагування. При цьому збільшується кількість екстрагованих речовин — алкалоїдів, глікозидів, олій ефірних та інших, а в деяких випадках повнота витягання досягається при меншому об'ємі екстрагента. Додатки ПАР знижують поверхневий натяг на межі розділення фаз, покращуючи змочуваність вмісту клітини і полегшуючи проникнення екстрагента. Крім того, істотну роль відіграє солюбілізуювальна здатність ПАР.

Характер завантаження сировини в екстрактори має якнайбільше сприяти обмиванню екстрагентом кожної частинки сировини. При дуже щільному укладанні екстрагент не проходить крізь увесь шар сировини і не витягуватиме БАР. При дуже рихлому укладанні між частинками сировини збільшуватиметься велика кількість екстрагента і тому витяжки не будуть насиченими, тобто не буде використана повністю екстрагувальна здатність екстрагента.

Спосіб подачі екстрагента значно впливає на повноту вичерпування БАР. Так, при заливанні шару сировини екстрагентом екстрагування припиняється з досягненням рівноважної концентрації, у сировині ще залишається певна кількість БАР. Якщо цей же об'єм екстрагента розділити на порції (як при дробній мацерації), то ступінь вичерпування БАР із сировини буде вищим, оскільки кожного разу заливають порцію свіжого екстрагента і виникатиме різниця концентрацій БАР в екстрагенті і сировині. Ще більшого виснаження сировини можна добитися, коли подавати на сировину свіжі порції екстрагента, що проціджується крізь сировину. При цьому нижня подача екстрагента дозволяє добитися більшого виснаження сировини, оскільки в цьому разі не буде повітряних зон, екстрагент рівномірно омиватиме кожну частинку сировини по всьому перетину апарата, усуваючи при цьому поперечну нерівномірність, яка має місце при верхній подачі.

Методи екстрагування. Всі існуючі способи екстрагування за **характером перебігу** процесу класифікують на **статичні і динамічні.** У

Вплив тиску на процес екстракції поки що недостатньо вивчений, тому в літературі зустрічаються суперечливі відомості. Проте створення вакууму або тиску вимагає складнішого апаратурного оснащення процесу екстракції, що значною мірою робить його дорожчим, але більш продуктивним. Сьогодні розроблено сучасне обладнання, що здійснює екстрагування сировини за допомогою створення надлишкового тиску, який сприяє проникненню екстрагента в сировину. Потім в автоматичному режимі створюється розрідження, яке сприяє виходу екстрактивних речовин у витяжку. Такий екстрактор працює при кімнатній температурі екстрагенту, що дозволяє зберегти природні властивості та характеристики активних компонентів сировини.

Додавання поверхнево-активних речовин (ПАР). Експериментально встановлено, що додавання невеликих

кількостей ПАР (0,01—0,1 %) покращує процес екстрагування. При цьому збільшується кількість екстрагованих речовин — алкалоїдів, глікозидів, олій ефірних та інших, а в деяких випадках повнота витягання досягається при меншому об'ємі екстрагента. Додатки ПАР знижують поверхневий натяг на межі розділення фаз, покращуючи змочуваність вмісту клітини і полегшуючи проникнення екстрагента. Крім того, істотну роль відіграє солюбілізуюча здатність ПАР.

Характер завантаження сировини в екстракторі має якнайбільше сприяти обмиванню екстрагентом кожної частинки сировини. При дуже щільному укладанні екстрагент не проходить крізь увесь шар сировини і не витягуватиме БАР. При дуже рихлому укладанні між частинками сировини збільшуватиметься велика кількість екстрагента і тому витяжки не будуть насиченими, тобто не буде використана повністю екстрагувальна здатність екстрагента.

Спосіб подачі екстрагента значно впливає на повноту вичерпування БАР. Так, при заливанні шару сировини екстрагентом екстрагування припиняється з досягненням рівноважної концентрації, у сировині ще залишається певна кількість БАР. Якщо цей же об'єм екстрагента розділити на порції (як при дробній мацерації), то ступінь вичерпування БАР із сировини буде вищим, оскільки кожного разу заливають порцію свіжого екстрагента і виникатиме різниця концентрацій БАР в екстрагенті і сировині. Ще більшого виснаження сировини можна добитися, коли подавати на сировину свіжі порції екстрагента, що проціджується крізь сировину. При цьому нижня подача екстрагента дозволяє добитися більшого виснаження сировини, оскільки в цьому разі не буде повітряних зон, екстрагент рівномірно омиватиме кожну частинку сировини по всьому перетину апарата, усуваючи при цьому поперечну нерівномірність, яка має місце при верхній подачі.

