

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Інститут (факультет) Навчально-науковий інститут харчових технологій

Кафедра технології жирів, хімічних технологій харчових добавок та косметичних засобів

«До захисту в ЕК»  
Директор інституту ННІХТ  
Оксана КОЧУБЕЙ-ЛИТВИНЕНКО  
(підпис) (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«\_\_» лютого 2024 р.

«До захисту допущено»  
Завідувач кафедри ТЖХТ  
Тамара НОСЕНКО  
(підпис) (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«\_\_» лютого 2024 р.

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА  
НА ЗДОБУТТЯ ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ МАГІСТРА

зі спеціальності 161 Хімічні технології та інженерія  
(код та назва спеціальності)

освітньо-професійної програми Хімічні технології харчових добавок та косметичних засобів

на тему: Розроблення технології протизапальної мазі для суглобів з екстрактом гвоздики

Виконав: здобувач(ка) 2 курсу, групи ЗХТ-2-1М

ЛИХАЧОВА Вікторія Андріївна  
(ПРІЗВИЩЕ, Ім'я, по батькові повністю) (підпис)

Керівник БІЛА Галина Миколаївна  
(ПРІЗВИЩЕ, ім'я та по батькові повністю) (підпис)

Консультанти \_\_\_\_\_  
(прізвище та ініціали) (підпис)

\_\_\_\_\_ (підпис)  
(прізвище та ініціали)

Рецензент ПОПОВА Інна  
(ПРІЗВИЩЕ Ім'я) (підпис)

Я як здобувач(ка) Національного університету харчових технологій розумію і підтримую політику університету з академічної доброчесності. Я не надавав(-ла) і не одержував(-ла) недозволеної допомоги під час підготовки цієї роботи. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Здобувач(ка) \_\_\_\_\_ Вікторія ЛИХАЧОВА  
(підпис)

Київ – 2024 р.

# НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Інститут Навчально-науковий інститут харчових технологій

Кафедра технології жирів, хімічних технологій харчових добавок та косметичних засобів

Освітній ступінь магістр

Спеціальність 161 Хімічні технології та інженерія  
(код і назва)

Освітньо-професійна програма Хімічні технології харчових добавок та косметичних засобів  
(назва)

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри ТЖХТ

Тамара НОСЕНКО

“ 06 ” листопада 2023 року

## **З А В Д А Н Н Я**

### **НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА**

Лихачової Вікторії Андріївни

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи Розроблення технології протизапальної мазі для суглобів з екстрактом гвоздики

керівник роботи Біла Галина Миколаївна, к.х.н., доц.,  
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом закладу вищої освіти від 06.11.2023 року № 907-кв

2. Строк подання здобувачем роботи 01.02.2024

3. Вихідні дані до роботи: вихід готового продукту 93,1 кг з кожних 100 кг сировини з врахуванням втрат

4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити)  
Вступ, аналітичний огляд науково-технічної літератури, об'єкти та методи досліджень, експериментальна частина, технологічна частина, розрахунок економічної ефективності, охорона навколишнього середовища, охорона праці, висновки, список використаної літератури

5. Перелік графічного матеріалу

Лист 1. Принципова-технологічна схема, формат аркушу А1

Лист 2. Апаратурно-технологічна схема, формат аркушу А1

## 6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

7. Дата видачі завдання 06.11.2023

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№	Назва етапів виконання кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	ВСТУП	06.11.2023	
2	РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД НАУКОВО-ТЕХНІЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	06.11.2023-09.11.2023	
3	РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	10.11.2023-17.11.2023	
4	РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	18.11.2023-29.11.2023	
5	РОЗДІЛ 4 ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	30.11.2023-07.12.2023	
6	РОЗДІЛ 5 РОЗРАХУНОК ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	08.12.2023-15.12.2023	
7	РОЗДІЛ 6 ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА	16.12.2023-21.12.2023	
8	РОЗДІЛ 7. ОХОРОНА ПРАЦІ	22.12.2023-29.12.2023	
9	ВИСНОВКИ	30.12.2023-05.01.2024	
10	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	06.11.2023-07.01.2024	
11	ГРАФІЧНИЙ МАТЕРІАЛ. ПРИНЦИПОВА-ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА	10.11.2023-18.11.2023	
12	ГРАФІЧНИЙ МАТЕРІАЛ. АПАРАТУРНО-ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА	10.11.2023-09.01.2024	
13	ГРАФІЧНИЙ МАТЕРІАЛ. ТЕХНІЧНИЙ ПРЕКТ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВІДДІЛЕНЬ З КОМПАНОВКОЮ ОБЛАДНАННЯ	10.11.2023-10.01.2024	
14	ПЕРЕДЗАХІСТ, ПЕРЕВІРКА НА АКАДЕМПЛАГІАТ, РЕЦЕНЗУВАННЯ КР	21.01.2024-31.01.2024	

**Здобувач**

\_\_\_\_\_ (підпис)

**Вікторія ЛИХАЧОВА**  
(Ім'я ПРІЗВИЩЕ)

**Керівник роботи**

\_\_\_\_\_ (підпис)

**Галина БІЛА**  
(Ім'я ПРІЗВИЩЕ)

## РЕФЕРАТ

ЗАПИСКА ПОЯСНЮВАЛЬНА: 110 С., 23 РИС., 18 ТАБЛ., 62 ДЖЕРЕЛА.

ГРАФІЧНИЙ МАТЕРІАЛ: 2 КРЕСЛЕННЯ ФОРМАТУ А-1.

Кваліфікаційна робота складається з вступу, восьми розділів, висновків та списку використаної літератури. Обсяг 110 сторінок, містить 23 рисунки та 18 таблиці. Робота виконана на основі даних з 62 літературного джерела.

Об'єктом проектування є технологія мазі для суглобів лікувально–профілактичного призначення з екстрактом гвоздики. Предмет досліджень – екстракт гвоздики, рецептурні інгредієнти мазі для суглобів лікувально–профілактичного призначення. Метою досліджень є розроблення технології та рецептури мазі для суглобів лікувально–профілактичного призначення з екстрактом гвоздики.

В аналітичному огляді науково–технічної літератури наведена загальна інформація про м'які лікарські форми, склад мазевих основ, основні і допоміжні речовини, технології м'яких лікарських форм. Описано асортимент мазей на ринку України.

В технологічній частині розроблено принципову технологічну та апаратурно–технологічну схеми виготовлення мазі емульсійного типу із застосуванням швидкохідних мішалок. Розраховано матеріальний баланс та підібрано основне технологічне обладнання для розроблення ефективної технології мазі на основі екстрактів гвоздики та комплексу активних речовин для знеболення і відновлення хрящової тканини суглобів. Собівартість виробництва при фасування в туби масою нетто 50 г за одиницю товару становитиме 37,13 грн. (без врахування витрат на рекламу).

Проаналізовано екологічні аспекти виробництва, та види звітності фармацевтичних підприємств. Описано виробничу документацію з охорони праці та заходи, які забезпечують безпечні умови праці на виробництві.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ГВОЗДИКА, МАЗЬ ДЛЯ СУГЛОБІВ, ТЕХНОЛОГІЯ, РЕЦЕПТУРА, ЕМУЛЬГУВАННЯ.

## **ABSTRACT**

**EXPLANATORY NOTE: 110 p., 23 FIG., 18 TABLES, 62 SOURCES.**

**GRAPHIC MATERIAL: 2 DRAWINGS FORMAT A-1.**

The qualification work consists of an introduction, eight chapters, conclusions and a list of used literature. The volume is 110 pages, contains 23 figures and 18 tables. The work was performed on the basis of data from 62 literary sources.

The object of the design is the technology of ointment for joints for therapeutic and preventive purposes with clove extract. The subject of research is clove extract, prescription ingredients of joint ointment for therapeutic and preventive purposes. The purpose of the research is to develop the technology and formulation of ointment for joints for therapeutic and preventive purposes with clove extract.

The literature contains general information about soft dosage forms, composition of ointment bases, main and auxiliary substances, technologies of soft dosage forms. The assortment of ointments on the market of Ukraine is described.

In the technological part, a basic technological and equipment-technological scheme for the production of emulsion-type ointment using high-speed stirrers has been developed. The material balance was calculated and the main technological equipment was selected for the development of an effective ointment technology based on clove extracts and a complex of active substances for pain relief and restoration of joint cartilage tissue. The cost of production when packaged in tubes with a net weight of 50 g, the cost of a unit of the product will be UAH 37.13. (excluding advertising costs)

Ecological aspects of production and types of reporting of pharmaceutical enterprises are analyzed. Industrial documentation on labor protection and measures that ensure safe working conditions in production are described.

**KEY WORDS: CARVING, OINTMENT FOR JOINTS, TECHNOLOGY, RECIPE, EMULSIFICATION.**

## ЗМІСТ

Вступ	9
РОЗДІЛ I Аналітичний огляд науково–технічної літератури	
1.1 Характеристика м'яких лікарських форм	11
1.2 Характеристика мазевих основ	16
1.3 Характеристика допоміжних речовин, які використовуються у технології м'яких лікарських форм	18
1.4 Аналіз ринку м'яких лікарських форм в Україні	22
1.5 Дослідження асортименту лікарських засобів у м'яких лікарських формах, що зареєстровані на території України	24
1.6 Аналіз існуючих технологій м'яких лікарських засобів на фармацевтичних підприємствах	27
1.7 Технологія гомогенних мазей	28
1.8 Технологія гетерогенних мазей	28
РОЗДІЛ II ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	33
2.1 Об'єкти дослідження	34
2.2 Методи дослідження	38
РОЗДІЛ III ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	
3.1 Математична модель процесу екстракції	42
3.2 Визначення гідромодуля та температури екстрагування	49
3.3 Дослідження властивостей олійного екстракту гвоздики	52
3.4 Розробка рецептури протизапальної мазі для суглобів	57
РОЗДІЛ IV ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	
4.1 Опис інноваційної апаратурно–технологічної схеми	59
4.2 Розрахунок матеріального балансу	63
4.3 Розрахунок та підбір основного технологічного обладнання	66
4.4 Розрахунок площ виробничих приміщень	74
4.5 Розроблення апаратурно–технологічної схеми виробництва	78
4.6 Контроль якості готової продукції	81
РОЗДІЛ V РОЗРАХУНОК ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	83
5.1 Соціальний ефект виробництва	84
5.2 Розрахунок собівартості виробництва	87

5.3 Види мазей для суглобів	88
Розділ VI ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА	92
6.1 Особливості нормування лікарських засобів	92
6.2 Обґрунтування величини ГДК	93
6.3 Розрахункові та експрес-експериментальні методи встановлення орієнтовно безпечних рівнів впливу лікарських засобів у повітрі робочої зони	94
РОЗДІЛ VII ОХОРОНА ПРАЦІ	97
7.1 Екологічне нормування і стандартизація	97
7.2 Статистична звітність фармацевтичних підприємств	98
ВИСНОВКИ	102
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	104

.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЛФ – лікарська форма

МЛЗ – м'який лікарський засіб

ДФУ – Державна Фармакопея України

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти

ДР – допоміжні речовини

НД – нормативна документація

## ВСТУП

### *Актуальність теми*

Серед усіх традиційних лікарських форм (ЛФ), м'які лікарські засоби (МЛЗ) займають одне із перших місць у лікуванні дерматологічних захворювань, а також часто використовуються в оториноларингології, офтальмології, гінекології, акушерстві, хірургії, проктології та інших галузях клінічної медицини.

На сьогоднішній день широко використовуються лікарські засоби (ЛЗ) у формі мазей, кремів, гелів, оскільки, вони мають меншу кількість побічних ефектів, в тому числі системного характеру. Завдяки цій особливості м'які лікарські форми (МЛФ) частіше вибирають для медикаментозної терапії цілого ряду захворювань. Серед м'яких лікарських засобів (МЛЗ) є препарати, які мають життєво необхідне значення, зокрема, гідрофільні мазі, які використовують в опіковій практиці, інтрацервікальні гелі, які застосовують в акушерстві.

Відповідно до класифікації, наведеної в Державній Фармакопеї України (ДФУ) (II видання), до МЛЗ для нашкірного застосування належать мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні та пластирі нашкірні. Лініменти відсутні у переліку МЛФ для нашкірного застосування, поданого у ДФУ. На сьогодні, з погляду фармакопейної класифікації лініменти розглядаються лише як вид екстемпоральних МЛФ, про що зазначено у монографії «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках (Unguenta ex tempore)» ДФУ (II видання), проте на фармацевтичному ринку України є зареєстровані ЛЗ промислового виготовлення у формі лініментів [1–3].

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 20.07.2006 р. № 500 “Про затвердження переліків назв лікарських форм та упаковок до лікарських засобів”, ЛЗ різних груп можуть бути у вигляді м'яких форм, наприклад, МЛФ у групі ЛЗ для орального застосування є гелі та пасти, у групі ЛЗ для ротової порожнини (оромукозні ЛЗ) – оромукозні гелі та пасти, гелі гінгівальні; нашкірні та трансдермальні препарати можуть випускатися у вигляді таких МЛФ, як креми, мазі, пасти, гелі, пластирі лікувальні, припарки.

Креми, гелі та мазі є можливими формами для очних, вушних, назальних, вагінальних та ректальних ЛЗ.

**Метою цих досліджень** є розроблення технології та рецептури мазі для суглобів лікувально–профілактичного призначення з екстрактом гвоздики.

Для досягнення мети роботи необхідно було вирішити такі завдання:

– проаналізувати та систематизувати дані літературних джерел в Україні та світі щодо сучасного стану виробництва МЛФ промислового та екстемпорального виготовлення;

– узагальнити інформацію щодо сучасних допоміжних речовин, які використовуються у технології МЛФ;

– дослідити асортимент ЛЗ м'якої форми випуску, що зареєстровані на території України;

– розробити рецептуру мазі для суглобів, яка міститиме екстракт гвоздики в якості водної фази та комплект допоміжних речовин, що здійснюватимуть знеболювальну і відновлювальну та дію на суглоб і хрящ.

**Об'єкт досліджень.** Об'єктом досліджень обрано технологію мазі для суглобів лікувально–профілактичного призначення з екстрактом гвоздики.

**Предмет досліджень.** Екстракт гвоздики, рецептурні інгредієнти мазі для суглобів лікувально–профілактичного призначення.

**Наукова новизна.** Розширення асортименту м'яких лікарських форм на емульсійній основі вітчизняного виробництва.

**Публікації.** Вікторія Лихачова, Галина Біла Про деякі аспекти використання фізико–хімічних методів аналізу гвоздики. 89–та Міжнародна наукова конференція молодих учених, аспірантів і студентів «Наукові здобутки молоді – вирішенню проблем харчування людства у ХХІ столітті» 3–7 квітня 2023. Київ: НУХТ. С. 248.

# РОЗДІЛ І

## АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

### НАУКОВО-ТЕХНІЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Фармацевтична галузь посідає важливе місце в економіці України. Як показали спочатку пандемія COVID–19, а згодом – повномасштабна війна, наявність сильних локальних виробників ліків є важливою складовою національної безпеки та обороноздатності.

У мирні ж часи фарма вирізняється високою інвестиційною активністю в інновації, наукомісткою складовою та рівнем співпраці з профільною міжнародною спільнотою. Українські фармацевтичні компанії генерують високу додану вартість продукту всередині країни і є активними експортерами ліків за кордон.

Стале та стійке до криз локальне виробництво лікарських засобів є важливим для країни, оскільки від нього залежить здоров'я та добробут населення. В умовах війни і післявоєнного відновлення для держави актуально інвестувати у розвиток наукомістких галузей, які не потребують екстенсивного зростання. Україна має все необхідне для того, щоб стати новим східноєвропейським хабом, який зможе частково знизити залежність системи охорони здоров'я ЄС від поставок сировини та готових лікарських засобів з Китаю та Індії. Що, своєю чергою, призведе до імпульсу у розвитку розробки та виробництва якісних лікарських засобів для українського пацієнта.

#### **1.1 Характеристика м'яких лікарських форм**

МЛЗ займають вагоме місце в медичній, фармацевтичній, стоматологічній та косметичній галузях та застосовуються як засоби першої допомоги при ушкодженнях слизових оболонок та опіках, в лікуванні захворювань шкіри та її придатків, при лікуванні ран, виразок, оскільки безпосередньо впливають на збудник захворювання, усувають запалення і зменшують симптоми хвороби [1–2].

ЛЗ м'якої форми випуску займають 5-те місце серед інших ЛФ, які зареєстровані на фармацевтичному ринку України за кількістю зареєстрованих позицій [3].

На сьогоднішній день широко використовуються препарати у формі мазей, гелів а також кремів, адже дані засоби мають меншу кількість побічних ефектів, особливо системного характеру [4–6]. МЛФ є засобами невідкладної допомоги для місцевого лікування дерматологічних захворювань, поширеність яких за останні 15 років лише в Україні зросла на 17,3 %, відповідно вченими прогнозується і подальше зростання відсотка захворюваності до 34–36 % [7]. Стрімко зростає поширеність atopічного дерматиту, так в Європі у 15,6 % дітей віком до 14 років спостерігається дане захворювання, в Америці – у 17,2 %, в Японії – у 24 %, що підтверджує зростання частоти виникнення atopічного дерматиту у дітей в цілому світі [8]. Питома вага контактного дерматиту та екземи складає 19,2 % від захворювань шкіри. Тому, слід відзначити, що саме засоби м'якої форми випуску є важливими для профілактики та в терапії таких захворювань як дерматомікози, дерматити, іхтіози, гіперкератози, пітиріязи та інші [9–10].

Відповідно до ДФУ, ЛЗ м'якої форми випуску для зовнішнього застосування поділяються на: мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні і пластирі на шкірні. А, відповідно до фармакопейної статті “М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках” до МЛЗ належать ще і лініменти. Також, ЛЗ м'якої форми випуску можна класифікувати за призначенням/способом введення, дана класифікація наведена у додатку Б [11].

Мазі – МЛФ, призначена для зовнішнього використання та утворює на поверхні шкіри несповзаючу суцільну захисну плівку. Мазі призначені для нанесення на шкіру та її придатки, а також на слизові оболонки. З погляду технології ліків мазі складаються із маzewої основи, у якій рівномірно розподіленні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), також при необхідності додатково вводяться стабілізатори, поверхнево–активні речовини (ПАР), консерванти та інші допоміжні речовини (ДР).

Гелі – засоби м'якої форми випуску для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатофазові дисперсні системи з рідким дисперсним середовищем [11]. Гелі призначені для нанесення на шкіру та придатки, рани, виразки та на слизові оболонки. За призначенням гелі поділяють на: гелі для зовнішнього та перорального застосування (желе), назальні, вушні, очні, стоматологічні, вагінальні, цервікальні, ректальні, уретральні [12–13].

Креми – засоби м'якої форми випуску для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатофазові дисперсні системи. Креми, зазвичай, містять одну або більше АФІ та ексципієнтів, що утворюють основу. Креми призначені для нанесення на шкіру та придатки, рани, виразки, певні слизові оболонки [11].

Пасти – засоби м'якої форми випуску для місцевого застосування, що являють собою суспензії, які містять значну кількість твердої дисперсної фази, розподіленої в основі [11]. Пасти, зазвичай, призначені для нашкоїрного та оромукозного застосування, а в деяких випадках – для приготування пероральних розчинів.

Припарки являють собою ЛЗ з гідрофільною, стійкою до впливу температури, основою, в якій диспергуються як тверді, так і рідкі діючі речовини. Застосовують їх в підігрітому вигляді шляхом нанесення на потрібну ділянку шкіри [11].

Медичні пластирі – ЛЗ, які є еластичними формами, що містять одну або більше діючих речовин, спеціально розроблені для того, щоб АФІ були у тісному контакті зі шкірою, при цьому діючі речовини поміщають на липку підкладку з синтетичних або натуральних матеріалів [11].

Лініменти (рідкі мазі) – засоби м'якої форми випуску для зовнішнього застосування, що характеризуються як густа рідина або драглиста маса, яка плавиться при температурі тіла і використовується шляхом втирання у шкіру. Лініменти належать до екстемпоральних ЛЗ відповідно до класифікації ДФУ, проте на фармацевтичному ринку вони також представлені як засоби промислового виробництва.

В свою чергу, лініменти можуть класифікуватись за таким типом дисперсного середовища на жирні лініменти, які в своєму складі містять жирні олії; спиртові лініменти, в яких як основу використовують спирти та їх суміші; вазолініменти, основою яких є вазелінова олія; мильно–спиртові лініменти, в яких дисперсійним середовищем є спиртові розчини мила [14].

ЛЗ м'якої форми випуску можна також класифікувати за такими ознаками:

- методом отримання (формовані чи безформні системи);
- призначенням (очні, назальні, дерматологічні, ректальні, уретральні, вагінальні та стоматологічні);
- характером та типом дії (поверхнева та глибока дія);
- типом дисперсної системи (гомогенні та гетерогенні).

Залежно від медичного призначення розрізняють мазі поверхневої і глибокої дії. Мазі поверхневої дії погано всмоктуються в шкіру і тому їхня дія обмежується шаром епідермісу або поверхнею слизистої оболонки. Найчастіше їх використовують для живлення і пом'якшення поверхневих шарів шкіри. Такі мазі можуть застосовуватись як косметичні засоби для очищення, підсушування, усунення недоліків шкіри. З профілактичною метою також можуть застосовуватись захисні мазі для ізоляції певних ділянок шкіри від впливу пилу, мікроорганізмів, отруйних речовин, розчинів кислот та лугів [15].

Мазі глибокої дії всмоктуються в шкіру добре. Серед них виділяють мазі проникаючої дії, мазеві основи яких містять лікарські речовини, які розчиняються в ліпоїдах, і тому ця група мазей може проникати в глибокі шари шкіри. Також виділяють мазі резорбтивної дії, відмінність яких полягає в тому, що вони здатні проникати не лише в глибокі шари шкіри, підшкірну клітковину, а й в кров'яне русло. До мазей, які мають резорбтивну дію, відносять мазі, що в своєму складі містять гормони, вітаміни, йод, сірку, ртуть, алкалоїди та інші речовини. Такі мазі застосовують переважно в тих випадках, коли необхідно підсилити чи доповнити дію ЛЗ, прийнятого перорально, або коли інший спосіб введення є незручним чи неможливим [15].

За характером розділення речовин в мазевій основі, МЛФ можна класифікувати на дві групи: гомогенні та гетерогенні.

Гомогенні мазі залежно від способу їх отримання поділяться на: мазі–розчини (лікарські речовини розчинні в основі), мазі–сплави (поєднання лікарських речовини, які є плавкими і взаємнорозчинними) та екстракційні мазі (отримуються шляхом екстрагування БАР з ЛРС) [16].

Гетерогенні мазі в свою чергу поділяться на: суспензійні (тритураційні) мазі (в склад входять нерозчинні в основі або в воді АФІ), емульсійні мазі (входять речовини, які розчинні в основі) та комбіновані мазі [17].

Також МЛФ можна класифікувати за типом основи на гідрофобні (ліпогелі, поліетиленові гелі, вуглеводневі, силіконові та суміші цих речовин); гідрофільні (поліетиленові основи, гліцерилстеарат, ефіри целюлози та ін.); адсорбційні (безводні суміші, що містять вазелін, вазелінову олію, рослинні олії, тваринні жири, силікони); емульсійні (типу о/в або в/о, емульсійно-суспензійні мазеві основи) [18].