Методи екстрагування. Всі існуючі способи екстрагування за **характером перебігу** процесу класифікують на **статичні і динамічні.** У

статичних методах сировину періодично заливають екстрагентом і настоюють певний час. У динамічних — передбачається безперервна зміна екстрагента або сировини та екстрагента.

За **періодичністю процесу** виділяють **періодичні** — коли подача сировини (екстрагента і рослинного матеріалу) в екстракційні апарати здійснюється періодично і **безперервні** (з безперервною подачею сировини).

За **досягненням стану рівноваги** — **рівноважні** та **нерівноважні.** Кожне досягання при екстрагуванні рівноважного стану, називається ступенем рівноваги.

За кількістю рівнів рівноваги **розрізняють** одноступінчаті та багаступінчаті **методи.**

За **напрямом потоку екстрагента і сировини** — **прямотечійні** (екстрагент і матеріал в одному потоці) і **протитечійні** (активний рух назустріч один до одного екстрагента і рослинного матеріалу).

За закінченістю циклу — із закінченням та незакінченим циклом.

За розподіленням сировини — з рівним розподіленням ЛРС і нерівним розподіленням.

За швидкістю процесу екстрагування сировини — швидкоплинні та повільноплинні **методи**

Вибір методу екстрагування диктується ефективністю виробництва і залежить від властивостей екстрагента і рослинного матеріалу.

Дія вібрацій, пульсацій, подрібнення і деформації сировини в середовищі екстрагента. Застосування методів екстрагування, в яких мають місце вібрація, пульсація, подрібнення і деформація в середовищі екстрагента, дозволяє значно збільшити швидкість і повноту екстрагування. Пояснюється це тим, що:

> за інтенсивної дії на тверді частинки з'являються сильні турбулентні течії, гідродинамічні мікропотоки, які сприяють перенесенню мас та розчиненню речовин. Таке явище спостерігається як назовні твердих частинок, так і всередині них. У результаті досягається **інтенсивне перемішування навіть всередині окремих клітин;**

> при інтенсивному коливанні частинок сировини в місцях тертя відбувається **локальне підвищення температури,** зменшення в'язкості екстрагента, а отже й підвищення коефіцієнта внутрішньої дифузії;

> в результаті збільшення турбулентності і порушення структури суміжних шарів прилеглий дифузійний шар виснажується або ж матиме **гранично малу товщину.**

> наслідком інтенсивних ультразвукових коливань є чергування зон стискування і розтягування. У момент розтягування в екстрагенті утворюються порожнини розриву рідини (зони кавітації), які закриваються із силою в кілька сотень атмосфер. Позитивним у цьому процесі є **диспергування частинок,** що дає збільшення міжфазної поверхні.

З появою турбулентного перемішування як усередині, так і назовні клітин молекулярно-кінетичний рух змінюється конвективним, що дозволяє підгримувати різницю концентрацій у зоні зіткнення фаз на високому рівні.

Дія електроімпульсних розрядів. При екстрагуванні за допомогою електричних розрядів прискорюється процес добування БАР, тому що через іскровий розряд у сировині відбувається мікробух, який розриває клітинні структури матеріалу. Процес екстрагування проходить швидше за рахунок вимивання екстрактивних речовин та пульсації, що прискорюють рух екстрагента. Коливання, що виникають у рідині, скорочують час екстрагування і підвищують вихід біологічно активних речовин.

Але додаткові дії з метою інтенсифікації процесу екстрагування призводять, як правило, до руйнування клітинної стінки і забруднення витяжки баластними речовинами і органоїдами клітини.