Основа МЛФ залежно від її складу може впливати на вивільнення, біодоступність і терапевтичну дію препарату. Мазеві основи повинні добре змішуватись з лікарськими речовинами, бути індиферентними, плавитись при температурі тіла і не змінювати своїх властивостей під дією світла та повітря. Основами для паст також можуть бути ті ж речовини, що і для мазей [19].

МЛЗ зазвичай містять АФІ та ДР, які мають бути рівномірно розподілені в ЛФ. Тому, за складом МЛФ можна поділяти на прості ЛЗ, які в своєму складі мають лише один АФІ та відповідні ексципієнти (монопрепарати), і на складні ЛЗ, які в свою чергу мають більше як одну діючу речовину (комбіновані) [19–22].

ЛЗ м'якої форми випуску мають певні переваги та недоліки, як і будь–яка ЛФ. До переваг можна віднести: можливість введення до складу різних за агрегатним станом лікарських речовин (рідких, м'яких, твердих), можливість призначення ЛЗ з метою місцевої чи резорбтивної дії, досягнення високої концентрації лікарських речовин у шкірі, тканинах, біологічних рідинах організму, простота і безпечність при застосуванні у порівнянні з іншими ЛФ, точність дозування, стабільність форми, а також їх економічність і відсутність протипоказань до застосування. Окрім того, МЛФ є незамінними ЛФ при

лікуванні дерматологічних захворювань. До недоліків можна віднести лише, що деякі ЛЗ мають обмежений спектр фармакологічної дії, а МЛЗ на ліпофільних основах можуть спричиняти “парниковий” ефект, що обмежує їх застосування [1, 4, 24, 25].

## **1.2 Характеристика мазевих основ**

Зараз як основи для мазей застосовують велику кількість різних компонентів, рідше окремі речовини. Вони, як правило, є складними фізико–хімічними системами. Великий асортимент і різноманітність властивостей основ для мазей призводить до необхідності їхньої класифікації.

**Жирові основи.** *Тваринні жири* – це суміші тригліцеридів насичених (стеаринової, пальмітинової, міристинової) і ненасичених (олеїнової, лінолевої) вищих жирних кислот. Вони сумісні з багатьма АФІ і забезпечують глибоке всмоктування лікарських речовин. Жири містять понад 50% ненасичених кислот, тому їх не використовують у мазях з окисниками і солями важких металів. При зберіганні жири можуть окиснюватися з утворенням пероксидів, які спричиняють розпад ЛР і виявляють подразнювальну дію на шкіру. Тому фармакопеї багатьох країн обмежують застосування жирів у складі основ.

У виробництві вітчизняних мазей інколи використовується свинячий жир. У косметичній практиці як основу використовують жири: яловичий, баранячий, норковий, курячий, качиний, кашалотовий і китовий.

*Олії жирні рослинні* – це суміші тригліцеридів насичених і ненасичених вищих жирних кислот. Порівняно з тваринними жирами олії містять більшу кількість ненасичених кислот, добре всмоктуються і забезпечують глибоку всмоктуваність ЛР.

Рослинні олії (кокосова, пальмова, пальмоядрова, масло какао) зі збільшенням вмісту насичених кислот можуть мати тверду консистенцію. Тверді рослинні масла як основи не мають достатньої пластичності, їх використовують як ущільнювачі мазевих основ. Рідкі рослинні олії не придатні як основи в чистому вигляді. Застосовують їх як компоненти основ у лініментах, у

суміші з твердими речовинами (твердими тваринними жирами, воском, парафіном) для отримання емульсійних основ.

Олії при тривалому зберіганні можуть гіркнути (гідролізуватися внаслідок вмісту води), утворювати пероксиди. Вони більш стійкі до розвитку мікрофлори, ніж тваринні жири, унаслідок вмісту фітонцидів

*Гідрогенізовані жири* – це напівсинтетичні продукти, одержувані при каталітичному гідруванні рідких рослинних олій. При цьому відбувається насичення ненасичених жирних кислот, консистенція жирів згущується. Залежно від ступеня гідрування можна отримувати продукти будь-якої консистенції, з різними температурами плавлення. Гідрогенізовані жири відрізняються підвищеною стабільністю при зберіганні.

**Вуглеводневі основи.** Являють собою продукти перегонки нафти. Переважно складаються із суміші насичених вуглеводнів  $C_{n}H_{2n+2}$ , характеризуються мікробіологічною та хімічною індиферентністю, доброю спорідненістю з жирами і оліями, сумісні з великою кількістю ЛР. Не всмоктуються, погано вивільняють АФІ. При тривалому застосуванні спричиняють мацерацію епідермісу шкіри, порушують газообмін шкіри, можливі алергічні реакції. Застосовують як основи в мазах поверхневої дії. До них відносяться вазелін, вазелінове масло, парафін, петролатум, церезин тощо.

**Воски.** Віск (*Cera*), з хімічної точки зору, являє собою суміш естерів високомолекулярних спиртів (цетилового і міристилового) з кислотою пальмітиною. Температура плавлення 63–65 °С. Застосовується для ущільнення мазевих основ, підвищує в'язкість жирів і вуглеводнів. За рахунок вмісту невеликої кількості вільних спиртів здатний емульгувати невелику кількість води. Хімічно стійкий. Відомі дві торгові різновиди воску – бджолиний жовтий (*Cera flava*) і білий (вибілений) (*Cera alba*). Використовують переважно жовтий віск, оскільки білий гіркне. Основа, що складається зі сплаву 30 % воску жовтого і 70 % олії маслинової, є фармакопейною гідрофобною основою. До цієї групи відносять спермацет (*Cetaceum, Spermacetum*), який отримують з спермацетового жиру черепа кашалота.

**Основи, які містять силікони.** Силіконові рідини є представниками

синтетичних кремнійорганічних сполук – поліорганосилоксанів. *Силіконові основи* отримують сплавленням поліорганосилоксанів з вазеліном, парафіном, церезином, рослинними оліями і тваринними жирами. Для загущення силоксанових рідин використовують також аеросил або інші наповнювачі.

До медичного застосування дозволені полідіетилсилоксанові рідини: есилон-4 – ступінь конденсації  $n = 5$ ; есилон-5 – ступінь конденсації  $n = 15$ . Есилони являють собою прозорі маслянисті рідини без запаху і смаку. Хімічно інертні, термостійкі, не гіркнуть. Змішуються з етером, хлороформом, маслом вазеліновим; не змішуються з водою, гліцерином. За фізико-хімічними властивостями близькі до вуглеводнів, за швидкістю і глибиною всмоктування лікарських речовин – до жирових основ. Силіконові рідини не можна використовувати в очних мазях, бо вони подразнюють слизову оболонку ока.

**Поліетиленові та поліпропіленові гелі.** *Поліетиленові гелі* – це сплави гранул поліетилену низької густини (низького тиску) 5–50% або високої густини (високого тиску) 5–13% з маслом вазеліновим. За кордоном відомі під назвою “Plastibase”, “Plastonite”.

Поліетиленові гелі нейтральні, хімічно стабільні, не мають подразнювальної дії, сумісні з багатьма ЛР. Входять до складу мазей для захисту шкіри рук від розчинів кислот і лугів, охолоджувальних емульсій.

*Поліпропіленові гелі* отримують сплавленням 4–25%-вого поліпропілену або етиленпропіленового кополімеру з маслом вазеліновим. На основі гелів отримують абсорбційні основи з емульгаторами.

### **1.3 Характеристика допоміжних речовин, які використовуються у технології м'яких лікарських форм**

Створення ефективних ЛЗ на сьогодні вимагає не лише використання діючих речовин, але й великого асортименту ДР, які проявляють різні властивості. ДР мають різну хімічну структуру, фізико-хімічні властивості і використовуються за різними призначеннями (впливають на швидкість і повноту вивільнення та всмоктування АФІ, обумовлюють механізми взаємодії з рецепторами організму, впливають на фармакодинаміку і фармакокінетику

препарату). Переоцінити роль ДР у виробництві ліків важко, адже інколи без них навіть неможливо отримати якісні засоби [22, 26,27].

За функціональними призначеннями у виробництві МЛЗ застосовують формоутворювальні ДР, які використовуються для отримання певної ЛФ (основи, гелеутворювачі, наповнювачі, розчинники). Необхідними є речовини, які застосовуються для продовження термінів зберігання – антимікробні консерванти, стабілізатори і антиоксиданти, а також ті, які подовжують термін дії препарату – пролонгатори. Для покращення смаку і вигляду ЛЗ застосовують: барвники, підсилювачі смаку, ароматизатори, підсолоджувачі. [21, 26, 28].

Також ДР використовують для покращення технологічних процесів (солюбілізатори, піногасники, дисперганти, загущувачі та інші) [1]. В 70 % випадків на виробництві застосовують синтетичні та напівсинтетичні ДР, це обумовлено їхньою доступністю та стабільністю, в порівнянні з природними речовинами вони не псуються за короткий термін часу [13, 26].

Важливо підкреслити, що на вітчизняному фармацевтичному ринку присутні МЛЗ з лише дозволеними МОЗ України до застосування ДР, що затверджені відповідним наказом від 19.06.2007 року № 339. В переліку дозволених налічується 586 ексципієнтів та 38 барвників [29].

У складі МЛФ часто застосовують такі гідрофобні основи, як жири, вуглеводневі та силіконові. Серед жирних основ використовують жири тваринного походження (свинячий, гусячий і інші) та олії рослинного походження (персикова, мигдалева, арахісова тощо). Вазелін є однією з найпопулярніших вуглеводневих основ у МЛФ, окрім нього, також використовують парафін, церезин, озокерит особливо як основи для мазей та паст [30]. Серед гідрофільних основ використовують поліетиленгліколі (поліетиленоксиди), гелі полісахаридів (целюлоза та її похідні), гелі сополімерів акрилової кислоти (карбомери різних марок), проксанолові основи, желатино–гліцеринові та інші [1, 21, 22, 31].

Окрім основи, у склад МЛФ додатково вводять розчинники, солюбілізатори, стабілізатори, емульгатори (типу о/в чи в/о), гелеутворювачі, регулятори рН, консерванти, барвники, ароматизатори та інші ексципієнти [21].

Дані речовини впливають на стабільність ЛФ, покращують реологічні властивості, регулюють вивільнення АФІ, впливають на термін зберігання ЛЗ.

ПАР стабілізують МЛЗ, підвищують їх стійкість та збільшують проникність шкіри і, при необхідності, покращують зволоження поверхні. Зі всіх можливих речовин, які використовуються для стабілізації, вводять ті ПАР, в яких критична концентрація міцелотворення є найменшою. Адже, окрім покращення розчинності і проникності лікарських речовин, ПАР можуть у своїх міцелах фіксувати АФІ та перешкоджати їхній дифузії до місця абсорбції [1, 22]

Для емульсій типу в/о найбільш часто використовують емульгатори вищих жирних спиртів та їх похідних (зокрема, емульсійний віск), високомолекулярні циклічні спирти та неповні естери сорбітану та вищих жирних кислот (спани). Серед емульгаторів типу о/в використовують неіоногенні та іоногенні ПАР (твіни різних марок, які відрізняються між собою кислотою, яка вступила в реакцію естерифікації), наприклад, твін-20 – на основі лауринової кислоти, твін-40 – на основі пальмітинової кислоти, а твін-60 та твін-80 – на основі стеаринової та олеїнової кислоти відповідно [27, 32].

В складі МЛФ найбільш часто як гелеутворювачі використовують такі речовини як карбомери (особливо, карбомер 980 та 940), кислоту альгінову та її солі, аеросил, похідні целюлози, поліетиленгліколь (ПЕГ)1500–8000, желатин та інші [21].

Як розчинники, для прискорення і покращення розчинення АФІ, у виробництві МЛЗ використовують воду очищену, неводні гідрофільні розчинники (спирт етиловий, гліцерин, тощо), неводні гідрофобні розчинники (олія вазелінова, бензилбензоат та інші).

Для покращення розчинення та проходження АФІ крізь біологічні мембрани, використовують етиловий спирт, пропіленгліколь, гліцерин, цетилпальмітат та цетиловий спирт [1].

Для запобігання проходження окиснювальних процесів в склад ЛЗ додають антиоксиданти. В сучасній фармацевтичній промисловості найчастіше

використовують аскорбінову кислоту та її солі, динатрію едетат, натрію метабісульфіт, бутилгідроксианізол та інші.

Для забезпечення мікробіологічної чистоти (МБЧ) ЛЗ використовують антимікробні консерванти, які забезпечують придатність ЛФ протягом усього терміну її застосування і зберігання. Асортимент цих речовин на сьогодні є досить широким, але найчастіше у виробництві використовують парабени (ніпагін та/або ніпазол), бензойну і сорбінову кислоти та їх солі [33].

Для надання МЛФ естетичного зовнішнього вигляду та аромату, до їх складу вводять барвники (тартразин (E 102), хіноліновий жовтий (E 104), кармоїзин (E 122), барвник синій (E 133), комплекс хлорофілів (E 141), титану діоксид (E 171) та ароматизатори, а саме, речовини рослинного походження (ефірні олії м'яти, апельсину, хвої, спиртові витяжки лікарської рослинної сировини (ЛРС)), а також синтетичні речовини (ванілін, ментол, тимол). До МЛЗ, які застосовуються у стоматологічній практиці, додають підсолоджувачі, зокрема, аспартам, сахарин та його солі, сахарози кокоат, цукрозу і інші [31–33].

Оскільки ДР можуть проявляти не тільки позитивні властивості, але й негативні, на сьогодні у багатьох країнах світу існує системний підхід до оцінки їх безпечності. Нормативи щодо їх якості регулярно переглядаються з врахуванням новітніх інформаційних даних, результатів моніторингу небажаних ефектів, враховується їх фармакопейний статус у передових країнах світу (BP, JP, Ph. Eur., USP) [34–36].

Деякі допоміжні речовини можуть одночасно виконувати кілька перерахованих функцій, а також входити до складу як пом'якшувальні і зволожувальні добавки, пенетратор (активатор проникнення речовин), змочувані тощо.

Допоміжні речовини утворюють основу для МЛЗ, яка є носієм лікарської речовини і забезпечує об'єм і потрібні фізичні властивості лікарської форми. Вибір мазевої основи залежить від фізико-хімічних властивостей ЛЗ і характеру дії мазі. Основа, яка б забезпечувала максимальний терапевтичний ефект мазі, повинна відповідати таким вимогам:

- мати необхідні структурно–механічні властивості;
- добре сприймати і вивільняти лікарські речовини;
- мати хімічну індиферентність і стійкість;
- не чинити подразнювальну і сенсibiliзуючу дії, бути нешкідливою;
- не піддаватися мікробній контамінації;
- відповідати призначенню м'якого лікарського засобу.

Зараз як основи для мазей застосовують велику кількість різних компонентів, рідше окремі речовини. Вони, як правило, є складними фізико–хімічними системами. Великий асортимент і різноманітність властивостей основ для мазей призводить до необхідності їхньої класифікації.

В зв'язку з цим, усі ДР повинні відповідати єдиним нормативним вимогам. Вони повинні мати дозвіл на використання в медичній практиці, бути біосумісними з тканинами організму, не проявляти токсичної чи алергічної дії у тій кількості, в якій використовуються, відповідати формоутворювальним фізико–хімічним, структурномеханічним, органолептичним та іншим властивостям, забезпечувати бажану біологічну доступність АФІ (з урахуванням їх фармакокінетики та фармакодинаміки) [37].

#### **1.4 Аналіз ринку м'яких лікарських форм в Україні**

Фармацевтичний ринок на сьогодні пропонує великий асортимент МЛЗ як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва, але не дивлячись на це, приготування індивідуальних прописів лишається актуальним і досі. За даними Міжнародної фармацевтичної асоціації, в країнах Європейського Союзу (ЄС) обсяги приготування екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) в останні роки мають тенденцію до зростання, завдяки створеним в цих країнах структурних підрозділів, які організують, керують і відповідають за роботу аптечних закладів. Але в Україні з кожним роком зберігається стійка тенденція, яка триває останні десятиріччя, щодо зменшення числа виробничих аптек [38–41].

На час набуття незалежності (станом на 1991 рік) в Україні налічувалось 6529 аптек, серед них 5519 аптек виготовляли ЛФ, що складало 84 % від загальної кількості аптек. Вже на початок 2003 року в Україні функціонувало

7783 аптеки (зростання 19 %), а приготуванням ЛЗ займалися 1125 аптек, що склали 14,5 % від їх загальної кількості (зменшення на 75 % в основному за останні 4–5 років) [42]. Станом на 01.01.2004 р. ЕЛЗ виготовляли 1207 аптек, а вже станом на 01.01.2007 ЕЛЗ виготовляли лише 408 аптек, з яких займалися виготовленням стерильних ЛЗ та ЛФ в асептичних умовах лише 1,47 % всіх аптек [42]. Відповідно до відомостей ліцензійного реєстру, станом на 01.11.2010 р. виробництво ЛЗ в умовах аптеки здійснюють 593 аптеки, що становить близько 5 % загальної кількості аптек на той час в Україні (13 126) [43].

Проте варто зауважити, що загальна кількість аптек в Україні з кожним роком все збільшується. Наприклад в 2014–2015 роках загальна кількість торговельних точок склала відповідно 18572 і 19114, а в 2016 році цей показник збільшився до 19799 аптечних закладів, що на 6,2 % і 3,5 % більше [45]. В останні роки з 2017–2019 роки ця кількість перевищила більше ніж 20000 аптек, де здійснюється реалізація ліків. Однак, протягом 2019 року кількість аптек і аптечних пунктів сумарно зменшилась на 723 одиниці. І вже у 2020 році нараховувалось 19924 торгових точок реалізації ЛЗ, що може бути зумовлено конкуренцією на ринку і високою щільністю розташування аптечних закладів, що становить 53 аптеки на 100 тис. жителів. Для порівняння, за даними Федерального союзу німецьких асоціацій фармацевтів (Federal Union of German Associations of Pharmacists – ABDA) середній показник по ЄС становить 31 аптека на 100 тис. жителів [45–48].

На відміну від України, в країнах з розвинутою економікою аптечне виробництво ліків завжди визнавалось як медичними спеціалістами, так і пацієнтами і всіляко підтримувалось з боку держави. Так, на сьогодні, майже усі аптеки США, Німеччини, Польщі, Великої Британії, Угорщини, Нідерландів, Швеції виготовляють ЛЗ в умовах аптеки. Ці аптеки не є конкурентами для промислових підприємств, тому що виготовляють ліки, які не виробляються в промислових умовах [45, 49].

## 1.5 Дослідження асортименту лікарських засобів у м'яких лікарських формах, що зареєстровані на території України

Вивченню підлягали МЛЗ, які дозволені до застосування на території України, та відпускаються із аптек та їх структурних підрозділів. Для дослідження використовували офіційні джерела інформації про зареєстровані в Україні ЛЗ та попередні результати маркетингових досліджень. За результатами аналізу Державного реєстру ЛЗ станом на грудень 2019 року зареєстровано 492 найменування МЛЗ. Найбільший відсоток із зареєстрованих ЛЗ м'якої форми випуску займають мазі – 42,89 %, гелі – 27,03 %, креми – 25,20 %, тоді як незначний відсоток займають лініменти – 2,85 % та пасти – 2,03 % (рис.1.1).



Рисунок 1.1 – Розподіл м'яких лікарських засобів за видом лікарської форми на фармацевтичному ринку України

Вивчаючи розподіл МЛЗ за складом компонентів встановлено, що на ринку домінують монокомпонентні препарати, частка яких становить 64,63 %, а комбінованим препаратам належить 35,37 % досліджуваного сегменту ринку (рисунок 1.2).



Рисунок 1.2 – Розподіл лікарських засобів м'якої форми випуску за складом препарату

Досліджуючи розподіл МЛЗ за походженням АФІ визначено, що більшість ЛЗ є синтетичного походження (61,99 %). Частки комбінованих ЛЗ у МЛФ та МЛЗ із АФІ рослинного походження складають 18,91 % та 12,60 % відповідно, а ЛЗ із АФІ біологічного походження представлені в значно меншій кількості (6,50 %) (рисунок 1.3).



Рисунок 1.3 – Розподіл лікарських засобів за походженням/природою активних фармацевтичних інгредієнтів

Аналіз структури асортименту МЛЗ за походженням виробництва встановив, що на українському ринку переважають МЛЗ іноземного виробництва, частка яких становить 55,89 %, натомість частка вітчизняних препаратів у вигляді м'яких форм становить 44,11 % (рисунок 1.4).



Рисунок 1.4 – Співвідношення м'яких лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва

В Україні МЛЗ випускають близько 18 фірм-виробників різної форми власності. Серед вітчизняних виробників лідируючі позиції займають ВАТ “Фітофарм” (м. Артемівськ, Донецька обл.), ВАТ “Лубнифарм” (м. Лубни, Полтавська обл.), ТОВ Фармацевтична компанія “Здоров’я” (м. Харків) та ФФ “Віола” (м. Запоріжжя) (рисунок 1.5).



Рисунок 1.5 – Розподіл асортиментних позицій м’яких лікарських засобів, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України, між вітчизняними виробниками

МЛЗ широко застосовують в різних напрямках медицини, проте, незважаючи на популярність застосування МЛФ, їх використання в різних галузях медицини не є рівномірним. Так, станом на 2019 р. 50,60 % асортименту МЛЗ застосовується в дерматовенерології, значно менше МЛЗ використовується в хірургії та ревматології (по 16,87 %), частка МЛФ, що застосовується в інших галузях є порівняно незначною (рис. 1.6).



Рисунок 1.6 – Розподіл м’яких лікарських засобів за галуззю застосування

Проведені дослідження показали, що актуальним залишається питання розширення асортименту вітчизняних МЛФ для застосування у різних галузях медицини.

## 1.6 Аналіз існуючих технологій м’яких лікарських засобів на фармацевтичних підприємствах

Виробництво МЛЗ сконцентровано на фармацевтичних фабриках або великих хіміко–фармацевтичних заводах (великотоннажне виробництво).

Відмінними особливостями виробництва мазей в заводських умовах є те, що їх готують у спеціальних цехах із застосуванням складного обладнання за технологіями, які забезпечують їх стабільність не менше двох років, відповідно до розробленої та затвердженої документації. Виготовлення нестерильних МЛЗ здійснюється у виробничих приміщеннях, які відповідають класу чистоти D, а стерильні мазі – у приміщеннях класу чистоти C або A/B.

У фармацевтичному виробництві частіше доводиться готувати комбіновані мазі, що містять компоненти, розчинні і неозчинні в основі або воді. Усе це визначає технологію отримання мазей і апаратуру. У технології МЛЗ дуже важливими є такі чинники: ступінь дисперсності лікарських речовин, спосіб уведення ЛР в основу, час, швидкість і порядок змішування компонентів, температурний режим та інші параметри. Вони впливають на консистенцію, реологічні властивості, однорідність, стабільність при зберіганні та фармакотерапевтичну ефективність мазей.

Лікарські речовини містяться в оточенні в'язкої основи, вивільнення з якої ускладнено. Зі збільшенням дисперсності ЛР зростає їх питома поверхня, що збільшує поверхню контакту зі шкірою та слизовими оболонками організму і збільшує біологічну доступність. Тому при виготовленні мазі потрібно досягти максимальної дисперсності АФІ і рівномірного розподілення їх в основі. Мазі готують на основі, зазначеній у НД.