8.5. ВИМОГИ ДО ЕКСТРАГЕНТІВ

Для забезпечення повноти екстракції діючих речовин і максимальної швидкості екстрагування до екстрагента висувають цілу низку вимог:

- > селективність (вибіркова розчинність), тобто максимально розчиняти БАР і мінімально — баластні речовини;
- > хімічна і фармакологічна індиферентність, тобто він не повинен хімічно реагувати з БАР і змінювати їх фармакологічні властивості;
- > мінімальна токсичність, тобто екстрагент має бути фармакологічно індиферентним (якщо він має незначну токсичність, то його повністю видаляють з отриманої витяжки);
- > здатність перешкоджати розвитку мікрофлори у витяжці;
- > висока змочувальна здатність, що забезпечує добре проникнення його крізь отвори матеріалу і стінки клітин;
- > леткість (бажано з низькою температурою кипіння і здатністю до регенерування);
- > невисока вартість, доступність;
- > безпека застосування (з мінімальною пожежо- і вибухонебезпечністю).

Із двох рівноцінних екстрагентів обирають менш пожежонебезпечний, доступний за ціною, менш токсичний і т. д. Якщо ж екстрагент не відповідає вказаним вимогам, то застосовують суміші, наприклад, підкислену воду, спирт з водою, етер зі спиртом, спирт із хлороформом тощо.

Вода (H_2O) — один з найбільш прийнятних екстрагентів, що має ряд переваг: добре проникає крізь клітинні оболонки, не просочені гідрофобними речовинами; розчиняє і витягує багато речовин краще за інші рідини; фармакологічно індиферентна; легко досягає необхідної хімічної чистоти; не горить, вибухонебезпечна; доступна за вартістю.

Проте як екстрагент має і ряд негативних сторін: не розчиняє і не витягує гідрофобні речовини; не має антисептичних властивостей, внаслідок чого у водних витяжках можуть розвиватися мікроорганізми, здатні спричинити псування отриманої витяжки; у присутності води відбувається гідролітичне розщеплення багатьох речовин, особливо при високій температурі; у водному середовищі ферменти можуть розщеплювати деякі БАР і так далі.

Етиловий спирт (C_2H_5OH) — теж дуже часто використовують як екстрагент. Безбарвна прозора легкокорухлива рідина з характерним запахом і пекучим смаком. Гігроскопічний, змішується з водою, а також з етером і хлороформом у будь-яких співвідношеннях. Густина спирту-ректифікату 0,808—0,812, абсолютного — 0,789 г/см³ (при 20 °С). Температура кипіння безводного спирту 78,39 °С. Легко займається, горючий, температура спалаху 13 °С.

Спирт етиловий виробляють з харчових видів сировини: крохмалевмісної (зернові, картопля) і цукровмісної (бурякоцукрова і тростинна меласа, цукровий буряк) мікробіологічним способом, в основі якого лежить зброджування сировини дріжджами родини цукроміцетів. При цьому для фармацевтичної промисловості 55—65 % спирту отримують із зернових, 10—15 % — з картоплі, 2—3 % — з буряку і 20—25 % — з меласи.

Після зброджування сировини спочатку отримують так звану «зрілу брагу», що містить 8—10 % спирту, яку потім переганяють і отримують спирт-сирець 70—75 % міцності з різними домішками у вигляді альдегідів, кетонів, вищих спиртів, кислот, етерів, сивушних олій та ін. На завершальній стадії виробництва спирту використовують ректифікаційні установки, які дозволяють провести його очищення та підвищити концентрацію спирту. **Процес ректифікації** більш детально описаний в навчальному посібнику «Алкоголетрія. Рекуперація та ректифікація етанолу».

Залежно від сировини і ступеня очищення розрізняють спирт ректифікаційний чотирьох сортів: першого гатунку (96,0 % за об'ємом), вищого очищення (96,2 % за об'ємом), спирт «Екстра» (96,5 % за об'ємом) і спирт «Люкс» (96,3 % за об'ємом).

Спирт як екстрагент є добрим розчинником багатьох сполук, які не витягуються водою (наприклад, жирів, алкалоїдів, хлорофілу, глікозидів, олій ефірних, смол тощо); має антисептичні властивості (у спирто-водних розчинах з концентрацією понад 20 % не розвиваються мікроорганізми і гриби); чим вища концентрація спирту, тим менша можливість гідролітичного розщеплення речовин; спирт ін активує ферменти; досить леткий, тому спиртові витяжки легко згущуються і висушуються до порошкоподібних речовин, для збереження термолабільних речовин випарювання і сушіння проводяться під вакуумом. горить, вибухонебезпечна; доступна за вартістю.

Проте як екстрагент має і ряд негативних сторін: не розчиняє і не витягує гідрофобні речовини; не має антисептичних властивостей, внаслідок чого у водних витяжках можуть розвиватися мікроорганізми, здатні спричинити псування отриманої витяжки; у присутності води відбувається гідролітичне розщеплення багатьох речовин, особливо при високій температурі; у водному середовищі ферменти можуть розщеплювати деякі БАР і так далі.

Етиловий спирт (C_2H_5OH) — теж дуже часто використовують як екстрагент. Безбарвна прозора легкокорухлива рідина з характерним запахом і пекучим смаком. Гігроскопічний, змішується з водою, а також з етером і хлороформом у будь-яких співвідношеннях. Густина спирту-ректифікату 0,808—0,812, абсолютного — 0,789 г/см³ (при 20 °С). Температура кипіння безводного спирту 78,39 °С. Легко займається, горючий, температура спалаху 13 °С.

Спирт етиловий виробляють з харчових видів сировини: крохмалевмісної (зернові, картопля) і цукровмісної (бурякоцукрова і тростинна меласа, цукровий буряк) мікробіологічним способом, в основі якого лежить зброджування сировини дріжджами родини цукроміцетів. При цьому для фармацевтичної промисловості 55—65 % спирту отримують із зернових, 10—15 % — з картоплі, 2—3 % — з буряку і 20—25 % — з меласи.

Після зброджування сировини спочатку отримують так звану «зрілу брагу», що містить 8—10 % спирту, яку потім

переганяють і отримують спирт- сирець 70—75 % міцності з різними домішками у вигляді альдегідів, кетонів, вищих спиртів, кислот, етерів, сивушних олій та ін. На завершальній стадії виробництва спирту використовують ректифікаційні установки, які дозволяють провести його очищення та підвищити концентрацію спирту. **Процес ректифікації** більш детально описаний в навчальному посібнику «Алкоголетрія. Рекуперація та ректифікація етанолу».

Залежно від сировини і ступеня очищення розрізняють спирт ректифікаційний чотирьох сортів: першого гатунку (96,0 % за об'ємом), вищого очищення (96,2 % за об'ємом), спирт «Екстра» (96,5 % за об'ємом) і спирт «Люкс» (96,3 % за об'ємом).

Спирт як екстрагент є добрим розчинником багатьох сполук, які не витягуються водою (наприклад, жирів, алкалоїдів, хлорофілу, глікозидів, олій ефірних, смол тощо); має антисептичні властивості (у спирто-водних розчинах з концентрацією понад 20 % не розвиваються мікроорганізми і гриби); чим вища концентрація спирту, тим менша можливість гідролітичного розщеплювання речовин; спирт ін активує ферменти; досить легкий, тому спиртові витяжки легко згущуються і висушуються до порошкоподібних речовин, для збереження термолабільних речовин випарювання і сушіння проводяться під вакуумом.

Етанол має ширший діапазон добування БАР, ніж вода, причому його екстрагувальна здатність залежить від концентрації. При екстрагуванні етанолом в концентрації не менше 70 % отримують витяжки, вільні від біополімерів (білків, слизів, пектинів). Копи етанол проникає крізь стінки клітин, він зневоднює білки і слизисті речовини, перетворюючи їх на осад, які закупорюють отвори мембран клітин і тим самим погіршують дифузію. Слід пам'ятати, що чим нижча концентрація спирту, тим легше він проникає всередину клітини.

Недоліки: фармакологічно неіндиферентний (!); він проявляє як місцеву, так і загальну дію, що необхідно враховувати при одержанні витяжок; горючий і вогнебезпечний. Етанол також є лімітованим продуктом, відпускається фармацевтичним виробництвом у встановленому порядку. Оскільки на фармацевтичні підприємства, як правило, надходить етанол з вмістом у ньому безводного етанолу 96,1-96,7 %, тому для приготування необхідних водно-спиртових розчинів розводять наявний міцний етанол.

Методи визначення концентрації етанолу, розрахункові задачі з приготування водно-спиртових розчинів та алкоголетричні таблиці наведено в ДФУ, а також у навчальному посібнику «Алкоголетрія. Рекуперація та ректифікація етанолу».

Ацетон (CH₃COCH₃). Безбарвна рідина з характерним запахом. Відносна густина 0,790 г/см³ (при 20 °С). Кипить при 56,2 °С. З водою та органічними розчинниками змішується у будь-яких співвідношеннях. Застосовують його як екстрагент для алкалоїдів, смол, олій тощо.