Лікарські речовини вводять в основу відповідно до їх фізико–хімічних властивостей:

- *жиророзчинні* АФІ попередньо розчиняють в розплаві гідрофобної основи або гідрофобних компонентів складних основ;
- *водорозчинні* АФІ розчиняють у воді, яка є складовою частиною мазі, а потім змішують з основою;
- *нерозчинні* ні у воді, ні в основі ЛР попередньо здрібнюють у найдрібніший порошок, змішуючи з половинною кількістю (від маси ЛР) попередньо розплавленої основи, отримуючи концентрат;
- *леткі* речовини вводять до складу мазей в останню чергу при температурі не вище 40 °С.

## 1.7 Технологія гомогенних мазей

Гомогенні мазі характеризуються відсутністю міжфазної поверхні розділення між лікарськими речовинами та основою. Лікарська речовина розподілена в основі за типом розчину, тобто знаходиться в молекулярному або міцелярному ступені дисперсності.

*Мазі-розчини* готують, коли ЛР розчинні в основі. У таких випадках треба прагнути розчинити речовини в основі, бо при розчиненні досягається їх Максимальне диспергування і краща можливість всмоктування. АФІ розчиняють у теплій основі і перемішують до охолодження маси. При виготовленні мазей–розчинів треба враховувати, що їх не можна готувати в концентрації, близькій до насиченої (для уникнення кристалізації лікарських речовин).

*Екстракційні мазі* нині зустрічаються рідко. їх одержують шляхом екстрагування діючих речовин з рослинної або тваринної лікарської сировини розплавленою мазевою основою або рослинною олією. Такі мазі широко застосовуються в гомеопатії і в зарубіжній практиці (мазь сухоцвіту болотного, мазь звіробою, мазь ехінацеї пурпурової тощо).

## 1.8 Технологія гетерогенних мазей

Гетерогенні мазі характеризуються наявністю міжфазної поверхні розділення між лікарською речовиною та основою.

Мазі *суспензійного типу* містять тверді лікарські порошкоподібні речовини, здрібнені до мікроскопічних розмірів, не розчинні в основі і розподілені в ній за типом суспензії.

Мазі суспензійного типу готують у тому разі, коли в пропису вписані:

- лікарські речовини, нерозчинні ні у воді, ні в основі;
- лікарські речовини (на гідрофобній або дифільній основі), розчинні у воді, але для розчинення яких потрібна значна кількість (більше 3 % від маси мазі) води (кислота борна, натрій тетраборат тощо);
- лікарські речовини, розчинні у воді, але мають токсичну дію на організм (резорцин), у дерматологічні мазі вводять за типом суспензії.

Ступінь фармакотерапевтичної активності суспензійних мазей залежить від величини частинок лікарських речовин і типу основи. При введенні АФІ потрібно досягти їх максимальної дисперсності та питомої поверхні.

Мазі *емульсійного типу* (креми) – мазі м'якої консистенції у вигляді емульсії типу о/в або в/о. Для отримання стабільних емульсійних мазей необхідне додавання емульгатора.

*Комбіновані мазі* – це багатофазні мазі, що являють собою поєднання попередніх типових випадків. Під час приготування мазей комбінованого типу керуються правилами, передбаченими для окремих типів мазей.

Технологічний процес виробництва мазей на фармацевтичних підприємствах, як правило, включає такі стадії: *підготовка сировини; приготування основи; одержання концентрату; приготування мазі; гомогенізація; фасування, маркування, пакування*. Залежно від складності рецептури мазей та фізико–хімічних властивостей компонентів, що входять до їх складу, у технологічну схему виробництва можуть бути включені додаткові операції. Усі стадії та операції строго контролюються відповідно до технологічного регламенту від початку і до кінця виробничого циклу.

*Підготовка виробництва* здійснюється відповідно до класів чистоти та інших вимог НД.

*Підготовка сировини* складається з операцій підготовки основи і АФІ.

*Підготовка основи* включає в себе операції розчинення або сплавлення її компонентів з подальшим видаленням механічних домішок фільтруванням. Компоненти основи (вазелін, ла нолін, віск, тверді емульгатори № 1 і 2, емульсійні воски, поліетиленоксид 1500 та інші речовини) розплавляють в електрокотлах або в котлах з паровими оболонками (рис. 1.7). За формою вони можуть бути циліндричними або сферичними, а для зливання розплавленої маси їх роблять перекидними або зі зливними кранами, з тенами або паровою оболонкою. Здебільшого такі котли мають багатолопатеві мішалки (частота обертання мішалки — від 10 до 200 об/хв), фторопластові скребки, підйомну кришку, що зсувається з люком або з механізмом піднімання кришки. Завантаження і вивантаження може відбуватися зверху або знизу котла.



Рисунок 1.7 – Котел для плавлення основи (змішувач)

У котел завантажують компоненти для приготування маzewої основи (у строгому порядку за зменшенням температури плавлення). Далі маса нагрівається і ретельно переміщується. Готова суміш через фільтр, який затримує всі механічні та інші включення, надходить в основний реактор для подальшого приготування мазі. Мазеві котли включені в групу допоміжного обладнання для виробництва.

Розплавлену основу через трубопровід, що обігривається, переводять у реактор для приготування мазі. Для перекачування розплавленої основи використовують різні типи насосів. Найбільш доцільно застосовувати шестеренчасті насоси, бо вони добре працюють у в'язких середовищах.

*Підготовка лікарських речовин* включає подрібнення, просіювання (якщо ЛР входять до мазі за типом суспензії), розчинення у воді або компоненті маzewої основи (якщо це мазь – емульсія або мазь – розчин).

*Уведення лікарських речовин в основу* може включати розчинення речовин в основі (мазь–розчин) або додавання твердих речовин до основи (мазь–суспензія). У випадках комбінованих мазей можуть здійснюватися і той, і інший процеси. При виробництві суспензійних мазей простого перемішування буває недостатньо для отримання необхідної однорідності та ступеня дисперсності ЛР в усьому об'ємі маzewої основи. Тому для таких мазей характерна стадія *приготування концентрату*, коли ЛР в окремому реакторі

змішують і гомогенізують з частиною або з окремим компонентом маzewої основи.

При диспергуванні твердої речовини в присутності рідкого компонента не лише зменшується розмір частинок дисперсної фази, а й спостерігається одержання більш рівномірного і однорідного розподілення твердого тіла в рідкому середовищі. Після отримання концентрату його вводять до іншої частини основи. Для отримання концентрату використовують різні млини та гомогенізатори, найчастіше перфоровані дискові, колоїдні, корундові, кільцеві млини і вбудовані гомогенізатори (наприклад, роторно-пульсаційний апарат (РПА) заглибного типу).

Для введення ЛР в основу використовуються мазеві котли або реактори. Вони забезпечуються потужними мішалками, пристосованими для роботи у в'язких середовищах (якірні, турбінні, планетарні і т. ін.).

На рис. 1.8 зображений типовий реактор, призначений для змішування густих компонентів з високою в'язкістю. Він має корпус, кришку з умонтованою в неї завантажувальною лійкою, оглядове вікно, клапани, штуцери і патрубки для введення різних компонентів. Усередині корпуса розміщена якірна мішалка зі скребками, відповідними профілю корпуса. Мішалки колоїдна та турбінна забезпечують якісне перемішування компонентів мазі. Завантаження реактора здійснюється через люки, розташовані в кришці, корпус має оболонку для підведення гарячої або холодної води.



Рисунок 1.8 – Реактор-змішувач:

Змішування компонентів у реакторі можна проводити при різних температурах, у середовищі інертного газу, з постійним вимірюванням температури суміші, вмісту в ній вологи, визначення маси та інших параметрів. Управління всіма операціями виконується з пульта, на якому встановлені записуючі пристрої. Такого типу реактори призначені для отримання мазей сплавів, розчинів і емульсійного типу.

Однак за допомогою лише мішалок не можна домогтися необхідної дисперсності суспензійних мазей. Тому мазі при їх виробництві піддають *гомогенізації*, для чого використовують мазетерки різних типів (дискову, валкову, жорнову та інші типи).

При виготовленні мазей, що містять аморфні речовини (сірка, цинк оксид, крохмаль і подібні), за допомогою РПА можливе виключення стадії попереднього подрібнення ЛР. Виробництво мазей, що містять АФІ з міцною кристалічною ґраткою (кислота борна, стрептоцид), передбачає попереднє тонке подрібнення препаратів перед застосуванням РПА. У будь-якому разі його використання дозволяє економити час, електроенергію і знижувати кількість допоміжних речовин порівняно з традиційними методами приготування мазей.

## РОЗДІЛ II ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

М'які лікарські засоби в основному призначені для нанесення на шкіру, рани, слизові оболонки. Вони характеризуються специфічними реологічними властивостями при установленій температурі зберігання: неньютонівським типом течії, відповідною структурною в'язкістю, псевдопластичними або пластичними властивостями. По зовнішньому вигляду вони повинні бути однорідними.

М'які лікарські засоби містять діючі та допоміжні речовини. Допоміжні речовини за їх функціональним призначенням можна класифікувати як:

- м'які основи–носії (вазелін, ланолін, поліетиленоксиди та ін.);
- речовини, які підвищують температуру плавлення і в'язкість (парафін, спермацет, гідрогнізовані рослинні олії, воски та ін.);
- гідрофобні розчинники (мінеральні масла і рослинні олії, ізопропілпальмітат, ізопропілміристат, бензилбензоат);
- вода і гідрофільні розчинники (етанол, ізопропанол, пропіленгліколь, пропенкарбонат, диметилсульфоксид);
- емульгатори типу о/в (натрію лаурилсульфат, емульгуючий віск (емульгатор №1), солі вищих жирних кислот та ін.);
- емульгатори типу в/о (вищі жирні спирти, холестерин, спирти шерстного воску та ін.);
- драглеутворювачі (кислота альгінова та її солі, поліетилен низькомолекулярний, бентоніти, каолін, кремнію діоксид колоїдний, желатин);
- антимікробні консерванти (бензалконію хлорид, кислоти бензойна і сорбінова та їх солі, спирт бензиловий, крезол, хлоркрезол, етанол тощо);
- антиоксиданти (токоферол, кислота аскорбінова, бутилгідрокситолуол, натрію метабісульфіт та ін.);
- солюбілізатори (бета–циклодекстрин, гідрофільні ПАВ);
- речовини для створення або стабілізації певного значення рН (кислота лимонна, фосфорнокислі солі натрію тощо);
- барвники.

## 2.1 Об'єкти дослідження

Гвоздика (*Caryophylli flos*) – цілі квіткові пуп'янки *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et L.M. Perry (син. *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) Bullock et S.G.Harrison), висушені до червонувато–коричневого кольору.

Вічнозелене дерево 10 – 12 м висотою з пірамідальною верхівкою, що дає густу тінь. Листя супротивне, широколанцетоподібні, цілокраї, темнозелені, шкірясті та блискучі. У проходить світлі помітні світлі точки (Ефіроолійні борозни). Суцвіття верхівкові у вигляді складних напівпарасольок. Квітки складаються з яскраво–червоного циліндричного квітколожа (гіпантія), вгорі 4 дрібних червоних чашолистка, і блідо–рожевий 4 – пелюстичного віночка, що спадає при розпусканні у вигляді напівкулястого ковпачка. Плід – несправжня ягода, містить 1 насініну.



Рисунок 2.1 – Висушені бутони гвоздики

Квітковий пуп'янок червонувато–коричневого кольору, складається із фрагмента квітконіжки чотиригранної форми, гіпантію (10 – 12) мм завдовж ки та (2–3) мм у діаметрі, увінчаного чотирма лопатями чашолистіків, які розходяться і оточують кулястуголівку (4 – 6) мм у діаметрі. Двогнізда зав'язь містить численні насінні зачатки, розташовані у верхній частині гіпантію.

Голівка куляста, куполоподібна, утворена чотирма пелюстками, що черепичасто перекриваються, містить численні зігнуті тичинки та короткий прямий стовпчик із дископодібним нектарником біля основи. При надавлюванні гіпантію нігтем виділяється ефірна олія. Мінеральний склад представлений залізом, магнієм, калієм, натрієм, міддю, фосфором, селеном,

марганцем і цинком. Крім цього в бутонах містяться глікозиди і дубильні речовини.

Гвоздика повинна виготовлюватися у відповідності з вимогами, що вказані в ГОСТ 29047–91 «Гвоздика. Технические условия». Для виробництва гвоздики використовують висушені квіткові бруньки тропічної рослини *Caryophyllis aromatica L.*

В залежності від призначення гвоздику виготовляють цілою або меленою.

Згідно ГОСТ 29047–91 «Гвоздика. Технические условия» за органолептичними показниками гвоздика повинна відповідати вимогам наведеним в табл. 2.1 [5].

Таблиця 2.1 – Органолептичні показники якості гвоздики

Показник	Характеристика гвоздики		Метод аналізу
	цілої	меленої	
Зовнішній вигляд	Квіткові бруньки з мілко поморщеною поверхнею, що складаються з потовщеного вверху стебла і головки з чашелистиками	Порошкоподібний	За ГОСТ 28875
Колір	Коричневий різних відтінків	За ГОСТ 28875	
Аромат і смак	Аромат властивий гвоздиці. Смак сильно пряний, пекучий. Не допускаються сторонні присмаки та запахи.	За ГОСТ 28875	

Згідно ГОСТ 29047–91 «Гвоздика. Технические условия». за фізико-хімічними показниками гвоздика повинна відповідати вимогам наведеним в табл. 1.2 [5].

Таблиця 1.2 – Фізико–хімічні показники якості гвоздики [5]

Показник	Норма для гвоздики		Метод аналізу
	цілої	меленої	
Масова частка вологи, % не більше	12,0	12,0	За ГОСТ 28875
Масова частка ефірних олій, % не менше	14,0	14,0	За ГОСТ 28875
Масова частка золи, % не більше	6,0	6,0	За ГОСТ 28875
Масова частка домішків рослинного походження (гілочки гвоздичного дерева), % не більше	1,5	–	За ГОСТ 28875
Масова частка дріб'язку, що проходить через сито із дротової, тканинної сітки № 1,5, % не більше	2,0	–	За ГОСТ 28875
Величина помолу:			
Масова частка продукту, що сходить з сита із дротової, тканинної сітки № 095, % не більше	–	2,0	За ГОСТ 28875
Масова частка продукту, що проходить через сито із дротової тканинної сітки № 045, % не менше	–	80	За ГОСТ 28875
Масова частка металічних домішок (часточок не більше 0,3 мм в найбільшому лінійному розмірі), % не більше	1·10– 3	1·10– 3	За ГОСТ 28875
Зараженість шкідниками хлібних запасів	Не допускається	За ГОСТ 28875	
Гнилі і уражені пліснявою бруньки	Не допускається	–	За ГОСТ 28875

Безумовно, найціннішим компонентом гвоздики є евгенол, що міститься в ефірному маслі. Ця речовина і служить джерелом специфічного аромату і більшості цілющих властивостей. Гвоздика є чемпіоном за кількістю антиоксидантів [2].

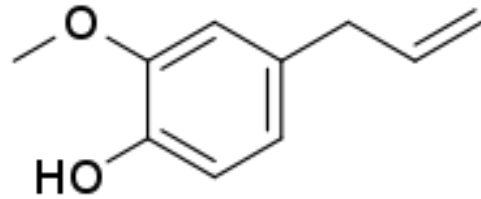
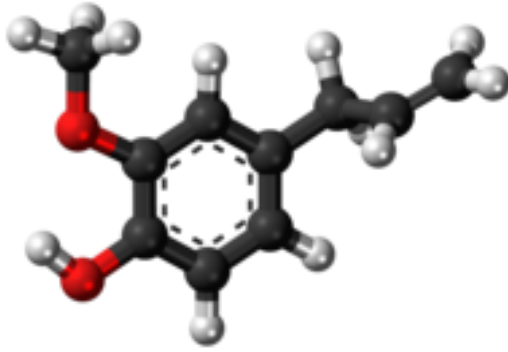


Рисунок 2.2 – Структурна формула евгенолу

Евгенол (4-алліл-2-метоксифенол)  $C_{10}H_{12}O_2$  (формула I) – речовина класу фенолів, відноситься до запашних речовин.

Назва походить від тропічного та субтропічного чагарника Євгена (лат. *Eugenia*) — великого роду рослин сімейства Миртові, надземні частини якого містять у собі велику кількість ефірних олій, у складі яких є евгенол.

*Властивості:*

Евгенол – безбарвна рідина, що жовтіє на повітрі з сильним запахом гвоздики. Розчинний у пропіленгліколі та ефірних оліях, у 50%- ному етанолі розчиняється у співвідношенні 1:5/1:6, у воді нерозчинний.

М.М. 164,2

$T_{\text{кип}} = 252,7^{\circ} \text{C}$

$d_{422} = 1,0664$

$n_D^{20} = 1,5410$

$T_{\text{пл}} = 110^{\circ} \text{C}$

Порогова концентрація запаху  $2,38 \cdot 10^{-8}$  г/л

ЛД50 2,68 г/кг (для щурів, перорально).

При взаємодії із водними розчинами лугів утворює розчинні солі (евгеноляти). При окисненні утворює ванілін. При нагріванні з лугами з платиною на вугіллі ізомеризується в ізоевгенол.

Поширення у природі:

Евгенол є головним компонентом ряду ефірних олій: гвоздикової (до 85%), олії евгенольного базилика (70–80%), олії колюрії (70–80%), а також у цитронелловій, іланг–іланговій, айрній, сассафрасовій та деяких інших.

Евгенол застосовують:

- для складання парфумерних композицій,
- як віддушки для тютюну,
- у синтезі ізоевгенолу.

Як складова частина, входить до складу знеболювальних, біоцидних препаратів та антисептиків.

Має широке (і давнє) застосування в ортопедичній та терапевтичній стоматології (у суміші з оксидом цинку) під назвою цинкоксидевгенольного цементу. Він застосовується як матеріал для ізолюючих і лікувальних прокладок, відбиткового матеріалу, тимчасового пломбувального матеріалу, а також силера в ендодонтії. Серед дантистів частіше вживається у складі і під назвою гвоздикової олії [3].

Препарати, отримані з гвоздичного дерева, мають знеболювальну, антигістамінну, протиревматичну, антиоксидантну, антиспазматичну, бактерицидну, дезодоруючу, потогінну, сечогінну, фунгіцидну, інсектицидну, тонізувальну, загоювальну дію; налагоджують роботу шлунка, зміцнюють пам'ять; є стоматологічними антисептиками. В європейській та азіатській медицині застосовують як стимулювальний і вітрогінний засіб. Настоянку прописують при інфекційних захворюваннях шкіри, порушеннях травлення, для полегшення пологів і усунення зубного болю. Пуп'янки широко застосовують як пряність. Гвоздичну олію застосовують у тютюновій, фармацевтичній, парфумерно–косметичній, харчовій та лікєро–горілчаній промисловості, для виробництва чорнила. На її основі виготовляють репеленти. У США гвоздикову олію використовують у сумішах прямих олій для соусів [1].

## **2.2 Методи дослідження**

Оцінку якості емульсії проводять на підставі вимог фармакопеї за такими показниками: *опис; дисперсійний аналіз; однорідність частинок дисперсної фази; стабільність; тип емульсії; консистенція; рН; вміст діючих речовин.*

**Визначення колоїдної стабільності емульсій методом центрифугування.** Емульсія вважається стійкою, якщо після центрифугування

не спостерігається виділення олійної або водної (розшарування і виділення осаду) фази. Якщо навіть в одній пробі спостерігають розшарування або виділення осаду, то повторюють випробування з новими порціями. Зразок вважається нестабільним, якщо при повторному аналізі буде відмічено розшарування його або виділення осаду хоча б в одній з проб.

**Визначення термостабільності.** При визначенні 5–6 пробірок наповнюють 6–10 мл досліджуваного зразка і поміщають їх у термостат з температурою 40–45° С на 7 діб. Потім ці зразки переносять на 7 діб до холодильника з температурою 10 – 12° С, після чого емульсію протягом 3 діб витримують при кімнатній температурі. Стабільність визначають візуально: якщо в жодній з пробірок не спостерігається розшарування, то емульсія вважається термостабільною.

**Дисперсійний аналіз.** При визначенні властивостей емульсійних систем дисперсність є основною характеристикою. Дисперсність емульсій вимірюється величиною діаметра частинок дисперсної фази. Діаметр частинок (глобул) в емульсіях зазвичай становить 0,1–10 мкм. Завдання дисперсійного аналізу полягає в тому, щоб установити розміри частинок у цій емульсії та їх фракційний склад. Ступінь дисперсності емульсій служить важливим показником, бо визначає їх стабільність і консистенцію.

Зараз найбільше поширення знаходить *мікроскопічний метод*. За допомогою окуляр–мікрометра мікроскопа встановлюють діаметр не менше 100 частинок і потім розраховують вміст кожної фракції в емульсіях. Для полегшення підрахунку дисперсну фазу забарвлюють водорозчинними барвниками (метиловим блакитним або метиловим оранжевим). Цим методом можна визначити дисперсійний склад емульсійних кремів типу о/в. Для емульсійних систем типу в/о, що мають складну колоїдну структуру, цей спосіб не застосовується.

*Визначення ступеня дисперсності емульсій типу о/в.* Для полегшення процесу мікроскопії при дисперсійному аналізі знижують концентрацію дисперсної фази. Емульсії, що містять 15% олійної фази, розводять водою очищеною у співвідношенні 1:100, 20% – у співвідношенні 1:200, 30% – у співвідношенні 1:300 і так далі. До камери Горяєва з щільно притертим

покривним склом піпеткою вводять досліджуваний зразок, помішають його під об'єktiv мікроскопа і визначають розмір частинок.

*Метод розведення та забарвлювання.* Метод розведення такий: кілька крапель досліджуваного зразка емульсії вносять у воду. Якщо великі краплі швидко перетворюються в дрібні, які поширюються по поверхні води, або навколо крапель утворюється каламутний шар, то досліджувана система вважається емульсією першого типу.

Якщо емульсія прилипає до шпателя і важко або зовсім не поширюється у воді, утворюючи не змочувані глобули, то вона належить до системи другого типу. Цей метод не надійний: емульсії другого типу можуть частково розподілятися у воді, якщо містять ПАР, наприклад натрій лаурилсульфат. Поблизу критичної точки обертання фаз або в разі множинних емульсій такий метод не дає точного результату.

Метод забарвлювання, широко застосовуваний на практиці, ґрунтується на тому, що крапля розчину малорозчинного барвника (наприклад, Судану III) обережно наноситься на поверхню досліджуваної емульсії. Якщо зовнішньою фазою емульсії слугує олія, то крапля розтікається по поверхні і відбувається досить швидке забарвлення фази. Відсутність розтікання та забарвлення вказує на те, що емульсія належить до систем першого типу. Аналогічне забарвлювання проводять з водорозчинним барвником (метиловий блакитний або метиленовий оранжевий).