Етиловий етер (CH₃CO₂H₅). Безбарвна, легкоулива рідина з надзвичайною леткістю, температура кипіння — від 34 до 36 °С. Розчиняється в 12 частинах води, змішується у всіх співвідношеннях з ацетоном, спиртом, петролейним етером, жирними і ефірними оліями. Густина 0,714 г/см³ (при 20 °С). Пари етеру мають велику питому вагу (2,56 відносно повітря), вони стеляться по підлозі, **отруйні (!)**, можуть переміщатися і накопичуватися на далекій відстані від джерела випаровування етеру. При зіткненні з вогнем або гарячими предметами можуть дати вибух великої сили (температура спалаху етеру — 40 °С). Тому в роботі з ним необхідне дотримання особливих заходів безпеки, що обмежує його застосування як екстрагента.

Хлороформ (CHCl₃). Безбарвна, прозора, легколетка рідина, що змішується у будь-яких співвідношеннях з спиртом, етером, бензином, з багатьма жирними і ефірними оліями. Розчинний у воді (1:200), не змішується з гліцирином. Густина 1,5 г/см³, кипить при 59,5—62 °С. Пари хлороформу **отруйні (!)**, але не горючі і вибухобезпечні. Є хорошим розчинником для багатьох лікарських речовин: алкалоїдів, глікозидів, олій тощо.

Дихлоретан (C₂H₂Cl₂). Безбарвна прозора рідина, що не змішується з водою. Має запах, що нагадує хлороформ. Густина 1,25—1,23 г/см³.

Температура кипіння 83,0—84,0 °С. Змішується зі спиртом і етером, жирами, мінеральними маслами, смолами. Дихлоретан маловогнебезпечний (температура займання 21,1 °С). При вдиханні парів спричиняє **отруєння**. Дихлоретан у суміші з хлороформом (при густині 1,315 г/см³) використовують для екстрагування глікозидів.

Метиленхлорид (CH₂Cl₂). Екстрагент з високою відносною густиною — 1,33 г/см³ і температурою кипіння 40-41 °С. Застосовується для екстрагування гідрофобних речовин (глікозидів, алкалоїдів та ін.).

Метанол, спирт метиловий (CH₃OH). Нині його отримують шляхом хімічного синтезу. Прозора безбарвна рідина зі слабким запахом, що нагадує спирт етиловий. Змішується з водою в будь-яких співвідношеннях, утворюючи прозорі розчини без слідів покаламутнення і опалесценції. Густина не більше 0,793 г/см³. Температура кипіння 64—67 °С. **Сильно отрута!** Приймання всередину 10 мл викликає атрофію зорового нерва, дози 15—20 мл смертельні. До роботи зі спиртом метиловим можна допускати лише після спеціального інструктажу. Зберігають в опломбованій тарі. Застосовується в екстрагуванні кумаринів. Для розділення суміші глікозидів використовують суміш метанолу і води (з густиною 0,9464 г/см³).

Олії рослинні. Застосовують олії рослинні (кісточкових або насіннячкових рослин) холодного пресування, рафіновані, добре відстоєні; злегка жовтого кольору. Найчастіше застосовують персикову, мигдалеву і соняшникову олії. Жирні олії змішуються з етером, хлороформом, бензином, ефірними оліями та мінеральними маслами. Усі олії, крім рицинової, не змішуються зі спиртом і водою. Вони гіркнуть, що спричиняє підвищення кислотного числа. Жирні олії, як екстрагенти, мають вибірково здатність гідрофобних речовин.

Зріджені гази. Перспективними для екстрагування є запропоновані останнім часом зріджені гази: карбон діоксид,

пропан, бутан, рідкий амоніак, азот, хладони (хлорофторопохідні вуглеводнів) та ін. Зріджений карбон діоксид добре витягує ефірні, жирні олії та інші гідрофобні речовини. Гідрофільні речовини добре екстрагуються зрідженими газами з високою діелектричною проникністю (амоніак, метиленхлорид, метиленоксид та ін.). Хладони витягують ефірні і жирні олії, токоферолі, стерини, каротиноїди, терпеноїди, похідні кумаринів, хлорофіли, алкалоїди та інші природні речовини, але не витягують водорозчинні речовини (полісахариди, білки, фенольні сполуки тощо), тому шрот після обробки хладонами доцільно використовувати для екстракції полярними розчинниками. Також було встановлено, що хладони мають вибірково здатність відносно природних речовин, тому, піддаючи лікарську сировину послідовній обробці різними хладонами, можна отримувати окремі групи БАР. Екстрагування зрідженими газами проводиться під тиском, зі зняттям якого екстрагент випаровується, а екстраговані речовини залишаються в чистому вигляді.

Останнім часом все більшого значення в екстрагуванні БАР з рослинної сировини набуває зріджений карбон діоксид (СО₂). Його в'язкість у 14 разів менша за воду, у п'ять разів — за спирт етиловий. Температура кипіння лежить в широких межах від -55,6 до +31 °С залежно від його стану.

Застосування СО₂ як екстрагента має багато переваг: фізіологічно не викликає занепокоєння (він є в напоях, що містять вуглекислоту, і у ряді випадків є кінцевим продуктом обміну речовин організму людини); стерильний і бактеріостатичний; не горючий і не є вибуховою речовиною, тому в технологічному циклі немає необхідності в спеціальних пристроях проти спалаху і вибуху; майже безпечний для навколишнього середовища, він не утворює стічних вод і відпрацьованих розчинників, тим самим виключає додаткові витрати; для виробничих цілей його можна отримати у великих кількостях, запаси його в зрідженій формі є показником рівня техніки; у хімічному відношенні проявляє повну індиферентність по відношенню до сировини, діючих речовин, матеріалів апаратури.

Якщо створити умови, за яких параметри тиску і температури перевищуватимуть параметри так званої критичної точки, то газ при цьому переходить в стан надкритичного. **Надкритичний** газ має характеристику більш швидкого масового пересування порівняно з традиційними рідкими органічними розчинниками. Незважаючи на дещо меншу густину порівняно з рідиною, динамічна в'язкість стиснених газів відповідає швидше значенням нормального газоподібного стану. Коефіцієнт дифузії надкритичного газу більш як удесятеро вищий, ніж у рідині.

Таким чином, надкритичний газ може принципово краще за традиційний екстрагент проникати в матеріал, що екстрагується, поглинати і транспортувати речовини, які розчиняються. Застосування вуглекислого газу дозволяє повністю і в м'якому режимі відділяти його від екстракту і матеріалу, на відміну від традиційних екстрагентів, виведення яких не завжди виявляється повним. Споживання енергії для регенерації екстрагента у багатьох випадках менше, ніж у традиційній екстракції. А надлишковий тиск в системі запобігає проникненню кисню під час екстракції, що не допускає процесів окиснення. Надкритичні газу мають високу екстрагувальну здатність і за відповідних умов достатню селективність; проста зміна параметрів тиску і температури (як під час екстракції, так і в процесі відділення) дозволяє регулювати концентрацію речовин в екстракті. А можливість застосування в процесі екстракції модифікатора дозволяє значно збільшити розчинувальну здатність при збереженні, а в деяких випадках — і збільшенні селективності.

Підсумовуючі наведене слід наголосити, що повнота і швидкість екстрагування залежить від багатьох чинників, вплив яких потрібно вміло регулювати. Знання теоретичних основ екстракції дає можливість технологів правильно вести цей виробничий процес і тим самим забезпечувати якнайповніше і в найкоротший термін витягання БАР.