**Визначення рН.** Для визначення рН в емульсійних системах застосовують індикаторний і потенціометричний методи. Останній дозволяє встановити рН з точністю до сотих часток. В емульсійних системах типу о/в рН встановлюють безпосередньо в досліджуваних зразках. В емульсіях типу в/о визначають рН водної витяжки. До 20 г досліджуваного зразка доливають 80 мл води очищеної і суміш при ретельному перемішуванні нагрівають до 80° С, поки не наступить повне руйнування емульсії. В охолодженій до 25° С водній витяжці рН вимірюють за методикою, наведеною вище.

**Визначення консистенції.** Крім основного призначення – сприятливо впливати на шкіру та проявляти лікувальний ефект, емульсійні системи мають

легко на неї наноситися, швидко всмоктуватися, вільно видавлюватися з туб. Ці властивості багато в чому залежать від консистенції – одного з найважливіших показників, що визначають їх споживчу характеристику. За даними дерматологів, від консистенції залежить швидкість проникнення в шкіру БАР.

Особливе значення має консистенція для емульсійних систем типу в/о, які містять значну кількість структуроутворювальних речовин, а також для рідких емульсій. Дуже густі структури типу в/о важко видавлюються з туб, потребують значних зусиль при нанесенні на шкіру і викликають її розтягнення.

## РОЗДІЛ III

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

У фармацевтичному виробництві значну кількість лікарських препаратів одержують за допомогою процесу екстракції БАР з рослинної, тваринної або мікробіологічної сировини, що має клітинну структуру. У загальних рисах будова клітин рослин, тварин і мікроорганізмів має багато спільного, проте є і відмінності, які визначають різні технологічні підходи до екстрагування речовин, що знаходяться в клітині.

*Основною метою виробництва екстракційних препаратів є максимальне добування БАР з клітини при мінімальному вмісті в екстракті баластних речовин, що досягається шляхом вивчення теоретичних основ процесу екстрагування і, як наслідок, правильним вибором методу екстрагування та очищення отриманої витяжки. Як екстрагент застосовують рафіновану, дезодоровану і підігріту до 60–70° С рослинну олію (соняшникову, оливкову, кунжутну), якою настоюють (мацерують) тонкоздрібнену сировину, отримуючи олійний екстракт.*

#### 3.1 Математична модель процесу екстракції

1) Маса сухої сировини, що завантажується в ємність  $m_s$ . Визначається шляхом зважування з точністю до 1%.

2) Маса екстрагента  $m_e$ . Задаємо величину гідромодуля  $\tilde{m}$  – відношення маси екстрагента до маси сухої сировини і визначаємо масу екстрагента

$$m_e = \tilde{m} \cdot m_s \quad (3.1)$$

3) Об'єм екстрагента  $V_e$ . Знаючи густину екстрагента  $\rho_e$ , за формулою визначаємо величину

$$V_e = m_e / \rho_e \quad (3.2)$$

Питомий об'єм вільного екстрагента  $\tilde{V}_{вс}$ . Відношення об'єму вільного екстрагента, що утворився після завершення процесу набухання, до маси сухої сировини

$$\tilde{V}_{вс} = V_{вс} / m_s \quad (3.3)$$

Визначаємо за такою методикою: зважуємо суху сировину в кількості  $m_c = 2$  г. Знаючи величину гідромодуля  $\tilde{m}$  (наприклад,  $\tilde{m} = 15$ ), визначаємо необхідну масу екстрагенту за формулою  $m_e = \tilde{m} \cdot m_c = 2 \cdot 15 = 30$  г. Якщо екстрагентом є вода  $\rho_e = 927$  кг/м<sup>3</sup>, то необхідний об'єм екстрагенту ( $V_e = m_e / \rho_e = 30 / 0,927 = 32,36$  см<sup>3</sup>). Заливаємо в скляну циліндричну калібровану посудину екстрагент об'ємом  $V_e = 32,36$  см<sup>3</sup> і точно відміряємо рівень висоти  $h_e$ . Якщо площа поперечного перерізу циліндричної скляної посудини дорівнює  $S$ , то висота рівня  $h_e = V_e/S$ .

Засипаємо в посудину з екстрагентом суху сировину в кількості  $m_c = 2$  г і перемішуємо. Позначаємо рівень висоти  $h_0$ , що відповідає об'єму екстрагента з сировиною:  $V = h \cdot S$ , де  $h$  – висота екстрагента з сировиною. Витримуємо екстрагент з сировиною в закритій посудині протягом часу, необхідного до повного набухання сировини. Після повного набухання сировини екстрагент з сировиною через сито акуратно виливаємо в ємність і даємо стекти рідині з поверхні частинок сировини. Очевидно, в ємності знаходиться тільки вільний екстрагент.

Екстрагент з ємності знову переливаємо в калібровану посудину і виміряємо рівень, за яким визначаємо об'єм вільного екстрагента:  $V_{вс} = h_{вс} \cdot S$ , де  $S$  – площа поперечного перерізу циліндричної посудини.

Об'єм набряклої сировини, що залишилась в ситі, обчислюється за формулою:

$$V_{нс} = V - V_{вс} \quad (3.4)$$

Питомий об'єм набряклої сировини визначаємо як:

$$\tilde{V}_{нс} = V_{нс}/m_c \quad (3.5)$$

Об'єм сировинного екстрагента всередині клітинного і міжклітинного простору сировини

$$V_{се} = V_e - V_{вс} \quad (3.6)$$

5) Питомий об'єм сировинного екстрагента  $\tilde{V}_{се}$ .

Використовуючи таким чином певне значення об'єму сировинного екстрагента  $V_{се}$  і значення маси сировини  $m_c = 2$  г, знаходимо питомий об'єм сировинного екстрагента

$$\tilde{V}_{се} = V_{се}/m_c \quad (3.7)$$

Після відокремлення вільного екстрагенту від сировини, що залишився в ситі, визначаємо шляхом зважування з точністю до 1 % масу набряклої сировини  $m_{нс}$ .

Різниця між масою набряклої сировини  $m_{нс}$  і початковою масою сухої сировини  $m_c = 2г$  визначає масу сировинного реагенту, що знаходиться в порах сировини  $m_{се} = m_{нс} - m_c$ . Об'єм сировинного екстрагенту знаходимо за формулою:

$$V_{се} = m_{се}/\rho_e \quad (3.8)$$

Питомий об'єм сировинного екстрагенту  $V_{се}^{\sim}$  визначаємо за формулою:

$$V_{се}^{\sim} = V_{се}/m_c \quad (3.9)$$

б) Початкове значення концентрації цільового компонента, розчиненого в сировинному екстрагенті всередині сировини, що знаходиться в ємності  $c_{се}$ .

Враховуючи, що на початку екстрагування у вільному екстрагенті цільовий компонент відсутній ( $m_{ве} = 0$ ,  $c_{ве} = 0$ ), величина  $m_{к0}$  визначає масову кількість цільового компонента  $m_k$ , який розчиняється у всьому об'ємі екстрагенту. Ця ж величина  $m_k$ , визначає масу розчинного цільового компонента, що міститься в рослинній сировині перед початком екстрагування. При досягненні рівноваги і завершенні процесу екстракції концентрація цільового компонента у вільному екстрагенті і в сировинному компоненті однакова. Щоб визначити загальну масу розчиненого цільового компонента  $m_{к0}$ , або тотожну їй початкову масу цільового компонента, в сировинному екстрагенті  $m_{ксе}$ , для будь-якої заданої кількості сухої сировини з масою  $m_c$ , необхідно спершу знайти питому масу цільового компонента  $m_k^{\sim} = m_k/m_c$  (або  $m_{ксе}^{\sim} = m_{ксе}/m_c$ ). Тоді, визначивши значення  $m_{ксе}^{\sim}$ , можна розрахувати початкову масу цільового компонента в сировині за формулою  $m_k = m_k^{\sim} \cdot m_c$ .

Розрахунок початкової питомої маси цільового компонента в сировинному екстрагенті  $c_{се}$  проводимо за наступною методикою:

а) Визначення питомих об'ємів  $V_{се}^{\sim}$  і  $V_{ве}^{\sim}$ .

Спочатку за методикою, описаною в пункті 4, завантажуюємо вказану кількість сировини і екстрагенту, і після завершення процесу набухання визначаємо за методиками 4 і 5 питомих об'ємів вільного екстрагенту  $V_{ве}^{\sim}$  і

сировинного екстрагента  $V_{ce}$ . Заодно оцінюємо необхідний і достатній час повного набухання сировини в екстрагенті.

Після визначення питомих величин  $V_{ve}$  і  $V_{ce}$  екстрагент зі скляної циліндричної посудини акуратно переливаємо в спеціальну ємність. У цю ж ємність поміщаємо і набряклу сировину з виміряною масою  $m_{нс}$ . Очевидно, що маса сухої сировини в цій ємності дорівнює первісній масі  $m_{s0} = 2г$ , а загальний об'єм екстрагенту рівний початковому об'єму:  $V_{l0} = 30\text{см}^3$ .

б) Визначення об'ємів вільного  $V_{ve}$  і сировинного  $V_{ce}$  екстрагента в ємності.

Об'єм вільного екстрагента в ємності:  $V_{ve} = V_{ve} \cdot m_c$ , а об'єм сировинного –  $V_{ce} = V_{ce} \cdot m_c$ . Очевидно, що:

$$V_{ve} + V_{ce} = V_e \text{ і } V_{ve} + V_{ce} = V_e \quad (3.10)$$

в) Умова досягнення рівноважної концентрації в процесі екстрагування.

За допомогою перемішуючого пристрою впливаємо на суміш екстрагента з сировиною в ємності протягом тривалого часу до настання рівноваги в системі. Стан рівноваги вважається таким, коли концентрації цільового компонента у вільному екстрагенті  $c_{ve}$  і в сировинному екстрагенті  $c_{ce}$  стають рівними і процес екстрагування завершується. Позначимо рівноважну концентрацію цільового компонента у вільному екстрагенті  $C_{pve}$ , а в сировинному екстрагенті –  $C_{pce}$ .

Умовою досягнення рівноваги є виконання рівності  $C_{pve} = C_{pce}$ .

Тривалість процесу екстрагування оцінюється шляхом вимірювання концентрації  $c_{ve}$  через певні проміжки часу до виконання умови  $C_{ve} = C_{pve} = const$ .

Варто зазначити, що при відборі проб вільного екстрагента для визначення концентрації  $c_{ve}$  співвідношення між об'ємами екстрагента в ємності і сухої сировини може суттєво порушуватися, що в підсумку приведе до надмірно

високої похибки у визначенні гідромодуля та величин  $V_{ve}$  та  $V_{ce}$ . Тому перемішування потрібно проводити до повного настання рівноваги протягом тривалого часу без взяття проб. Припускаємо, що безперервне перемішування

зазначеної кількості екстрагенту з сировиною протягом певного проміжку часу може гарантувати досягнення рівноваги.

Після досягнення рівноваги перемішування припиняємо.

г) Визначення рівноважної концентрації цільового компонента в екстрагенті, що знаходиться в ємності.

Беремо з ємності пробу екстрагенту. Після триразового фільтрування екстрагент з розчиненим у ньому цільовим компонентом виливаємо у вимірну скляну колбу і виміряємо отриманий об'єм розчину.

Позначимо вимірний об'єм профільтрованого екстрагенту в колбі  $V_{\text{фе}}$ . Рівноважна концентрація цільового компонента  $c_{\text{ве}}$  в даному об'ємі вільного екстрагенту поки є невідомою. Після випаровування екстрагенту об'ємом  $V_{\text{фе}}$  в сушильній шафі виміряємо масу сухого порошку цільового компонента  $m'_{\text{кве}}$ , що містився в цьому об'ємі екстрагенту.

Розраховуємо концентрацію цільового компонента у вільному екстрагенті

$$C_{\text{ве}} = m'_{\text{кве}}/V_{\text{фе}} \quad (3.11)$$

д) Маса цільового компонента у вільному екстрагенті в ємності після завершення процесу екстракції.

Масу цільового компонента, розчиненого у вільному екстрагенті в ємності після завершення процесу екстракції, визначаємо за формулою:

$$m_{\text{кве}} = C_{\text{кве}} \cdot V_{\text{ве}} \quad (3.12)$$

е) Маса цільового компонента в сировинному екстрагенті в ємності після завершення процесу екстракції.

Рівноважну концентрацію цільового компонента в сировинному екстрагенті в ємності  $C_{\text{се}}$  визначаємо з умови:  $C_{\text{се}} = C_{\text{ве}}$ . Знаючи об'єм сировинного екстрагенту в ємності  $V_{\text{се}}$ , знаходимо масу цільового компонента, що залишився в сировинному екстрагенті всередині рослинної сировини в ємності після завершення процесу екстракції.

ж) Загальна маса розчинного цільового компонента, виділеного з рослинної сировини.

Загальну масову частку цільового компонента розраховуємо за формулою:

$$m_k = m_{k_{\text{кве}}} + m_{k_{\text{ксе}}} \quad (3.13)$$

Враховуючи, що початкова концентрація цільового компонента у вільному екстрагенті дорівнює нулю,  $m_{k_{\text{кве}0}} = 0$ , у початковий момент весь цільовий компонент знаходиться в сировинному екстрагенті всередині сировини, тобто:

$$m_{k_{\text{ксе}0}} = m_k \quad (3.14)$$

з) Початкова концентрація цільового компонента в сировинному екстрагенті.

Знаючи об'єм сировинного екстрагента  $V_{\text{се}}$  і початкову масу, що міститься в ньому цільового компонента  $m_k$ , визначаємо початкову концентрацію за формулою:

$$C_{k_{\text{ксе}0}} = m_k / V_{\text{се}} \quad (3.15)$$

#### **Вихідні дані дослідження:**

- масу сухої сировини –  $m_c$ ;
- величину гідромодуля (відношення маси екстрагента до маси сировини)
- $\tilde{m} = m_e / m_c$ ; \) необхідний об'єм екстрагента –  $V_e = \tilde{m} \cdot m_c$ ;

Для дослідження кінетики набухання слід визначити:

- тривалість набухання –  $\Delta r_{\text{наб}}$ ;
- об'єм вільного екстрагента –  $V_{\text{вє}}$ ;
- об'єм сировинного екстрагента –  $V_{\text{се}} = V_e - V_{\text{вє}}$ ;
- питомі величини:  $\tilde{V}_e = V_e / m_c$ ;  $\tilde{V}_{\text{вє}} = V_{\text{вє}} / m_c$ ;  $\tilde{V}_{\text{се}} = V_{\text{се}} / m_c$ .

Для дослідження ступеня вилучення цільової речовини слід визначити:

- рівноважну концентрацію цільової речовини –  $C_p = C_{p_{\text{рсе}}} = C_{p_{\text{рвє}}}$ ;
- масу цільової речовини у вільному екстрагенті –  $m_{k_{\text{квє}}} = C_{\text{вє}} \cdot V_{\text{вє}}$ ;
- масу цільової речовини у сировинному екстрагенті –  $m_{k_{\text{ксе}}} = C_{\text{се}} \cdot V_{\text{се}}$ ;
- початкову масу цільового компонента в сировині –  $m_k = m_{k_{\text{квє}}} + m_{k_{\text{ксе}}}$ ;
- початкову концентрацію цільової речовини в сировині –  $C = m_k / V_{\text{се}}$ ;
- ступінь вилучення цільової речовини –  $\Omega_{\text{extr}} = (1 - \tilde{V}_{\text{се}} / \tilde{V}_e)$ ;
- ступінь виснаження сировини в процесі екстракції –  $m_{k_{\text{ксе}}} / m_k = \tilde{V}_{\text{се}} / \tilde{V}_e$ .

Рівняння  $dC_{ce} / dC' = -K(C_{ce} - C_{ce0} \cdot \zeta)$  описує змінення концентрації сировинного екстрагенту  $C_{ce}$ , дозволяє після його вирішення визначити питомий масовий вміст цільової речовини:

$$\tilde{m}_{ксе}(r) = c_{ce}(r) \tilde{V}_{ce} \quad (3.16)$$

відповідно і масовий вміст речовини всередині окремої частинки.

### Алгоритм вирішення завдання

1) Задаємо масу сухої рослинної сировини, що завантажується в ємність,  $m_c$ .

2) Використовуючи задане значення гідромодуля  $\tilde{m}$ , розраховуємо за формулою  $m_e = \tilde{m} \cdot m_c$  масу екстрагенту  $m_e$ , необхідну для даної кількості сировини.

3) Розраховуємо об'єм екстрагенту в ємності  $V_e = m_e / \rho_e$ .

Використовуючи вимірне значення  $\tilde{V}_{ce}$ , розраховуємо об'єм сировинного екстрагенту всередині сировини після завершення процесу набухання

$$V_{ce} = \tilde{V}_{ce} \cdot m_c.$$

4) Використовуючи задане значення  $\tilde{V}_{ве}$ , розраховуємо об'єм вільного екстрагенту всередині в ємності після завершення процесу набухання:

$$V_{ве} = \tilde{V}_{ве} \cdot m_c.$$

Розраховуємо об'єм вільного екстрагенту в ємності  $V_{ве} = V_e - V_{ce}$ . (Примітка: Параметри  $\tilde{V}_{ce}$  і  $\tilde{V}_{ве}$  визначаються незалежно. Тому пункти 4 і 5 можна виконати в незалежній послідовності).

5) Розраховуємо об'єм сировинного екстрагенту в сировині  $V_{ce} = V_e - V_{ве}$ .

6) Задаємо початкові значення концентрації цільової речовини в сировинному екстрагенті  $c_{ce1} = c_{ce0}$  і у вільному екстрагенті  $c_{ве1} = 0$ .

7) Розраховуємо зниження маси цільової речовини в сировині за один цикл обробки, підставляючи значення  $c_{ce1}$  і  $c_{ве1}$

$$\Delta \tilde{m}_{ксе} = -K(c_{ce1} - c_{ве1}) \cdot \Delta r_1 \quad (3.17)$$

8) Визначаємо зниження концентрації цільової речовини в сировинному екстрагенті

$$\Delta \hat{c}_{ксе} = \Delta \hat{m}_{ксе} / V_{се} \quad (3.18)$$

9) Визначається нове значення концентрації цільової речовини в сировинному екстрагенті в ємності після одного циклу обробки

$$C_{се2} = C_{се1} - \Delta \hat{c}_{ксе} \quad (3.20)$$

10) Визначається приріст маси цільової речовини у вільному екстрагенті за один цикл обробки

$$\Delta \hat{m}_{кве} = -\Delta \hat{m}_{ксе} \quad (3.21)$$

11) Визначається приріст концентрації цільової речовини у вільному екстрагенті

$$\Delta \hat{c}_{кве} = \Delta \hat{m}_{кве} / V_{ве} \quad (3.22)$$

12) Визначається нове значення концентрації цільової речовини у вільному екстрагенті в ємності після одного циклу обробки

$$C_{ве2} = C_{ве1} - \Delta \hat{c}_{кве} \quad (3.23)$$

13) Для розрахунку зміни концентрацій цільової речовини в сировинному і вільному екстрагенті в наступному циклі обробки параметрам  $C_{ксе1}$  і  $C_{кве1}$  присвоюються нові значення

$$C_{се1} = C_{се2}; \quad (3.24)$$

$$C_{ве1} = C_{ве2}. \quad (3.25)$$

14) Використовуючи нові значення  $C_{се1}$  і  $C_{ве1}$ , виконуємо пункти 7 – 13 алгоритму поки не буде виконана умова  $C_{ве2} \geq 0.95 \cdot C_{се2}$ .

Отже, для виконання розрахунку параметрів процесу екстракції поданому алгоритму на початку розрахунку необхідно і достатньо задати наступні вхідні параметри:

$$m_c, \rho_e, \hat{m}_e, \dot{V}_{се} \text{ (або } \dot{V}_{ве}), m_{ксе0}, m_{кве0}, \Delta r_1, K; \quad (3.26)$$

$$\Delta \hat{c}_{се} = \Delta \hat{m}_{се} / V_{се}; \quad (3.27)$$

$$\Delta \hat{c}_{ве} = \Delta \hat{m}_{ве} / V_{ве}. \quad (3.28)$$

### 3.2 Визначення гідромодуля та температури екстрагування

Для визначення оптимального гідромодуля та температури було вирішено провести дослідження при різних значеннях цих параметрів. Було обрано

гідромодулі 1:6, 1:9, 1:12 та 1:15. За допомогою водяної бані провели дослідження при температурах 20, 40 та 60 °С. В ході дослідження зважували необхідну кількість соняшникової олії та змішували з необхідною кількістю сировини, в залежності від гідромодуля зразка.

Суміш залишали при певній температурі на необхідний час, а після цього робили дослідження вмісту сухих речовин методом висушування в сушильній шафі. В табл. 3.1 наведено застосовані режими екстрагування.

Таблиця 3.1 – Умови екстрагування лікарської сировини

<b>Вид екстрагента</b>	<b>Олія соняшникова рафінована дезодорована</b>
<b>Співвідношення екстрагент–сировина</b>	1:6, 1:9, 1:12 та 1:15
<b>Розміри частинок сировини</b>	4–8 мм (прохід крізь сито з отворами 4 мм не менше 60%)
<b>Температура</b>	20, 40 та 60° С
<b>Тривалість екстрагування</b>	від 5 хв. до 24 год.
<b>Гідродинамічні умови</b>	Перемішування зі швидкістю 60 об./хв.

Ефективність екстрагування визначали за показником заломлення. Ефірні олії характеризуються високими показниками заломлення – від 1,43 до 1,61, показник заломлення гвоздичної олії 1,540 ~1,542, а соняшникової олії при 20° С складає 1,3736–1,3762). Порівнюючи показники заломлення одержаного екстракту і чистої соняшникової олії можна зробити висновок про ефективність процесу масоперенесення.

Таблиця 3.2 – Результати експерименту

Умови екстрагування			Показник заломлення екстракту			
№ зразка	Гідромодуль	Температура, °C	Через 5 хв.	Через 25 хв.	Через 60 хв.	Через 24 год.
1	1:6	20,00	1,507	1,550	1,570	1,620
2	1:9	20,00	1,360	1,375	1,397	1,437
3	1:12	20,00	1,260	1,288	1,300	1,350
4	1:15	20,00	1,190	1,230	1,275	1,283
5	1:9	40,00	1,404	1,435	1,440	1,493
6	1:12	40,00	1,300	1,333	1,343	1,370
7	1:15	40,00	1,405	1,467	1,477	1,490
8	1:9	60,00	1,440	1,488	1,489	1,500
9	1:12	60,00	1,313	1,337	1,364	1,373
10	1:15	60,00	1,210	1,270	1,289	1,294

\*Вимірювання при 40 і 60° С для гідромодуля 1:6 не проводились, оскільки одержаний зразок був густим і його неможливо нанести на призму рефрактометра.

Найвищий показник заломлення спостерігається в зразку 1 при температурі 20° С з гідромодулем 1:6, але слід відзначити, що така суміш нагадує густу пасту. Також високий показник заломлення виявлено в зразках 2, 5 та 8 з гідромодулем 1:9, але як і в першому зразку, суміш була надто густою, що ускладнює подальші етапи перекачування і фільтрування, тому гідромодуль 1:6 та 1:9 не доцільно використовувати в подальших дослідженнях і ці зразки було усунуто.

Другий за величиною показник одержано в зразках 3 та 9 з гідромодулем 1:12 через 24 години екстрагування при температурі 40 та 60° С. Як і передбачалось, найменший вихід сухих речовин спостерігається в зразку 4 при температурі 20° С та гідромодулем 1:15.