ІНФОРМАЦІЙНІ РЕСУРСИ ДО ТЕМИ

1. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чушов, Є.Л. Гладух, І.В. Сайко та ін. - 2-е вид., перероб. і доп. - Х. : НФаУ : Оригінал, 2012.-Ч. 1.-С. 429-462.
2. Технологія лікарств промислового виробництва: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч. / В.И. Чушов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. - Винница: Новая Книга, 2014.-Ч. 1.-С. 433-467.
3. Електронний варіант підручника «Технологія ліків промислового виробництва». Глава 8. - Режим доступу: <http://promfarm.kh.ua/self-trainmg/online-textbook>.
4. Державна фармакопея України. - 1-е вид. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр».- Х.: РІРЕГ, 2001. - 556 с.; Доп. 1. - 2004. - 494 с.; Доп. 2. - 2008. - 620 с.; Доп. 3. - 2009. - 280 с.; Доп. 4. - 2011. - 540 с.
5. **Минина С.А., Каухова И.Е.** Химия и технология фитопрепаратов: учебн. пособие. — 2-е изд., перераб. и доп.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 560 с.
6. **Молчанов Г.И.** Интенсивная обработка лекарственного сырья.— М.: Медицина, 1981.—208 с.
7. **Пономарёв В.Д.** Экстрагирование лекарственного сырья.— М.: Медицина, 1976.
8. **Сидоров Ю.І.** Екстракція рослинної сировини: навч. посібник / Ю.І. Сидоров, І.І. Губицька, Р.Т. Конечна, В.Л. Новисов.— Львів: Вид-во Над. ун-ту «Львівська політехніка», 2008.—336 с.
9. **Сидоров Ю.І., Чушов В.І., Новіков В.П.** Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості.— Вінниця: НОВА КНИГА, 2009.— 816 с.
10. **Солодовниченко Н.М. и др.** Лекарственное растительное сырьё: учебн. пособие.— Х.: «МТК-Книга», 2002,— 407 с.

ТЕСТИ ДЛЯ САМОСТІЙНОГО КОНТРОЛЮ ЗАСВОСНИХ ЗНАТЬ

1. Напружений стан клітини, зумовлений внутрішнім тиском цитоплазми на клітинну стінку, що виникає при повному насиченні клітини водою, при якому клітинна стінка не пропускає назовні БАР, називається:

- а) плазмоліз;
- б) тургор;
- в) коацервація;
- г) десорбція;
- д) внутрішня дифузія.

2. Вкажіть стан, в якому знаходяться БАР в живій рослинній клітині:

- а) БАР знаходяться в розчиненому стані в цитоплазмі клітини;
- б) БАР представлені у вигляді конгломератів в порожнинах клітини;
- в) БАР адсорбовані на стінках і в порах оболонки;
- г) БАР знаходяться в розчиненому стані всередині органел клітини;
- д) БАР знаходяться в газоподібному стані зовні дифузійного шару.

3. Речовини, що екстрагуються з лікарської рослинної сировини і не виявляють терапевтичну дію, але сприяють розчиненню і екстрагуванню БАР, потенціюють їх активність і стабільність, називаються:

- а) діючі речовини;
- б) баластні речовини;
- в) екстрактивні речовини;
- г) супутні речовини;
- д) біологічно активні речовини.

4. Конвективна дифузія, це:

- а) перенесення речовини рухомим екстрагентом;
- б) перенесення речовини в межах дифузійного пограничного шару;
- в) перенесення речовини з внутрішніх структур рослинного матеріалу;
- г) перенесення речовини за рахунок руху молекул;
- д) перенесення речовини за рахунок руху сировини.

5. Відношення маси сировини після її набухання до маси сировини до набухання, називається:

- а) коефіцієнт вимивання;
- б) коефіцієнт дифузії;
- в) коефіцієнт поглинання;
- г) коефіцієнт екстрагування;
- д) коефіцієнт розподілу.

6. З наведених рівнянь оберіть основне рівняння масопередачі:

- а) $S = K \cdot P \cdot (p - C_s) \cdot t$
- б) $S = A \cdot \Gamma \cdot (C_s - C_d)$
- в) $S = D \cdot i \cdot P \cdot t$
- г) $S = V \cdot \rho \cdot \frac{C_2 - C_1}{i} \cdot t$
- д) $S = \Gamma \cdot (C_s - C_d) \cdot t$

7. Виберіть формулу для визначення коефіцієнта масопередачі речовини з частинок матеріалу в екстрагент:

$$\epsilon > \dots, \quad \epsilon > \dots + \frac{D \cdot i}{P}$$

$$\text{б) } K \cdot \frac{P - P_0}{i}, \quad \text{г) } K \cdot \frac{P - P_0}{\frac{1}{\rho} + \frac{1}{\rho_s}}$$

8. Вкажіть вимоги, що пред'являються до екстрагентів:

- а) безпека застосування;
- б) селективність та індіферентність;
- в) визначені фізико-хімічні властивості;
- г) температура кипіння і створюваний тиск;
- д) невисока вартість і доступність.

9. Вкажіть основний принцип підбору екстрагенту:

- а) мінімальне екстрагування баластних речовин;
- б) максимальне екстрагування баластних речовин;
 - в) максимальне екстрагування БАР;
 - г) мінімальне екстрагування БАР;
 - д) селективність екстрагенту.