Очевидно, що зразок 7 з гідромодулем 1:15 показав найкращий результат динаміки екстрагування при температурі 40° С після 5 хв. до 25 хв. набухання. Це можна пояснити тим, що з гідромодулем 1:15 процес екстрагування

проходить від впливом найбільшої різниці концентрацій відносно зразків з іншими гідромодулями. Також можна зробити висновок, що немає потреби у настоюванні тривалістю більше ніж 25 хв.

Виходячи з отриманих результатів бачимо, що на показник заломлення екстракту впливає збільшення тривалості контакту сировини і екстрагенту, збільшення температури та зниження гідромодулю. Однак для кожного з цих факторів є свої обмеження, тому:

1) Ступінь подрібнення повинен бути максимально ефективний. Для сухих пуп'янків гвоздики розмір частинок 4–8 мм є достатнім і забезпечує добру проникність екстрагента при повільному перемішуванні суспензії.

2) Оптимальна тривалість екстрагування 25 хв.

3) Початкова температура набухання близько 20° С але не більше 40° С, для уникнення додаткових витрат на нагрівання суміші та максимального збереження термолабільних компонентів в екстракті.

4) Гідромодуль повинен забезпечувати найкращий перехід сухих речовин в екстрагент за рахунок різниці концентрацій, але не перевищувати оптимальні межі, при яких можливе перекачування суспензії на стадію фільтрування. Рекомендованим гідромодулем визнано 1:15.

Органолептичні і фізико–хімічні показники екстракту, одержаного за описаних технологічних режимів наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Показники якості олійного екстракту гвоздики

№	Показники	Характеристика екстракту
<b>1. Органолептичні показники</b>		
1.1	Зовнішній вигляд	Прозора рідина без сторонніх включень
1.2	Запах	Виражений, характерний для вихідної сировини
1.3	Інтенсивність запаху	Сильна
1.4	Колір	Світлозелений або жовто-зелений
1.5	Консистенція	Рідина

<b>2. Фізико–хімічні показники</b>		
2.1	Густина, г/см	915
2.2	Показник заломлення $n_{20D}$	1,467
2.3	Кислотне число, мгКОН/г	0,21
2.4	Пероксидне число, ммоль <sup>1/2</sup> O/кг	3,80
<b>3. Компонентний склад летких речовин</b>		
3.1	євгенол 67...70%, d–ліналоол 7...10%, α–пінен 7...10%, гераніол 7...10	

### 3.3 Дослідження властивостей олійного екстракту гвоздики

При виробництві косметичних та лікарських засобів важное значення мають екстракти, що містять як біологічно активних речовин (БАР) ліпофільні компоненти. Перспективними джерелами ліпофільних БАР є олійні екстракти, що містять активні компоненти, як рослинної сировини, так і екстрагента (олії). Вони є складовою ряду масажних та регенераційних олій, кремів, бальзамів, мазей [7].

У процесі зберігання олійні екстракти піддаються окисненню, що супроводжується глибокими змінами та руйнуванням БАР [8]. Тому дослідження у цьому напрямі представляють науковий та практичний інтерес.

Мета даної роботи полягала в дослідженні впливу умов екстрагування та тривалості старіння на властивості олійного екстракту гвоздики.

Для отримання олійного екстракту використовували пряність гвоздику, т.к. вона містить багатий комплекс вітамінів (вітаміни групи В, вітаміни Е, С та К), багато корисних мінералів (калій, кальцій, натрій, магній, мідь, селен, цинк та ін) та інші активні компоненти [9]. Як екстрагент використовували соняшникову олію рафіновану дезодоровану.

Одержання олійних екстрактів проводили гарячим (на водяній бані при 40° С) і холодним (настоюванням при кімнатній температурі) способами протягом 25 хв. Співвідношення гвоздика : соняшникова олія було підібрано на підставі даних виробника прянощів, а також попередніх досліджень та в обох випадках становило 1:10, 1:15, 1:20. Після отримання екстракти відокремлювали від

рослинної сировини і аналізували по основим органолептичним та фізико – хімічним показниками.

Аналіз показав, що порівняно з вихідною соняшnikовою олією, екстракти набули зеленого відтінку, а також легкого аромату і присмаку гвоздики, що свідчить про перехід екстрактивних речовин рослинної сировини в екстракт. Це більше виявилось у зразках, отриманих гарячим способом і при більшій кількості гвоздики, взятій для екстрагування.

Вплив умов екстрагування на перекисне та кислотне числа екстракту гвоздики, що характеризують накопичення продуктів окислення, представлено на рис. 3.1 і 3.2. Показники визначали відповідно до методики, наведеної в [10].

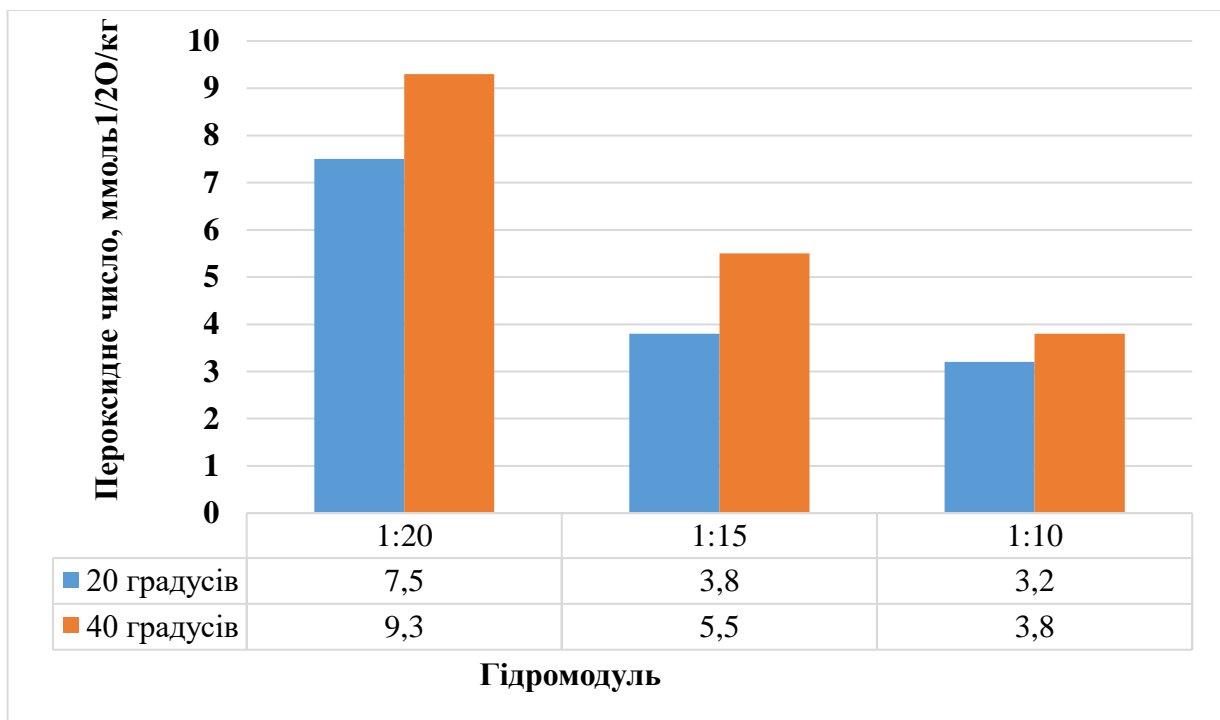


Рисунок 3.1 – Вплив умов отримання на перекисне число олійного екстракту гвоздики

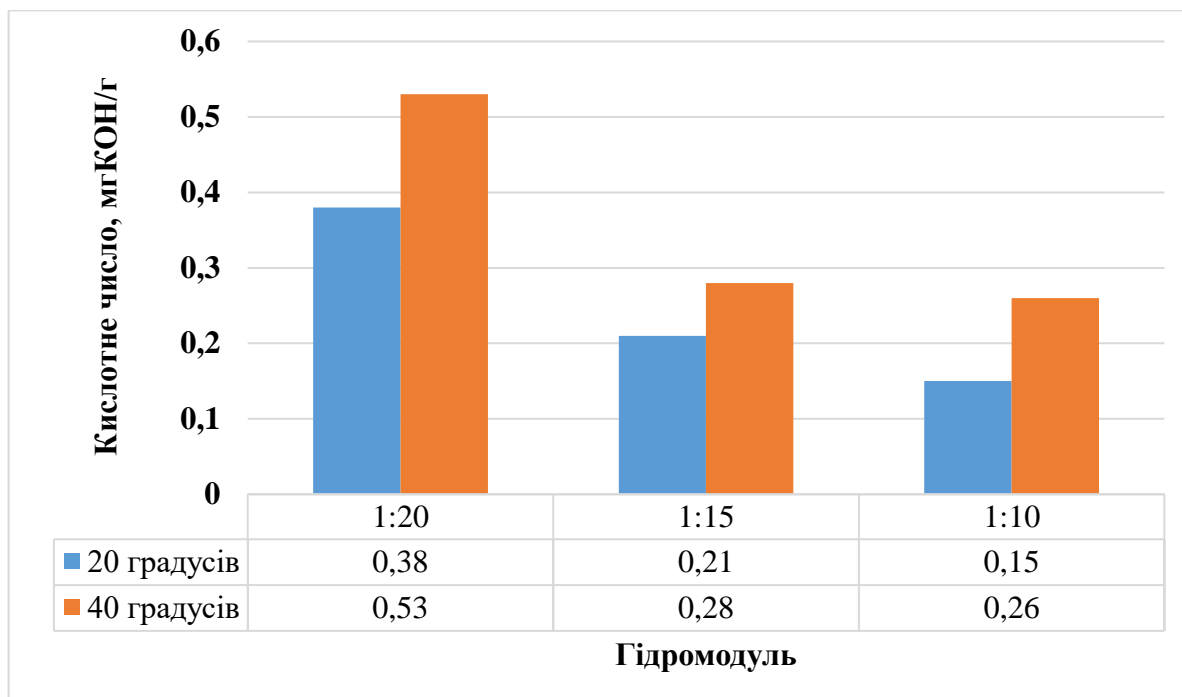


Рисунок 3.2 – Вплив умов отримання кислотного числа олійного екстракту  
ГВОЗДИКИ

Експеримент показав, що перекисне і кислотне числа олійного екстракту гвоздики залежать як від способу отримання екстракту, так і від співвідношення рослинна сировина : екстрагент.

Вищі значення показників характерні для зразків екстракту, отриманого гарячим способом. Результат є закономірним, оскільки при підвищенні температури прискорюються процеси окиснення тригліцеридів рослинних олій, і одночасно прискорюється екстракція БАР з рослинної сировини, що може вплинути на дані показники.

З огляду на не велику різницю показників окисненості екстрактів, отриманих при гідромодулі 1:15 і 1:10, для подальших досліджень використано екстракт 1:15 як дешевший за собівартістю виробництва.

Для аналізу стійкості до окислення отриманий зразок екстракту піддавали прискореному старінню, для чого його витримували у термостаті при температурі 38 – 40 °С упродовж 4 тижнів. Через кожен тиждень після початку термообробки визначали перекисне та кислотне числа зразка екстракту і чистої соняшникової олії. Залежності КЧ і ПЧ від тривалості термообробки наведено на рис. 3.3.

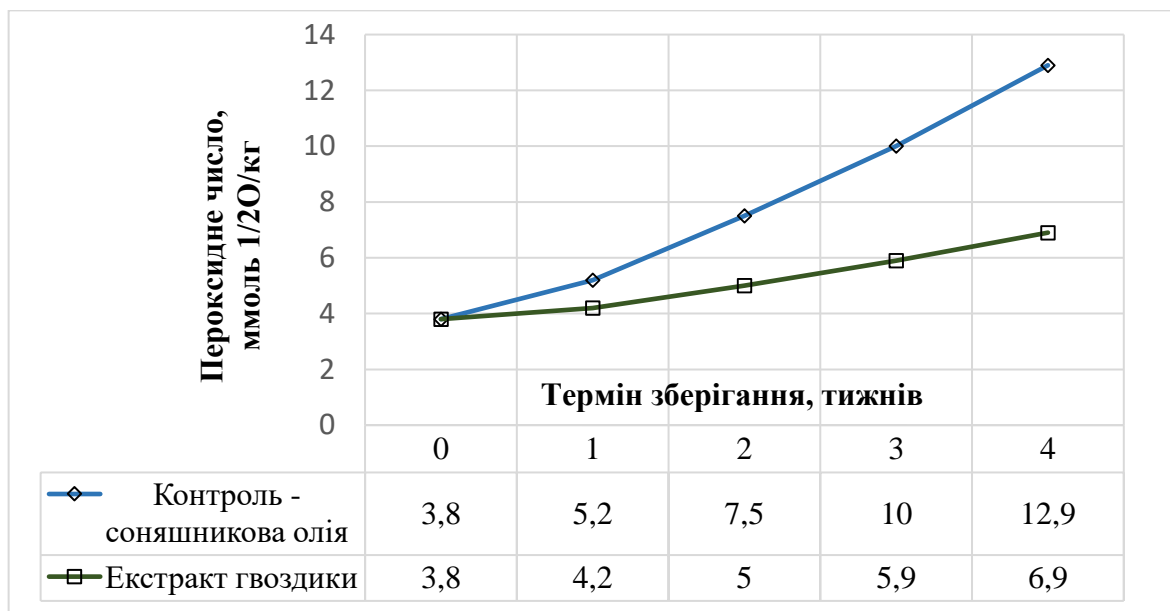


Рисунок 3.3 – Залежність перекисного числа екстракту від тривалості термообробки

Як видно з наведених даних, збільшення тривалості прискореного старіння призводить до збільшення перекисного числа, як соняшникової олії, так і отриманого екстракту гвоздики, що свідчить про накопичення в системі первинних продуктів окиснення. Так, після 4 тижнів старіння перекисне число дослідного зразку становило 6,9 ммоль $\frac{1}{2}$ O/кг, а для контрольної соняшникової олії 12,9 ммоль  $\frac{1}{2}$  O/кг. Це свідчить про присутність в екстракті біологічно активних речовин гвоздики та їх позитивний вплив на стійкість екстракту до окисних процесів.

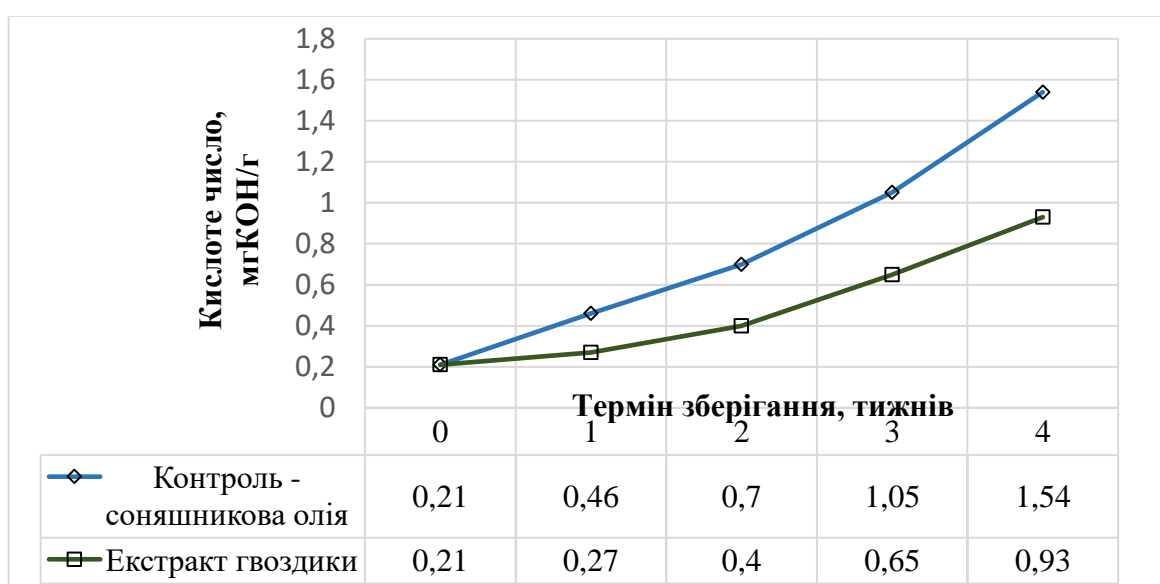


Рисунок 3.4 – Залежність кислотного числа екстракту від тривалості термообробки

Аналіз кислотного числа зразків олійного екстракту показав, що цей показник змінюється залежно від тривалості старіння і перебуває в інтервалі 0,21–0,93 мг КОН/г для екстракту гвоздики і 0,21–1,54 мг КОН/г для контрольної соняшникової олії.

На основі отриманих експериментальних даних можна зробити висновок, що для отримання олійного екстракту гвоздики доцільно використовувати співвідношення сировина : екстрагент на рівні 1:15. При екстрагуванні за температури 20° С вдається одержати стабільний до процесів псування екстракт. Одержаний гарячим способом екстракт містить більшу кількість екстрактивних сполук, його колір і аромат більш насичений, але для забезпечення стійкості одержаного екстракту до окиснювальних процесів та збільшення тривалості зберігання потрібне додаткове введення антиоксидантів.

### **3.4 Розробка рецептури протизапальної мазі для суглобів**

Нині фармацевтичним емульсіям приділяється все більше уваги, оскільки вони знайшли широке використання в медичній практиці. Крім перорального застосування, емульсійні системи інтенсивно використовуються для місцевого застосування у формі мазей, лініментів, кремів, пінних аерозолів, а також парентерального введення для повноцінного годування хворих. Це стало можливим завдяки якісно новому рівню наукових досліджень і досягнень у сфері створення емульсійних систем, а також розширенню асортименту допоміжних речовин і використанню нового сучасного обладнання.

Відповідно до ДФУ, м'які лікарські засоби (МЛЗ) для зовнішнього застосування (*Praeparationes molles ad usum dermicum*) призначені для місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин. МЛЗ застосовують для нанесення на шкіру, рани і певні слизові оболонки для місцевої терапевтичної дії або для проникнення ЛР через шкіру або слизові оболонки, або для пом'якшувальної чи захисної дії.

Таблиця 3.4 – Рецептатура мазі для суглобів

Компонент	INCI	Призначення	Норма введення, %
Водно-спиртовий екстракт гвоздики	Eugenia Caryophyllus Bud Extract	антисептик	70,0
Полісорбат 80	Polysorbate 80	емульгатор	5,0
Олійний екстракт гвоздики	Eugenia Caryophyllus Leaf Oil	емомент	4,0
Aristoflex	Aristoflex	згущувач	2,5
Диметилсульфон (msm)	Dimethyl Sulfone/Methylsulfonylmethane	знеболювальне	2,0
Глюкозамін NAG	Acetyl glucosamine	зволожувач	1,5
Хондроїтинсульфат натрію	Sodium Chondroitin Sulphate	відновлення хряща	1,0
Феноксіетанол	Phenoxyethanol	консервант	0,8
Етилгексилгліцерин	Ethylhexylglycerin	антисептик, консервант	0,3
Вода	Aqua	розчинник	решта

**Опис і склад:** Мазь від світло-коричневого до червоно-коричневого кольору, з слабким специфічним запахом.

### Показання

Для місцевого лікування при дегенеративних захворюваннях суглобів з больовим синдромом (артрози), запальних ревматичних захворюваннях суглобів і хребта, набряку або запаленні м'яких тканин біля суглобів (наприклад, при бурситі, тендиніті, тендовагініті, ураженні зв'язок і суглобової капсули), скутості рухів у ділянці плеча, болю у попереку, люмбаго, міалгії, при спортивних та інших травмах, таких як забій, перенапруження м'язів, розтягнення зв'язок та сухожилля.

**Протипоказання:** Індивідуальне неперенесення компонентів препарату.

**Застереження:** Можлива поява свербіжущої шкіри, та можливе її лущення у місці нанесення мазі.

**Зберігання:** У сухому місці, при температурі 8–15° С.

До складу мазі від болю в суглобах входять:

- **Водно-спиртовий екстракт гвоздики** – за своїм цілющим антибактеріальним та противірусним характеристикам використовується нарівні з сильними антисептиками. Це препарат досить широкого спектра дії, оскільки є комплексом багатьох унікальних органічних корисних компонентів.

- **Олійний екстракт гвоздики** – компонент з тонізуючою, противірусною, протигрибковою, сильне антибактеріальною та антисептичною (фенольний коефіцієнт дорівнює 8,5) дією. Покращує мікроциркуляцію, збільшує кров'яний тиск. Знімає спазм, запалення, судоми, загоює рани, втамовує біль.

- **Хондроїтин** – один з найважливіших компонентів суглобового хряща. Він утримує вологу всередині сполучної тканини, роблячи її еластичною і міцною.

- **Глюкозамін** – запобігає руйнуванню кісткової тканини, зменшує біль і набряклість.

- **MSM (метилсульфонілметан)** – цінна для суглобів органічна сполука. Зміцнює зв'язки, перешкоджає відкладенню солей і знімає хворобливість.

У комплексі компоненти мазі сприяють швидкому відновленню хрящової тканини, зв'язок і суглобів. Мазь з хондроїтином і глюкозаміном незамінна при артриті, артрозі і інших порушеннях кістково–суглобової системи: остеопорозі, остеохондрозі, подагрі, ревматоїдному поліартриті, набряках і болях в області суглобів. Зниженні рухливості суглобів мазь для суглобів заснована на натуральних компонентах хрящової тканини.

## РОЗДІЛ IV ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

Приготування мазей в умовах аптек складається з підготовчої роботи і основних технологічних стадій. У підготовчу роботу входить виявлення за нормативно–технічною документацією складу мазей, вирішення питання про вибір основи і проведення розрахунків. Для правильного вибору маzewої основи враховують склад мазі і спосіб застосування. Якщо пропис офіційний, то основу беруть ту, яка вказана в нормативно–технічній документації.

### 4.1 Опис інноваційної апаратурно–технологічної схеми

Технологічний процес одержання ЛЗ у вигляді емульсій складається з *підготовки лікарських і допоміжних речовин, приготування і гомогенізації емульсії, фасування, пакування і маркування готової продукції.*

Найбільш складною стадією є приготування емульсії, на стабільність і якість якої дуже впливає спосіб її приготування, особливо порядок змішування фаз. Є кілька методів змішування олійної і водної фаз.

Найбільш задовільний метод приготування емульсій полягає у поступовому додаванні внутрішньої фази до зовнішньої. Якщо зовнішня фаза вода, а внутрішня – олія, то водорозчинні речовини розчиняють у воді, а олієрозчинні – в олії, і олійний розчин малими порціями при сильному перемішуванні вливають у водний розчин. Можна внутрішню фазу додавати не малими порціями, а тонким безперервним струменем. В обох випадках зовнішня фаза буде весь час у надлишку, що забезпечує одержання бажаного типу емульсії.

В умовах заводського виробництва мазей використовують різноманітний асортимент основ і складне спеціальне обладнання. У технології мазей дуже важливими є такі чинники: ступінь дисперсності лікарських речовин, спосіб уведення лікарських речовин в основу, час, швидкість і порядок змішування компонентів, температурний режим та інші параметри. Вони впливають на консистенцію, реологічні властивості, однорідність, стабільність під час зберігання і фармакотерапевтичну ефективність мазей.

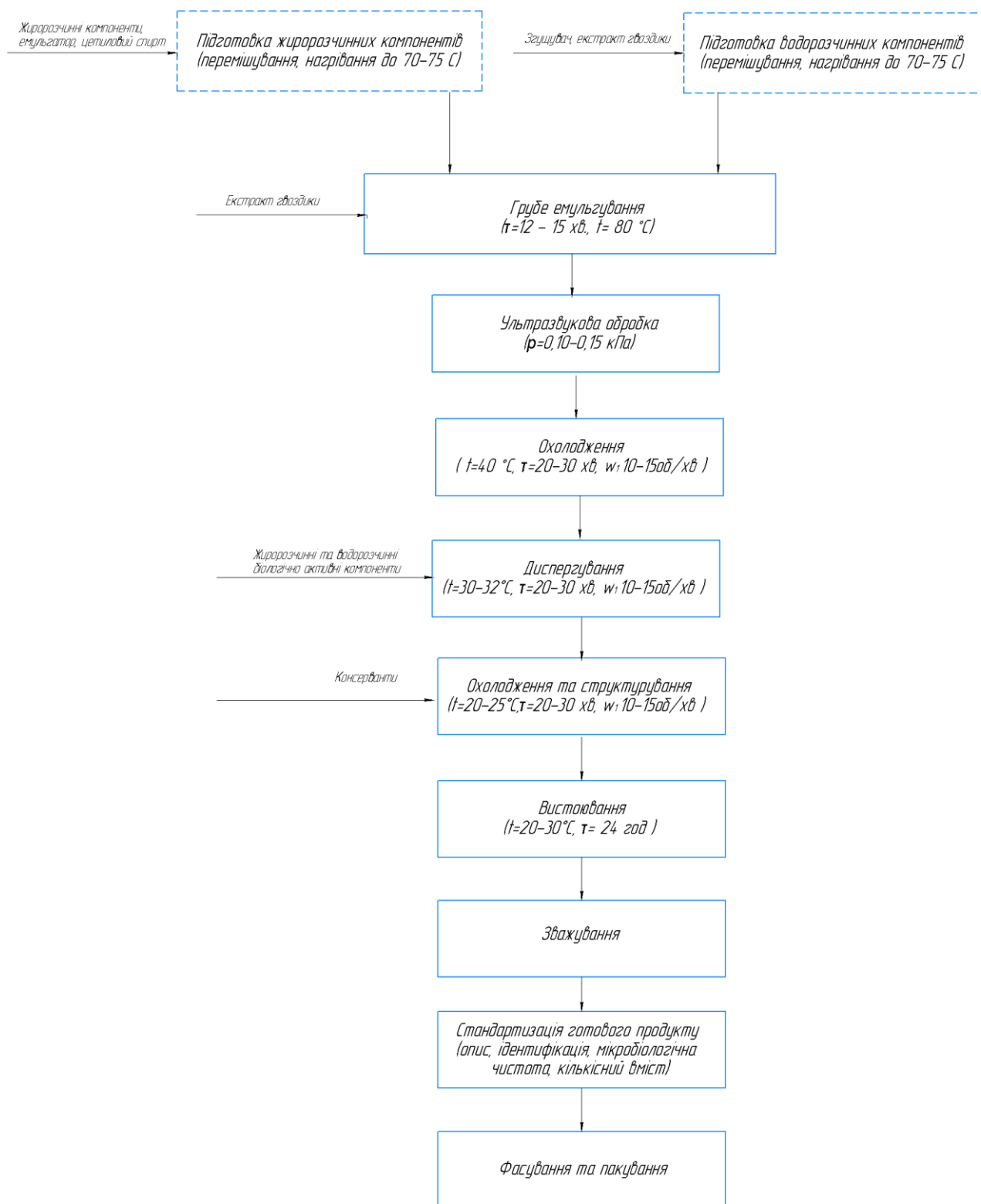


Рисунок 4.1 – Принципова технологічна схема виробництва протизапальної мазі для суглобів з екстрактом гвоздики

Технологічний процес виробництва мазей на хіміко-фармацевтичних підприємствах складається з таких основних стадій:

- санітарна обробка виробничих приміщень;
- підготовка сировини і матеріалів (лікарських речовин, основи, тари, упаковки та ін.);
- уведення лікарських речовин в основу;
- ультразвукова обробка (гомогенізація) мазей;
- охолодження готового продукту;
- введення біологічно-активних речовин;
- вистоявання готового продукту;
- стандартизація готового продукту;
- фасування, маркування та упакування готової продукції.

Залежно від складності рецептури мазей і фізико-хімічних властивостей компонентів, що входять до їх складу, до технологічної схеми виробництва можуть входити різні операції. Усі стадії та операції суворо контролюються згідно з технологічним регламентом від початку і до кінця виробничого циклу.

Стадія «Санітарна обробка виробничих приміщень» спрямована на забезпечення випуску високоякісного готового продукту, на попередження мікробної контамінації під час виробництва, зберігання і транспортування, на створення безпечних умов праці та охорони здоров'я працівників.

Підготування основи включає операції розчинення або сплавлення її компонентів із наступним видаленням механічних домішок методом фільтрування.

До стадії «Підготування лікарських речовин» входить розчинення у воді або в компонентах маzewої основи, якщо це мазь-емульсія.

Стадія введення лікарських речовин в основу. На цій стадії застосовують мазеві котли або реактори. Котли і реактори обладнані потужними мішалками, пристосованими для роботи у в'язких середовищах (якірні, грабельні або планетарні).

Для грубого змішування основ і лікарських речовин використовують реактор–змішувач. Змішування компонентів у резервуарі можна здійснювати при різних температурах, із постійним вимірюванням температури суміші, вмісту в ній вологи, визначення маси та інших параметрів.

При перемішуванні значних кількостей гетерогенних мазей у реакторах не вдається досягти рівномірного диспергування лікарської речовини у мазевій основі. З цією метою мазь піддають гомогенізації, яку здійснюють в більшості випадків при підвищеній температурі, в межах 40–70 °С, залежно від типу маzewої основи. Для цієї мети використовують гомогенізатори.

Варто врахувати, що для кожного виду емульсії існують оптимальні (рівноважні) значення інтенсивності і тривалості гомогенізації. Для рідких емульсій о/в з інтенсивністю перемішування зростає ступінь дисперсності часток, що сприяє утворенню тонкої, однорідної дисперсії. Однак таке високе реологічне навантаження негативно позначається на в'язкості, що обумовлено руйнуванням гелевої структури полімеру, який загущує дисперсійне середовище емульсії. Для емульсій же в/о, на противагу емульсіям о/в, зі збільшенням кількості обертів, тобто інтенсифікацією механічного перемішування, спостерігається підвищення в'язкості.

Охолодження емульсії рекомендується вести при постійному перемішуванні суміші, з низькою інтенсивністю перемішування, не менше 60 хв. Цей режим є оптимальним для формування консистенції емульсій. Певне загущення проходить протягом наступних 20–30 хв.

Введення термолабільних речовин здійснюється при 30–32° С, фасовка – при 20–25° С.

Витримку готового продукту рекомендується проводити при 20–30° С, не менше 24 год. Дана стадія значно поліпшує зовнішній вигляд мазі; крім того, готовий продукт набуває великої рухливості, що полегшує подальшу його обробку [50].

Мазі стандартизують за якісним і кількісним вмістом лікарських речовин (визначення істинності).

Це визначення проводиться візуально за зовнішнім виглядом та органолептичними ознаками, а також проведенням якісних реакцій на лікарські речовини, що входять у склад мазі. Для якісної ідентифікації і визначення кількості лікарських речовин, що містяться в готовій мазі, використовують методики, наведені у відповідних статтях ДФУ, ФС, ДСТ У, ТУ та ін.

Інші випробування проводяться згідно з вимогами чинної АНД на окремі найменування мазей.

Упакування мазей проводять в ємкості з різних матеріалів. Мазі, що містять водну, фазу або леткі компоненти, упаковують у посудини, які запобігають їх випаровуванню. Для упакування мазей часто використовуються банки скляні, порцелянові, із полімерних матеріалів (полістирол) об'ємом 10, 20, 30, 50, і 100 мл які закриваються кришками, що загвинчуються.

Найбільш зручною і сучасною упаковкою для мазей є туби, виготовлені з металу або полімерних матеріалів. Туба є найбільш гігієнічною і зручною, упаковкою; на неї можна наносити поділки, що забезпечують дозування мазі, до неї можуть додаватися: насадки (аплікатори) з пластмаси, які дають змогу вводити мазь у порожнини і т. ін.

## **4.2 Розрахунок матеріального балансу**

Матеріальним балансом виробництва називається розраховане співвідношення кількості сировини та допоміжних матеріалів, які поступають у виробництво, і готовою продукцією, що відвантажується споживачу, з урахуванням механічних втрат і втрат за рахунок перебігання фізичних і хімічних процесів на усіх стадіях технологічного процесу.

Результати складання матеріального балансу по технологічним стадіям і підприємству в цілому служать вихідними даними для підбору основного та допоміжного технологічного обладнання, розрахунку складських приміщень для зберігання сировини та допоміжних матеріалів, готового продукту і тари, визначення ємності бункерів, а також розрахунок витратних коефіцієнтів сировини та допоміжних матеріалів на одиницю товарної продукції.

Для складання матеріального балансу підприємства (цеху, ділянки) необхідні наступні вихідні дані:

- річна продуктивність підприємства за готовою продукцією (в асортименті та в цілому);

- технологічна схема виробництва;

- відсоток браку і механічних втрат сировини, готової продукції на окремих стадіях технологічного процесу, а також ступінь їх повернення у виробництво (ці дані приймаються у відповідності до норм технологічного проектування цехів і заводів відповідної галузі);

При розрахунку матеріального балансу враховано масу кожного компоненту, що надходить на даний етап виробництва та масу кожного продукту, отриманого після закінчення процесу. Сума приходів рецептурних компонентів повинна дорівнювати сумі витрат, незалежно від того, яким змінам вони піддалися в даному апараті.

#### Матеріальний баланс жирової фази

Маса вихідної жирової сировини – 9,0 кг.

Втрати на всіх етапах виробництва 2%.

Розраховуємо втрати під час підготовки жирової фази:

$$9,0 \cdot 0,02 = 0,18 \text{ кг}$$

Маса жирової фази з врахуванням втрат:

$$9,0 - 0,18 = 8,82 \text{ кг}$$

#### Матеріальний баланс водної фази

Маса вихідної водорозчинної сировини – 87,4 кг.

Втрати на всіх етапах виробництва – 2%.

Розраховуємо втрати під час підготовки водної фази:

$$87,4 \cdot 0,02 = 1,75 \text{ кг}$$

Маса водної фази з врахуванням втрат:

$$87,4 - 1,75 = 85,65 \text{ кг}$$

#### Матеріальний баланс фази термолабільних добавок

Маса вихідної сировини – 3,6 кг.

Втрати на всіх етапах виробництва – 2%.

Розраховуємо втрати під час підготовки ексфоліанта:

$$3,6 \cdot 0,02 = 0,07 \text{ кг}$$

Маса водної фази з врахуванням втрат:

$$3,6 - 0,07 = 3,53 \text{ кг}$$

Матеріальний баланс емульгування

Маса продукту для виробництва – 100 кг.

Втрати під час процесу емульгування – 5%.

Маса продукту з врахуванням втрат на підготовку сировини:

$$100 - 0,18 - 1,75 - 0,07 = 98,00 \text{ кг}$$

Розраховуємо втрати під час процесу емульгування:

$$98,0 \cdot 0,05 = 4,9 \text{ кг}$$

Маса готового продукту після емульгування з врахуванням втрат:

$$98,0 - 4,9 = 93,1 \text{ кг}$$

Таблиця 4.1 – Матеріальний баланс виробництва

Прихід		Витрата	
Сировина	Маса, кг	Сировина	Маса, кг
Жирова фаза	9,0	Жирова фаза	8,82
		Втрати	0,18
<b>Разом</b>	<b>9,0</b>	<b>Разом</b>	<b>9,0</b>
Прихід		Витрата	
Сировина	Маса, кг	Сировина	Маса, кг
Водна фаза	87,4	Водна фаза	85,65
		Втрати	1,75
<b>Разом</b>	<b>87,4</b>	<b>Разом</b>	<b>87,4</b>
Прихід		Витрата	
Сировина	Маса, кг	Сировина	Маса, кг
Фаза термолабільних добавок	3,6	Фаза термолабільних добавок	3,53
		Втрати	0,07
<b>Разом</b>	<b>3,6</b>	<b>Разом</b>	<b>3,6</b>
Прихід		Витрата	
Сировина	Маса, кг	Сировина	Маса, кг
Емульсія	98,0	Мазь для суглобів	93,1
		Втрати	4,9
<b>Разом</b>	<b>98,0</b>	<b>Разом</b>	<b>98,0</b>

### **4.3 Розрахунок та підбір основного технологічного обладнання**

В технології фармацевтичних препаратів застосовують різноманітне обладнання (апарати) в залежності від умов проведення процесу та властивостей сировини, що обробляється. Головними факторами, які визначають тип апаратури, є: хімічні властивості матеріалів, що приймають участь у процесах, їх агрегатний стан; температура; тепловий ефект реакції; тиск; тривалість процесу; інтенсивність теплообміну та ін.

Для створення промислових машин та апаратів необхідно мати відомості про технічні властивості вихідних матеріалів, напівпродуктів та готових лікарських засобів. Вказані властивості в більшій мірі визначають габарити апарату, його продуктивність, технічний режим роботи, конструкцію, матеріал для виготовлення.

#### **Технологічні вимоги до обладнання:**

- максимальна продуктивність при мінімальних затратах матеріалів, енергії, праці;
- стійкість заданого технологічного режиму і основних параметрів процесу (тиск, температура, концентрація), точність і зручність регулювання, можливість використання автоматичного контролю і керування;
- механізація й автоматизація завантаження і вивантаження;
- конструкція апаратів повинна відповідати вимогам техніки безпеки і промислової санітарії: гарантувати безпеку праці, унеможливити шкідливі викиди і випромінювання шляхом герметизації та ізоляції апаратури. Апарати фармацевтичних виробництв постачають запобіжними системами, що попереджають аварії, а також обгороджують їх деталі, що рухаються, і вузли; устаткування повинно строго відповідати високим санітарно-гігієнічним вимогам, які попереджають бактеріальні, механічні або хімічні забруднення і розкладання лікарських засобів.

Для забезпечення зазначених умов апарати мають бути герметичні, зручні для можливого ретельного очищення і дезінфекції, а також повинні бути виготовлені з матеріалів, які не взаємодіють з навколишнім середовищем, та матеріалами, що переробляються.

**Бак-дозатор для рідких компонентів** призначений для дискретного (порційного) дозування рідких речовин, а також, при необхідності, забезпечення необхідної температури розчину автоматичним змішуванням холодної та гарячої води. Ваговий бак-дозатор рідких компонентів складається з бункера підвішеного на тензодатчик, який закріплений на каркасі. Подача та злив рідини здійснюється за допомогою автоматичних клапанів. Залежно від технологічного процесу як запірні елементи можливе застосування електроклапанів, кульових електроприводних засувок, пневмоклапанів, засувок тип «Баттерфляй» з пневмоприводом. У конструкції також застосовано механічний захист від обриву тензодатчика.

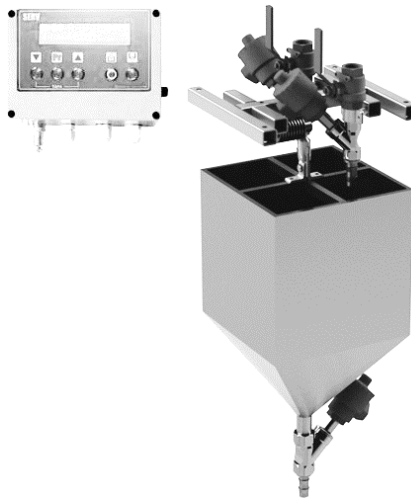


Рисунок 4.2 – Бак – дозатор для рідких компонентів [51]

Дозатор забезпечує:

- автоматичне зважування маси рідини, що знаходиться в бункері;
- автоматичний послідовний набір заданої маси компонентів (до 3) після натискання клавіші «Набір»;
- високу точність набору завдяки алгоритму прогнозування в залежності від швидкості подачі компонента;
- автоматичне зливання рідини з бункера після натискання клавіші «Скинути»;
- робота у повністю автоматичному режимі: набір–скидання;
- автоматичне визначення залишку рідини під час включення;
- автоматичне визначення «зависання» компонента при розвантаженні;

– відображення та завдання температури рідини, що дозується (опціонально) 10...50° С;

Перемішування є невід'ємним етапом створення стійкої емульсії з декількох взаємно розчинних чи нерозчинних рідин. Промислові мішалки використовуються в харчовій, хімічній промисловості. Володіючи досить великою потужністю і відповідними конструктивними особливостями, перемішуючі пристрої допомагають досягти максимальної розчинності у в'язкій рідині навіть твердих частинок суспензії.

**Бак-змішувач.** Ємності мішалок можуть бути різних типів, розмірів, матеріалів: сталеві ємності з вуглецевої сталі покриті високоякісними емалями (виконання днища може бути плоским, сферичним, конічним) – сталеві ємності з нержавіючої сталі від 0,5 до 20 м<sup>3</sup> (у т. ч. з конусним днищем для повного осушення резервуара).

У ємностях для перемішування можуть бути встановлені відбивачі, теплообмінники, рівнеміри, пробовідбірники, інспекційні вікна, автоматична запірна арматура тощо. За типом змішувального інструменту:

- рамною або якірною мішалками;
- лопатевою мішалкою;
- пропелерною мішалкою;
- турбінною мішалкою закритого або відкритого типу;
- фрезерною мішалкою;
- конічною мішалкою;
- складними мішалками (трилопатевої, конічні).

Промислові змішувачі горизонтального виконання застосовують для змішування, термічної обробки і т. д., пастоподібних і в'язких продуктів. Об'єм змішувачів бути у межах від 10 до 5 000 літрів, в залежності від потреб замовника.

Баки-змішувачі комплектується різними видами перемішуючих пристроїв, спеціальної конструкції, лопаткового, стрічкового, комбінованого типу. Можлива установка диспергуючих елементів. Перемішуючі пристрої змішувача можуть бути як тихохідні так і швидкохідні з плавним регулюванням швидкості обертання валу мішалки від 0 до 1500 або 3000 обертів за хвилину.

Універсальні багатофункціональні промислові змішувачі можуть бути оснащені усіма відомими видами сорочок нагріву і охолодження.

Нагрів може здійснюватися паром, електрикою допомогою ТЕН або водою. Установка додаткового обладнання на універсальні змішувачі, може обмежуватися тільки потребою замовника:

- миючі головки,
- датчики рівня продукту будь – якого типу,
- вакуумне виконання змішувача,
- сигналізуючі пристрої закінчення процесу змішування,
- оглядові вікна з висвітленням внутрішньої частини змішувача,
- установка диспергуючих елементів,
- оснащення насосними агрегатами для циркуляції і вивантаження продукту,
- програмним управлінням за допомогою сенсорних дисплеїв.
- механічними і електро-механічними пристроями підйому кришки, нахилу, перекидання ємності та іншими необхідними елементами і пристроями, необхідними для того чи іншого технологічного процесу.



Рисунок 4.3 – Бак-змішувач для рідких компонентів [52].

**Реактор-змішувач.** У технології виробництва використовуються великі ємності, в яких за допомогою мішалок відбувається об'єднання компонентів в готовий продукт. Щоб відмовитися від змішувальних ємностей, заощадити виробничу площу, збільшити продуктивність, оптимізувати технологічний процес і привести його у відповідність до сучасних вимог, компанія GlobeCore розробила установки УСБ.

Установки УСБ змішують необмежену кількість компонентів, витрата кожного з яких контролюється дозатором. У процесі виробництва сировина витрачається оптимально: її використовується рівно стільки, скільки потрібно для одержання якісного продукту. Змішування компонентів відбувається в потоці за рахунок гідродинамічної кавітації й триває лічені секунди.

Комплект поставки реактора може включати: полімерну чи нержавіючу турбінну, рамну чи лопатеву мішалку, мотор-редуктор необхідної потужності, один чи декілька насосів, датчики рівня і т.д.

Дно реактора може мати наступні виконання:

- ✓ плоске;
- ✓ конусне (з визначеним кутом);
- ✓ похиле (з необхідним кутом нахилу).

Реактор-змішувач являє собою ємність з нержавіючої сталі з теплоізолюваною пароводяною сорочкою і конусним дном. В нижній частині ємності встановлені тєни для підігріву води в сорочці. Пристрій, що переміщується – знімна мішалка зі шкребками з мотор-редуктором. Крім основної мішалки змішувач може оснащуватися швидкохідною турбінною для більш якісного перемішування продукту, розбивання грудок.

Завантаження продукту здійснюється через люк у кришці робочої ємності, розвантаження через вентиль в конусному дні. Реактор-змішувач комплектується насосом з трубопроводом для перекачування продукту на повторне змішування, або для подачі на наступну технологічну операцію. Крім цього, змішувач може оснащуватися частотним регулятором для регулювання частоти обертання мішалки або турбіни.

Реактор-змішувач укомплектований пультом керування, на якому задаються часові і температурні параметри змішування.



Рисунок 4.4 – Реактор – змішувач для рідких компонентів [53].

Мета гомогенізації – механічна стабілізація дисперсної фази для перешкоджання процесам розділення фаз, тобто, утворення відстою жирової фази на поверхні продукту. Це явище для промисловості вкрай небажане.

Ультразвукова гомогенізація заснована на кавітації, коли рідина зазнає інтенсивного впливу звукових хвиль і відбувається виникнення циклів високого і низького тиску, що чергуються (приблизно 20000 циклів/с). Під час дії низького тиску утворюються маленькі вакуумні пухирці. Коли пухирці досягають певного розміру, вони стрімко руйнуються під час дії високого тиску.

Під час внутрішнього вибуху локально генеруються дуже високий тиск і висока швидкість струменя рідини. Отримані потоки і турбулентність розривають агломерати часток і приводять до сильних зіткнень між індивідуальними частками. Принцип дії пристрою для ультразвукової гомогенізації з електромеханічним збудником показаний на рис. 4.5.

Віброелемент являє собою лопать, встановлену у резонансному блоці 3. При створенні відповідної частоти вібрацій потік продукту гомогенізується.

Існують конструкції гідродинамічного вібратора в якому кінетична енергія потоку безпосередньо перетворюється в енергію пружних коливань високої частоти. При роботі вібратора усі частинки рідини проходять зону максимального впливу звуку, при цьому частинки обробленого продукту не зустрічаються з частками необробленого.

Гідродинамічний вібратор складається з корпусу, коливальної системи та сопла для подавання продукту до коливальної системи. Сопло представляє

собою трубу з концентрично встановленим в порожнині витискачем. Коливальна система складається з пакета пластин прямокутної форми товщиною 0,6...0,8 мм. Пластини заповнюють порожнину камери, вони розташовані уздовж її повздовжньої осі та встановлені на хрестоподібній державці, яка жорстко зв'язана з відбиваючою площиною. Остання встановлена у корпусі з утворенням кільцевого зазору. Відстань між пластинами 6...7 мм. При випробуванні гідродинамічного вібратора отриманий певний ефект гомогенізації та бактеріального очищення.

#### ***Переваги ультразвукової гомогенізації:***

- легкість регулювання ступеня гомогенізації;
- можливість створити машини з будь-якою продуктивністю;
- невибагливість до забруднення продукту, що обробляється;
- поєднання гомогенізації з бактеріальним очищенням.

#### ***Недоліки ультразвукової гомогенізації:***

- недостатня вивченість ультразвукової гомогенізації;
- невеликий ступінь гомогенізації, мінімальний діаметр жирових кульок не перевищує 1,48 мкм;
- складна конструкція машин з електромеханічним збудником;
- висока чутливість до пульсації насоса.

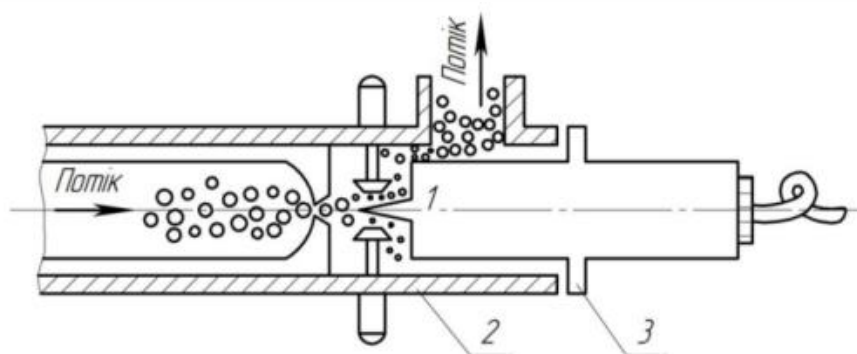


Рисунок 4.5 – Схема процесу ультразвукової гомогенізації:

1 – віброелемент; 2 – контрольно-регулюючий пристрій;

3 – резонансний блок [54]

Найбільш зручним та сучасним пакуванням для мазей є туби, виготовлені з металу або полімерних матеріалів.

Туба – найгігієнічніше і найзручніше пакування, на неї можна наносити поділку, що припускає дозування мазі, до неї можуть додаватися насадки (аплікатори) з пластмаси, що дозволяють ц45квводити мазь у порожнини і т. д.

Для металевих туб використовують алюміній марок А6 і А7. їхня внутрішня поверхня покривається лаком, а зовнішня – емалевою фарбою, на яку потім наноситься маркування. Як полімерні матеріали для виготовлення туб використовують поліетилен низької та високої густини, поліпропілен, полівінілхлорид.

З метою герметизації отвір туби закривають суцільною тонкою алюмінієвою плівкою, зверху нагвинчують конічний бушон. Усередині бушона є гострий шип, яким проколюють отвір туби при користуванні.

Для наповнення туб використовують тубонаповнювальні машини лінійного і карусельного типу.

Тубонаповнювальна машина. На роторному столі змонтовані попарно тубоутримувачі. Порожні туби з лотка за допомогою подавального пристрою встановлюються на розтулений тубоутримувач. Тут же проводиться продування туб і їх вакуумування з метою видалення пилу, залишків пакувального матеріалу та ін.

Після переміщення роторного стола на певний заданий кут відбувається операція підтягування ковпачків для туб і їх рихтування (вдавлювання туб в тубоутримувачі до упору). Потім за допомогою фотоелектричного пристрою проводиться орієнтація туби за етикеткою. Цей же пристрій відіграє і контрольно–блокувальну функцію, відключаючи подачу мазі в разі відсутності туби в тубоутримувачі.

У наступній позиції роторного стола відбувається наповнення туби маззю, яка з бункера подається по шлангах через наповнювальні сопла. Сопло входить у тубу перед початком наповнення і піднімається в міру її наповнення. Після закінчення відбувається зворотне відсмоктування мазі, завдяки чому вона не випливає з сопла в проміжках між стадіями наповнення.

Далі відбувається герметизація туби. Краї її сплющуються, і туба фальцюється один раз на 180°. Потім проводиться остаточне фальцювання, стиснення фальца, нанесення на нього рифлення, цифр, що позначають дату

випуску, серію тощо. Після цього туби подаються на транспортер або до спускового жолоба.

Тубонаповнювальні машини можуть мати пристрої, що дозволяють наповнювати туби мазями в середовищі інертного газу (антибіотики, легкоокиснювані речовини). Машини часто комплектуються в лінії з машинами, що подають порожні туби, машинами, які пакують у паперові пачки, складають їх у картонні ящики. Ці машини одночасно наносять маркування, супровідні написи тощо.



Рисунок 4.6 – Загальний вид тубонаповнювальної машини [54]

#### **4.4 Розрахунок площ виробничих приміщень**

Технологічні процеси з виготовлення лікарських засобів здійснюють у виробничих приміщеннях.

Виробниче приміщення (ДСТУ 2293–93) – замкнутий простір у спеціально призначених будівлях і спорудах, в якому постійно (по змінах) або періодично (протягом робочого дня) відбувається трудова діяльність людей.

Вимоги до виробничих приміщень фармацевтичних підприємств викладено в Настанові «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» СТ– Н МОЗУ 42 – 4.0:2016.

Виробничі приміщення мають відповідати санітарно–гігієнічним вимогам. Так, об'єм виробничого приміщення на одного працівника має становити не менше 15 м<sup>3</sup>, а площа – 4,5 м<sup>2</sup>, висота – 3 м.

У приміщеннях класу А передбачено ламінарний повітряний потік зі швидкістю 0,45 м/с, у приміщеннях інших класів – відповідно до розрахунку. Між класифікованими і некласифікованими зонами перепад тиску має становити не менше 15 Па, між зонами нижчих класів – не менше 10 Па.

У тих випадках, коли концентрація забруднюючих речовин у повітрі, що видаляють з виробничих приміщень, перевищує гранично допустимі значення і не відповідає санітарним нормам, його потрібно пропускати через обладнання для очищення. Пристрої для викиду видаленого повітря в атмосферу потрібно розміщувати на висоті не менше 1,5 м над рівнем даху виробничих будівель.

Усередині виробничих приміщень має бути створено такий мікроклімат, який би забезпечував відчуття теплового комфорту і сприяв досягненню високого рівня працездатності [55].

На будь-якому підприємстві, незалежно від масштабу виробництва, повинні бути передбачені адміністративні та побутові приміщення, які за призначенням поділяються на:

- санітарно-побутові (гардеробні, душові, умивальні, туалети, кімнати для куріння, місця для пристроїв питного водопостачання, приміщення для обігрівання тощо);

- охорони здоров'я (пункти охорони здоров'я, інгаляторії, приміщення для відпочинку в робочий час та психологічного розвантаження);

- громадського харчування (їдальні, буфети, кімнати прийняття їжі);

- культурного обслуговування (приміщення для зборів, заклади культури, спортивні споруди);

- адміністративні (приміщення управління, громадських організацій, охорони праці, конструкторських бюро).

Вимоги щодо складу, розміщення, розмірів та обладнання адміністративних та побутових приміщень викладені в ДБН В.2.2–28:2010 «Будинки і споруди. Будинки адміністративного та побутового призначення». Адміністративні та побутові приміщення, як правило, розміщують в окремій будівлі, яка з'єднується з виробничою будівлею спеціальними теплими переходами [56].

Загальна площа, яку займає виробничий цех, визначається як сума виробничої площі і площі, зайнятої під проїздами, енергетичними та сантехнічними пристроями, коморами, антресолями і т. д.

Виробнича площа включає площу робочого місця, а також площу, яку займає обладнання, що відноситься до даного робочого місця, засоби механізації та місця складування.

Розрахунок проводять без побутових і адміністративно – конторських приміщень. Для цього користуються заданою кількістю річного випуску продукції, результатами раніше проведених розрахунків по визначенню необхідного кількісного складу продукції виробництва для проектного цеху і укрупненими показниками [57].

Площа виробничих приміщень повинна бути такою, щоб на ній можна було вільно розмістити необхідне для даного виробничого процесу устаткування з врахуванням його обслуговування, але без надлишків, що збільшують величину шляху при передачі матеріалів від одного виду обладнання до другого, щоб були витримані санітарні норми і щоб можна було розташувати необхідну кількість продукції або напівфабрикатів.

При детальному проектуванні промислової площі визначається на підставі планування, та розташування промислового обладнання, складських місць, проїздів і т.п. На підставі планування уточнюється прийнята ширина і довжина ділянки, і, вся, його площа.

Для визначення розмірів виробничої площі, зайнятої виробничим обладнанням застосовується укрупнене проектування по питомій площі на одиницю обладнання.

Виробничу площу цеху розраховують за формулою, м<sup>2</sup>:

$$\sum F_{\text{заг}} = F_{\text{обл.}} \times K \quad (4.1)$$

де  $K$  – коефіцієнт запасу площі;

$F_{\text{обл.}}$  – сумарна площа, що зайнята технологічним обладнанням, м<sup>2</sup>;

$\sum F_{\text{заг}}$  – площа цеху, м<sup>2</sup>

Таблиця 4.1 – Площі обладнання та виробничого приміщення

Найменування обладнання	Кількість, шт.	Габаритні розміри, мм	Площа апарату, м <sup>2</sup>	Загальна площа, м <sup>2</sup>
Бак – змішувач	3	d = 1700 h = 1500	2,26	6,81
Насос	8	300x600x800	0,18	1,44
Реактор – змішувач	2	d = 2800 h = 1800	6,15	12,30
Бак – дозатор	6	d = 1000 h = 1100	0,79	4,71
Ультразвукова камера	1	540x1200x800	0,65	0,65
Проміжний бак	2	d = 2600 h = 1700	5,31	10,62
Бак– холодильник	1	d = 2800 h = 1800	6,15	6,15
Пакувальний автомат	1	4300x1400x1600	6,02	6,02
Разом	–	–	–	48,70

Розраховуємо площу виробничого цеху, коефіцієнт запасу площі приймаємо  $K = 5$

$$F = 48,70 \cdot 5 = 243,50 \text{ (м}^2\text{)}$$

Визначаємо площу виробничого цеху в будівельних квадратах

$$F_{ц} = 243,50 / 36 = 6,76 \approx 7 \text{ (буд.кв.)}$$

Розраховуємо площу допоміжних приміщень, приймаємо 20 % від загальної площі цеху

$$F_{д.п.} = 243,50 \cdot 0,20 = 48,70 \text{ (м}^2\text{)}$$

Визначаємо площу допоміжних приміщень в будівельних квадратах

$$F_{д.п.} = 48,70 / 36 = 1,25 \approx 1 \text{ (буд.кв.)}$$

Виробнича площа цеху  $\sum F_{заг} = 7 + 1 = 8 \text{ (буд.кв.)}$

План на позначці 0.000

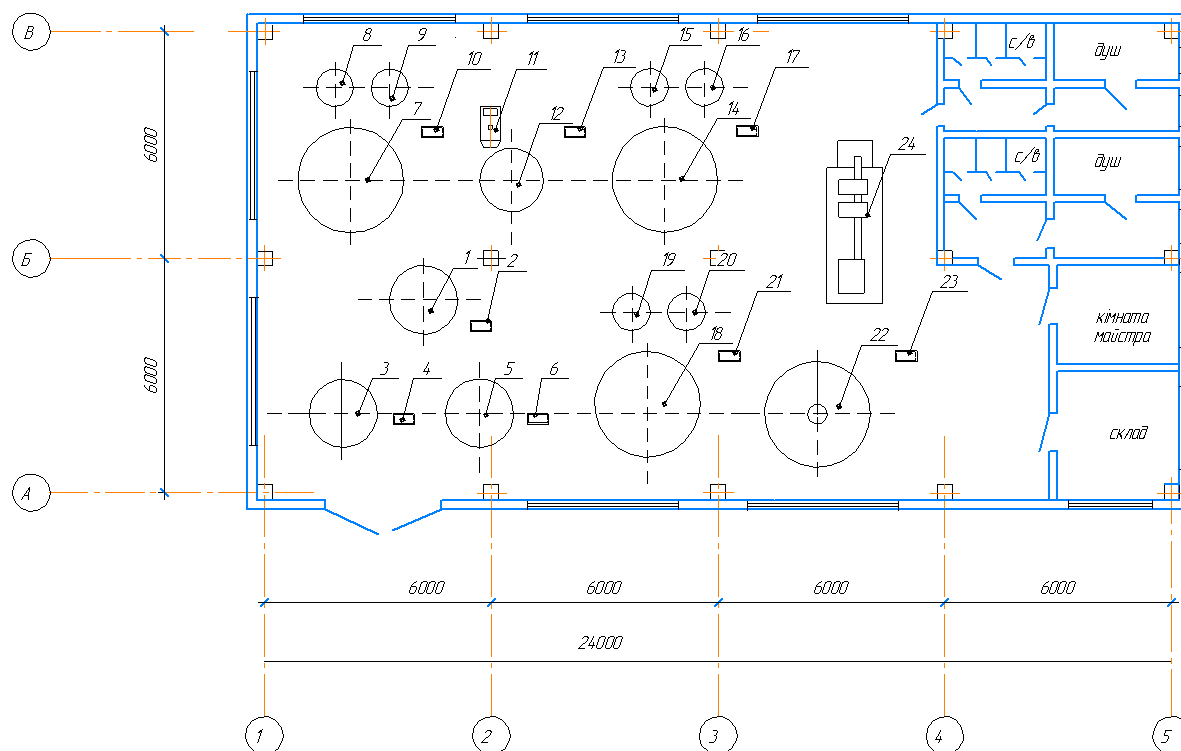


Рисунок 4.7 – Компанування цеху

#### 4.5 Розроблення апаратурно – технологічної схеми виробництва

Рецептурну кількість екстракту гвоздики з мірника **1** насосом **2** подають в реактор – змішувач **7**. Водний розчин Aristoflex готують у мірнику з мішалкою **3**, шляхом розчинення в дистильованій воді та за допомогою насосу **4** перекачують в реактор – змішувач **7**. Диметилсульфон і хондроїтинсульфат натрію розчиняють у воді і з баків–дозаторів **8** і **9** в реактор – змішувач **7**. В реакторі **7** компоненти водної фази перемішують до однорідності. Жирова фаза складається з розчину полісорбату **80** в олійному екстракті гвоздики, її готують у мірнику з мішалкою **5** і насосом **6** перекачують в реактор – змішувач **7**. Після цього вмикають мішалку реактора **7** і гомогенізують водну і жирову фази протягом 12–15 хв. за температури 80° С. Нагрівання реактора здійснюється через рубашку.

Після отримання грубої емульсії припиняють подачу пари в парову сорочку реактора–змішувача **7** і насосом **10** суміш подають для диспергування на ультразвуковому гомогенізуючому пристрої в камері **11**. Диспергування здійснюють під тиском 0,10 – 0,15 кПа.

Оброблена емульсія стікає в проміжну ємність **12**, де охолоджується до температур не вище 40 °С. Надалі маса насосом **13** подається в реактор **14**, в який додають розчин глюкозаміна NAG з бака-мірника **15**. Якщо розчин глюкозаміна одержують мутний, в нього з мірника **16** додатково вводять пропіленгліколь в кількості 1% на кожен відсоток глюкозаміну.

Ретельно перемішану тонку емульсію насосом **17** перекачують в котел – холодильник **18** для швидкого охолодження до температури 20–25° С за допомогою холодної води, яка подається в сорочку котла. Швидке охолодження сприяє утворенню ламелярної емульсії з високими тактильними властивостями.

Консерванти феноксіетанол та етилгексилгліцерин з баків – дозаторів **19** та **20** дозують в охолоджену емульсію при повільних обертах мішалки і продовжують повільне перемішування упродовж 2–4 хвилин.

Після чого готову емульсію насосом **21** перекачують в проміжну ємність **22** для вистоявання, що сприяє структуруванню і додатковому загущенню.

Надалі насосом **23** вистояну мазь направляють на фасування до тубонаповнювальної машини **24**.

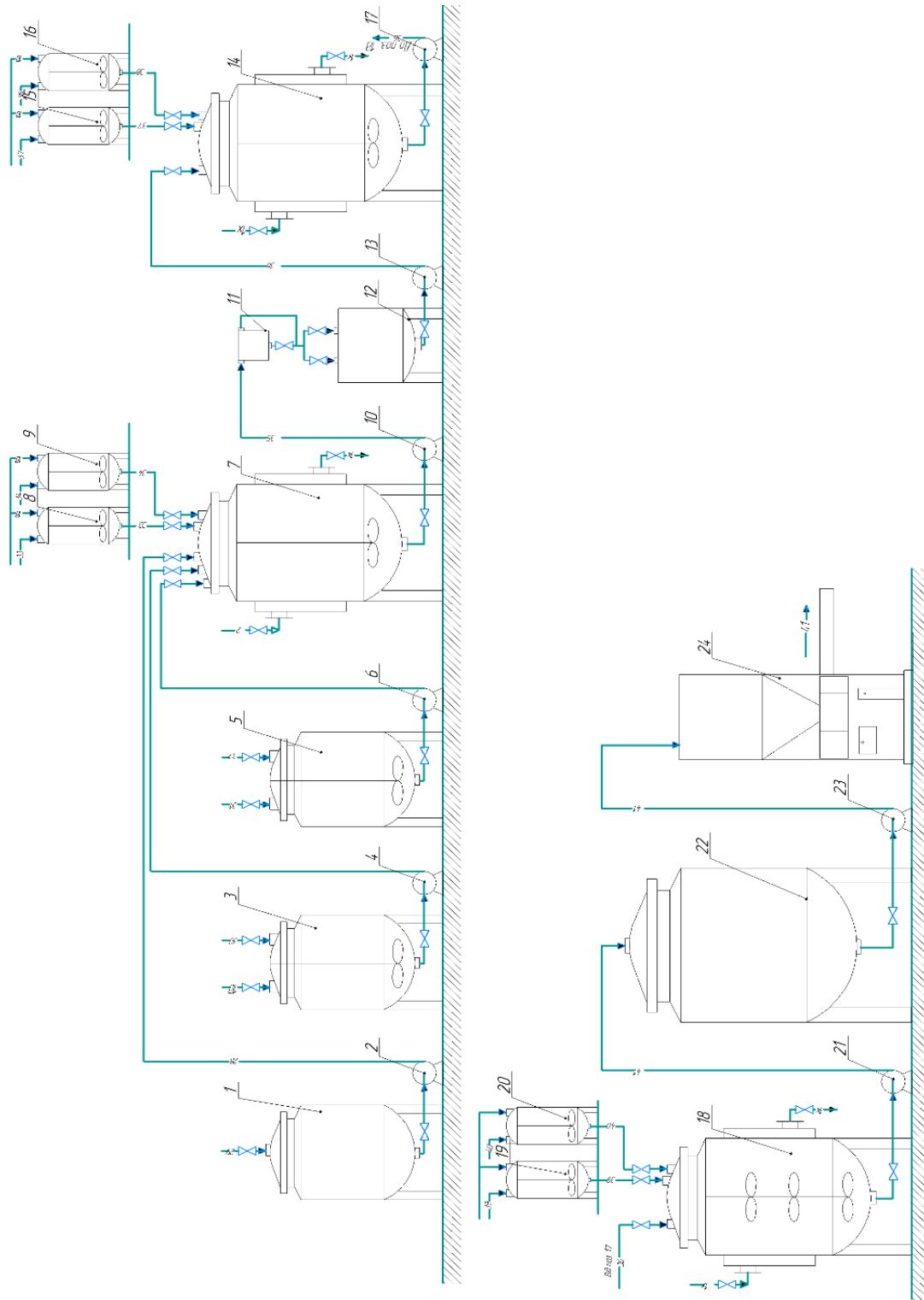


Рисунок 4.8 – Апаратурно–технологічна схема виробництва протизапальної мазі для суглобів з екстрактом гвоздики

## 4.6 Контроль якості готової продукції

Внутрішньоцеховий контроль мазей здійснюється на кожній стадії та операції, особливо перед фасуванням препарату з тим, щоб переконатися в якісному виготовленні продукту. Остаточний висновок за всіма показниками якості готової продукції дає відділ контролю якості (ВКЯ) підприємства.

МЛЗ зазвичай контролюють за такими показниками якості: *опис, ідентифікація, мікробіологічна чистота, кількісний вміст*. Якщо необхідно, додатково контролюють *розмір частинок, рН, кислотне та перекисне числа, супутні домішки, стерильність, герметичність контейнера*.

Фармакопеї багатьох країн вимагають випробування мазей на мікробіологічну чистоту. У це поняття входить кількісне визначення життєздатних бактерій і грибів, а також виявлення певних видів мікроорганізмів, наявність яких неприпустима в нестерильних лікарських засобах.

М'які лікарські засоби, призначені для застосування на шкіру з важкими ушкодженнями, дитячі та очні засоби мають бути стерильними або відповідати вимогам етапі ДФУ «Ефективність антимікробних консервантів» і вимогам статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів».

Відхилення в масі мазей, розфасованих у банки чи туби, перевіряють шляхом зважування 10 доз.

Для суспензійних мазей визначається дисперсність частинок за допомогою мікроскопа з окуляр-мікромером. Норми ступеня дисперсності твердих частинок є індивідуальними для кожної мазі і повинні бути зазначені в НД.

Ступінь дисперсності в емульсійних мазях також може бути встановлений за допомогою електронного мікроскопа з окуляр-мікрометром за умови забарвлення дисперсної фази. При цьому визначають діаметри 1000 крапель, а потім розраховують у відсотках вміст крапель різного розміру. Метод легко виконується, проте норми якості для емульсійних мазей поки що в жодній фармакопеї не вказані.

Кількісний вміст ЛР виражають у грамах, міліграмах або одиницях активності (ОА) в 1 г лікарського засобу.

Для консервантів регламентують і контролюють верхню і нижню межі вмісту. Для інших допоміжних речовин, здатних негативно впливати вимірюють верхню межу вмісту. Якщо допоміжна речовина впливає на біодоступність АФІ, регламентують верхню і нижню межі вмісту і проводять кількісне визначення. Випробування МЛЗ проводяться відповідно до вимог чинної НД на окремі найменування мазей. Так, згідно з НД іноді в мазях потрібно визначити рН.

Інколи в мазях необхідно визначити їх структурно–механічні властивості (консистенцію), ступінь вивільнення ЛР з мазей та стабільність їх за різних умов зберігання.

Пакують МЛЗ у пакування з різних матеріалів. Мазі, що містять водну фазу або леткі компоненти, пакують у посудини, що запобігають їх випаровуванню. Для пакування мазей часто використовуються алюмінієві і полімерні туби, а також банки скляні або з полімерних матеріалів місткістю 10, 20, 30, 50 і 100 мл, які закриваються загвинчуваними кришками.

МЛЗ, незалежно від виду пакування, мають зберігатися в захищеному від світла місці при температурі не нижче нуля і не вище 30 °С. Мазі, що містять дубильні речовини, йод, ртуть, не повинні стикатися з металевими предметами.

**Методика визначення герметичності контейнера.** Відбирають 10 туб лікарського засобу і ретельно витирають їх зовнішню поверхню фільтрувальним папером. Туби поміщають у горизонтальному положенні на аркуш фільтрувального паперу і витримують у термостаті при температурі  $60 \pm 3$  °С протягом 8 год. На фільтрувальному папері не повинно бути слідів протікань ні з однієї туби. Якщо такі сліди спостерігаються лише з однієї туби, випробування проводять додатково ще з 20 тубами. Якщо сліди протікань спостерігаються більше ніж з однієї туби, результати випробувань вважають незадовільними. Результати випробувань вважають задовільними, якщо не спостерігаються сліди протікань з перших 10 туб або спостерігаються вони лише для однієї з 30 туб. Іноді в мазях потрібно визначити рН [54].

## РОЗДІЛ V

### РОЗРАХУНОК ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

Фармацевтичний ринок на сьогодні пропонує великий асортимент ЛЗ як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва, але не дивлячись на це, приготування індивідуальних прописів залишається актуальним і досі.

В Україні за останні роки спостерігається скорочення кількості виробничих аптек. За даними Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками на кінець 2022 р. було зареєстровано 223 ліцензіата з правом виготовлення в умовах аптеки та 309 місць провадження цього виду діяльності. Таким чином, частка виробничих аптек в 2019 р. становила 1,41% від загальної їх кількості. У порівнянні з попередніми роками не спостерігається суттєвих змін. Так, у 2021 р. частка аптек із правом виготовлення становила 1,43%, а в 2022 р. – 1,7%. Водночас, виготовлення ЛЗ успішно розвивають приватні аптеки. Їх досвід свідчить про доцільність та перспективність цього виду діяльності.

У більшості зарубіжних країн підтримка розвитку аптечного виготовлення є важливим елементом фармацевтичної опіки. Беззаперечною перевагою збереження цього аспекту фармацевтичної діяльності є гарантія індивідуальної направленості лікування з дотриманням так званої концепції «персональних ліків», яка останнім часом набуває все більшої актуальності. Крім індивідуального підходу, виготовлення ліків в аптеках характеризується низкою переваг, не конкурує з ЛЗ промислового виробництва, а лише розширює можливості лікування, особливо в педіатричній практиці.

Як і будь-яка діяльність в галузі охорони здоров'я, виготовлення ЛЗ в аптеках супроводжується можливістю виникнення низки ризиків. Звичайно, більшою мірою це стосується виготовлення стерильних лікарських форм. Одним із основних шляхів вирішення цієї проблеми та попередження можливого негативного впливу на здоров'я пацієнтів є сучасний підхід до регламентації вимог щодо якості, безпеки та ефективності ЛЗ аптечного виготовлення з врахуванням світових тенденцій [55].

## 5.1 Соціальний ефект виробництва

За статистикою захворювання суглобів займають 4-е місце в світі за частотою виникнення. У 30% населення будь-коли відзначався біль у суглобах. У зв'язку зі збільшенням середньої тривалості життя людей, захворювання суглобів стають ще більш актуальною проблемою, тому що дана патологія частіше спостерігається у пацієнтів старше 40 років. І, якщо у 40-річних ці захворювання виникають в 30% випадків, то після 70 років, це вже 90%.

А травматичних болів в м'язах, вивихів і розтягувань зв'язок, яким «всі віки покірні» не злічити.

При великій різноманітності випадків, що викликають патологію м'язів і суглобів, їх можна умовно розділити на групи:

- запальні і дегенеративні захворювання суглобів і м'язів;
- посттравматичні запалення в м'язах і суглобах;
- біль у м'язах і суглобах після важких фізичних навантажень.

На сьогоднішній день, з урахуванням масштабності поширення суглобово- м'язових захворювань, необхідність в ефективному і безпечному лікуванні зростає в рази. Досить давно на вітчизняному фармацевтичному ринку з'явилися мазі для лікування суглобів, які непогано справляються зі своїм завданням. Також добре зарекомендували себе різні креми і гелі. Всі вони мають знеболювальну та протизапальну дію різного ступеня і різних механізмів дії. Нестероїдні протизапальні препарати дуже популярні і широко використовуються, а їх різноманітність форм для місцевого застосування (мазь від болю в суглобах, а також гель і крем) різних виробників іноді ставлять людей перед непростим вибором. Останнім часом більш широкий діапазон дії препаратів для місцевого застосування обумовлений комбінованою дією багатьох з них.

Позитивні сторони лікування, які включають знеболюючі мазі для суглобів:

- можливість самостійного нанесення в домашніх умовах;
- відносна безпека і простота застосування;

- невелика ймовірність побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту;
- висока концентрація діючих речовин безпосередньо в необхідному місці нанесення;
- комбінація декількох речовин в одному препараті, різних за спрямованістю і принципом дії;
- тривалий за часом вплив.

Больові відчуття в суглобах і м'язах часто не тільки спричиняють серйозний дискомфорт, але й можуть значно знизити працездатність, позбавити пацієнта сну, можливості пересуватися і справлятися навіть із незначними фізичними навантаженнями. Ефективно впоратися з подібними проблемами допоможе грамотно підібрана суглобова мазь або мазь від м'язового болю.

### **Біль у м'язах: види та причини**

Перелік факторів, що провокують болючі відчуття в м'язах (міалгію), безпосередньо пов'язаний з їх характером і особливостями. Розрізняють такі види м'язового болю:

- Гострий – з високою ймовірністю свідчить про пошкодження м'язової тканини, зазвичай про розрив волокон.
- Тягнучий – больові відчуття подібного характеру найчастіше є симптомом розвитку судинних патологій (варикоз, тромбофлебіт, атеросклероз).
- Ниючий – здебільшого пов'язаний з порушенням проникності стінок судин та мікроциркуляції.

М'язовий біль також може виявлятися разом із судомами, больовими відчуттями в кістках та суглобах, підвищенням температури тіла. Подібні ознаки зазвичай спостерігаються у пацієнтів з грипом, ГРВІ, міозитом, фіброміалгією, захворюваннями ендокринної системи, а також при крепатурі.

### **Причини та види болю у суглобах**

Забезпечуючи виконання основних функцій опорно – рухового апарату, суглоби зазнають особливого навантаження, а больові відчуття, що виникають в них, можуть у буквальному сенсі «прикувати» людину до ліжка.

Біль у суглобах (артралгія) класифікується за цілим рядом критеріїв: глибина, локалізація, кількість залучених суглобів, інтенсивність та характер больових відчуттів, їхня добова ритмічність, тривалість, взаємозв'язок з конкретними видами рухової активності. Так, якщо біль виникає в одному із суглобів, йдеться про так звану моноартралгію. Якщо болять одночасно кілька суглобів – про оліо- або поліартралгію.

Якщо ж говорити про характер суглобового болю, то він може бути як гострим, так і тупим. При цьому його інтенсивність може змінюватись від слабкої або помірної до високої. Залежно від періодичності виникнення больовий синдром, що виникає у суглобах, поділяється на постійний та перехідний. Найбільш поширеними причинами артралгії є:

- Загальні інфекційні захворювання – один із найпоширеніших симптомів таких недуг як грип, ГРВІ.
- Інфекційні артрити – виникають внаслідок перенесених урологічних чи кишкових інфекцій у гострій формі, а також при туберкульозі, інфекційному ендокардиті. Також можуть свідчити про наявність в організмі осередків хронічних інфекцій – пієлонефриту, абсцесів, паразитарної інвазії.
- Ревматичні захворювання – для подібних випадків характерний мігруючий больовий синдром високої інтенсивності із залученням великих суглобів. Початкова стадія ревматоїдного артриту та ряд системних ревматичних хвороб характеризуються болем у дрібних суглобах кистей та стоп у поєднанні зі скутістю рухів. При подагричному артриті нерідко спостерігаються напади болю, що повторюються, в ізольованому суглобі, які, досить швидко, досягнувши пікової інтенсивності, зазвичай слабшають на кілька діб.
- Дегенеративні ураження суглобів – у таких випадках пацієнти зазвичай скаржаться на тупі, ниючі болі в кульшовому або колінному суглобах, які наростають при руховій активності та зникають у стані спокою.
- Травми – вивихи та забиття суглобів, пошкодження зв'язок, переломи.

- Онкологія – при таких захворюваннях болі зазвичай супроводжуються деформацією суглобів, спричиненою онкологічними патологіями внутрішніх органів, зокрема, легень.

Крім того, суглобовий біль може бути наслідком отруєння важкими металами, тривалого прийому медичних препаратів.

Сучасні методи терапії болів у м'язах та суглобах передбачають застосування досить широкого спектру лікувальних заходів та лікарських засобів. Особливе місце у цьому списку займають препарати у формі мазей. Їх відрізняють практичність, простота та зручність застосування, безпосередній локальний вплив на вогнище болю.

У будь-якому випадку, потрібно пам'ятати, що в суглобово-м'язовій патології, особливо в запущених випадках, розігрівають мазі для суглобів відіграють допоміжну роль. Наприклад, якщо ви використовуєте мазь при артрозі колінного суглоба, то лікар порекомендує і інші методи нехірургічного лікування. Це може бути:

- лікувальна фізкультура з комплексом спеціальних вправ;
- лімфодренаж з розігріваються масажем для поліпшення кровообігу і зняття болю в суглобі;
- бандаж на колінний суглоб, необхідний для носіння в деяких випадках;
- корекція способу життя: важливо відмовитися від шкідливих звичок, зменшити надмірні навантаження на хворий суглоб. Жінкам відмовитися від високих каблуків;
- здорове харчування з достатнім споживанням рідини протягом дня.

При дотриманні цих рекомендацій зігріваючі мазі для суглобів стануть відмінним доповненням до лікування суглобово-м'язових проблем.

## **5.2 Розрахунок собівартості виробництва**

Для оцінки рентабельності та економічної ефективності одержаного засобу проведено розрахунки собівартості виробництва мазі для суглобів з екстрактом гвоздики. Дані наведено у табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Розрахунок собівартості виробництва мазі для суглобів

Найменування компонентів	Норма витрат на 100 кг продукції, кг	Ціна сировини, грн. / кг (шт, м)	Вартість сировини та основних матеріалів, грн.
Витрати на сировину			
Водно-спиртовий екстракт гвоздики	70,0	388,95	27226,5,00
Полісорбат 80	5,0	527,00	2635,00
Олія гвоздики	4,0	572,00	2288,00
Aristoflex	2,5	4299,00	10747,50
Диметилсульфон (msm)	2,0	519,00	1038,00
Глюкозамін NAG	1,5	9800,00	14700,00
Хондроїтинсульфат натрію	1,0	12600,00	12600,00
Феноксіетанол	0,8	1600,00	1280,00
Етилгексилгліцерин	0,3	1600,00	480,00
Вода	12,9	10,64	137,26
Витрати на допоміжні матеріали			
Туба пластикова	200	1,58	316
Кришка	200	0,58	116
Коробочка картонна	200	3,11	622
Короб гофрокартонний	10	5,22	52,0
Обандажувальна стрічка	20	0,14	28,0
<b>Усього</b>			<b>74265,76</b>

Згідно проведених розрахунків, вартість виробництва 100 кг мазі становить 74265,76 грн., при фасування в туби масою нетто 50 г, де собівартість одиниці товару становитиме 37,13 грн.

### 5.3 Види мазей для суглобів

Широкий асортимент мазей (таблиця 5.2) для суглобів дозволяє знайти як засоби, які відпускаються за рецептом, так і безрецептурні препарати.

Класифікація мазей від запалення суглобів включає наступні напрямки:

- Хондропротектори – мазі, дія яких полягає в стимуляції відновлення хрящової тканини суглобів і поліпшенні їхньої функції. До складу засобів входить глюкозамін і хондроїтин. Найбільша ефективність від застосування хондропротекторів спостерігається на ранніх стадіях ураження. Завдяки їм суглоб захищається від деструктивних процесів – стоншування і руйнування, оскільки діюча речовина служить будівельним матеріалом для синовіальної рідини, яка виконує роль мастила при русі суглобів.

- Знеболювальні мазі нестероїдної дії. Їхній механізм впливу на суглоб є комплексним – речовини мазі блокують активність нервових імпульсів, які викликають больові відчуття. Також вони мають протизапальний, жарознижувальний і протинабряковий ефект.

- Протизапальна мазь для суглобів з зігріваючою дією стимулює розширення судин у місці, де наноситься засіб. За рахунок цього забезпечується приплив крові і знеболювальний ефект в ураженому місці.

- Охолоджувальні мазі застосовуються для легкого анестезуючого ефекту в місці нанесення засобу. На відміну засобів з попередньої категорії, вони пригнічують збудження нервових волокон.

- Комбіновані мазі – препарати, які поєднують у собі різні діючі речовини, за рахунок чого від їхнього застосування спостерігається комплексний ефект. Такі засоби можуть стимулювати регенерацію пошкоджених тканин, поліпшують кровопостачання, зменшують набряклість і знижують больові відчуття. Деякі з ліків даної категорії мають протитромбозні властивості.

Незважаючи на малу кількість протипоказань у багатьох популярних мазей, варто пам'ятати, що їхні діючі речовини потрапляють у кровотік і беруть участь у метаболізмі. Тому їх не можна застосовувати тривалий час, особливо людям з хворобами шлунково-кишкового тракту, порушеннями функцій нирок, печінки.

Для багатьох людей такий варіант вирішення проблеми, як місцевий засіб, є найбільш прийнятним. Ситуація обумовлена тим, що ціна на мазь для

суглобів більш приваблива, ніж вартість обстеження. Однак перед покупкою будь-якого засобу бажано отримати консультацію фахівця, адже місцеві ліки тільки усувають симптоми. Більшість неспецифічних мазей лише побічно впливають на проблему. Тому для оптимального ефекту варто віддати перевагу комплексній терапії захворювання, яку може призначити тільки лікар. Також потрібно враховувати протипоказання, яких досить багато у більшості сильнодіючих препаратів.

Таблиця 5.2 – Асортимент мазей для суглобів інтернет-аптек України

<b>Мазь для суглобів</b>	<b>Ціна</b>
Іхтіолова мазь 10% 30 г туба (Віола)	42,70 грн.
Бом-бенге мазь 25 г	29,50 грн.
Гевкамен мазь 25 г туба	54,10 грн.
Гевкамен мазь туба 30 г	66,70 грн.
Хондрофлекс мазь 50 мг/р 30 г туба	94,10 грн.
Випросал В мазь 30 г	210,22 грн.
Хондра-Сила мазь 5% туба 30 г	112,20 грн.
Меновазан мазь 40 г	138,40 грн.
Живокосту мазь 50 г	141,37 грн.
Живокіст Артолія мазь банку 90 г	233,30 грн.

## РОЗДІЛ VI

### ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Для доступу лікарських засобів на український ринок, виробники та імпортери мають підтвердити відповідність національним стандартам GMP (Good Manufacturing Practice, або Належна виробнича практика).

GMP – це частина системи забезпечення якості, гарантія, що фармацевтична продукція виробляється і контролюється за стандартами якості та згідно з торговельною ліцензією. Ними покривається виробництво ліків у різних формах, починаючи від таблеток, капсул, мазей, закінчуючи супозиторіями, ліками у вигляді емульсій, суспензій, а також операції з контролю якості продукції. Цей сертифікат видається європейськими регуляторними органами на основі детальної перевірки на відповідність всім вимогам фармацевтичного виробництва, встановлених Євросоюзом. Сертифікати GMP, видані країною-членом ЄС, визнаються на території всього Європейського Союзу [61].

#### 6.1 Особливості нормування лікарських засобів

Для хіміко-фармацевтичних підприємств характерні невеликий обсяг випуску кінцевих продуктів, широка номенклатура ЛЗ і проміжних продуктів синтезу, переривчастий та багатостадійний характер технологічних процесів, періодичність річного виробництва, невелика тривалість завершальних стадій отримання ЛЗ.

Промисловому випуску ЛЗ передують різнобічні дослідження біологічної активності і токсичних властивостей в дослідах на тваринах при доклінічному вивченні ЛЗ. Це дозволяє в деяких випадках суттєво скоротити обсяг токсикологічних досліджень по обґрунтуванню гігієнічних нормативів, а також використовувати результати доклінічних експериментів.

При виробництві готових лікарських форм, в тому числі і комбінованих, гігієнічному нормуванню підлягають як субстанції усіх ЛЗ, що входять у комбінацію, так і допоміжні речовини (наповнювачі, емульгатори, підсолоджувачі та ін.).

При вивченні та обґрунтуванні гігієнічних регламентів ЛЗ необхідно враховувати наступне:

- вибірковість фармакологічної дії;
- діапазон фармакологічних ефектів та величин терапевтичних доз: від сотих часток мг (естрогени та деякі гормони, серцеві глікозиди) до десятків грам (діуретини);
- можливість розвитку віддалених ефектів (вплив на синтез ДНК, РНК, генеративну функцію, здатність викликати у людини психічну та фізичну залежність);
- великі розбіжності в обсязі виробництва (від декількох кг до десятків тонн на рік);
- переважний агрегатний стан ЛЗ в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі у вигляді дрібнодисперсних аерозолів.

Принципові підходи до гігієнічного нормування ЛЗ у повітрі робочої зони та в атмосферному повітрі не відрізняються від загальноприйнятої методології встановлення гранично допустимої концентрації (далі – ГДК) шкідливих речовин. Разом з тим вони мають свої особливості, обумовлені не тільки специфічними властивостями даної групи речовин, але й умовами промислового виробництва (невеликий об'єм виробничої продукції, її висока вартість, періодичність виробництва і т. і.).

ГДК ЛЗ для повітря робочої зони встановлюється для тих речовин, річний об'єм виробництва яких складає не менше 50 кг на рік, а в виробничому процесі бере участь не менш ніж 10 чоловік. В інших випадках встановлюється орієнтовний безпечний рівень впливу ЛЗ в повітрі робочої зони.

## **6.2 Обґрунтування величини ГДК**

При встановленні ГДК ЛЗ в повітрі робочої зони необхідно виходити з порогу лімітуючого показника шкідливої дії в субхронічному експерименті. При переході від порогової концентрації до ГДК в повітрі робочої зони необхідно вибрати коефіцієнт запасу. Коефіцієнт запасу повинен збільшуватись: при збільшенні абсолютної токсичності, при збільшенні

кумулятивних властивостей (коефіцієнта кумуляції), при вираженій подразнюючій дії на слизові оболонки чи шкіру при значних розбіжностях видової чутливості досліджуваних тварин. Коефіцієнт запасу не повинен бути менше 3 і не повинен перевищувати 20.

При встановленні ГДК в атмосферному повітрі також враховується порог лімітуючого показника шкідливої дії в субхронічному експерименті, але виходячи з інших доз (концентрацій) відповідно до умов обґрунтування ГДК в атмосферному повітрі.

Коефіцієнт запасу при розрахунку ГДК в атмосферному повітрі приймається рівним 100.

### **6.3 Розрахункові та експрес-експериментальні методи встановлення орієнтовно безпечних рівнів впливу лікарських засобів у повітрі робочої зони**

Приведені нижче підходи по визначенню токсикометричних параметрів та розрахунків на їх основі тимчасових гігієнічних нормативів – ОБРВ у повітрі робочої зони стосуються серцево-судинних, гормональних препаратів, препаратів діючих на нервову систему, а також інших ЛЗ, за виключенням препаратів, яким присутня алергенна дія та антимікробні властивості.

В основу розрахункових формул по визначенню параметрів середньосмертельних доз ЛЗ покладені зв'язки між цими показниками, встановленими на піддослідних тваринах при різних шляхах надходження в організм: при внутрішньоочеревинному (в/ч), шлунковому (в/ш), підшкірному (п/ш), внутрішньовенному (в/в). При цьому розрахунок LD<sub>50</sub> в гострому експерименті при переході від одного шляху введення до іншого здійснюється згідно з формулами 6.1 – 6.4.

$$\lg LD_{50 \text{ в/ш}} = 0,87 \lg LD_{50 \text{ в/ч}} + 0,78 \quad (6.1)$$

$$\lg LD_{50 \text{ в/ш}} - 0,77 \lg LD_{50 \text{ п/ш}} + 0,77 \quad (6.2)$$

$$\lg LD_{50 \text{ в/ш}} = 0,66 \lg LD_{50 \text{ в/в}} + 1,41 \quad (6.3)$$

$$\lg LD_{50 \text{ в/ч}} = 0,89 \lg LD_{50 \text{ в/ш}} - 0,13 \quad (6.4)$$

Необхідно відмітити, що кількісне значення діапазону різниці між середньо смертельними дозами ЛЗ при різних шляхах введення у ряді випадків дозволяє орієнтовно оцінювати особливості кінетики та токсикодинаміки досліджуваної речовини. Так при відносно великій різниці у значеннях середньо смертельних доз при внутрішньошлунковому та внутрішньовенному введенні (більш як в 3 рази) можна передбачити, що речовина руйнується (або погано всмоктується) в шлунково-кишковому тракті.

При визначенні інгаляційної токсичності ЛЗ можуть бути використані рівняння, засновані на виявлених зв'язках між середньо смертельними концентраціями ( $CL_{50}$  мг/л) та порогами гострої дії при внутрішньочеревному та внутрішньошлунковому (мг/кг) надходженні:

$$\lg CL_{50} = 1,04 \lg LD_{50} \text{ в/ш} - 2,71 \quad (6.5)$$

$$\lg CL_{50} = 0,91 \lg LD_{50} \text{ в/ч} - 1,97 \quad (6.6)$$

Визначення порогів гострої інгаляційної та хронічної дії ЛЗ від мінімальних значень добових терапевтичних доз (МДТД, в/ч) та максимальних значень найбільших добових терапевтичних доз (НДТД) може бути здійснено з допомогою формул 6.8 – 6.11:

$$\lg \text{Lim ac} = 0,65 - \lg \text{МДТД} + 1,75 \quad (6.7)$$

$$\lg \text{Lim ch} = 0,61 \lg \text{Lim ac} + 0,36 \lg \text{МДТД} - 0,27 \quad (6.8)$$

$$\lg \text{Lim ch} = 0,82 \lg \text{ac Lim} + 0,36 \lg \text{НДТД} - 0,78 \quad (6.9)$$

$$\lg \text{Lim ch} = 0,71 \lg \text{МДТД} + 0,82 \quad (6.10)$$

$$\lg \text{Lim ch} = 0,74 \lg \text{ac Lim} - 0,83 \lg \text{Lim sp} - 0,46 \quad (6.11)$$

Розрахунок значень тимчасових гігієнічних нормативів (ОБРВ мг/куб. м) в повітрі робочої зони (далі – п.р.з.) по параметрам токсикометрії та терапевтичним дозам здійснюється за формулами 6.12 – 6.15:

$$\lg \text{ОБРВ п.р.з.} = 0,77 \lg \text{МДТД} + 0,34 \quad (6.12)$$

$$\lg \text{ОБРВ п.р.з.} = 0,8 \lg \text{НДТД} - 0,068 \quad (6.13)$$

$$\lg \text{ОБРВ п.р.з.} = 0,45 \lg \text{Lim ac} + 0,5 \lg \text{МДТД} - 0,43 \quad (6.14)$$

$$\lg \text{ОБРВ п.р.з.} = 0,49 \lg \text{МДТД} + 0,42 \lg \text{Lim ac} + 0,11 \quad (6.15)$$

Для порошкоподібних ЛЗ найбільш надійні та вірогідні рівні прогнозованих величин ОБРВ в п.р.з. дає формула 6.16, що враховує параметри токсикометрії:

$$\lg \text{ОБРВ п.р.з.} = 0,78 \lg \text{Lim к} + 0,87 \lg \text{Kp} - \lg \text{Lim} \quad (6.16)$$

Розрахунок ОБРВ п.р.з. ЛЗ при наявності обгрунтованої ГДК в атмосферному повітрі (а.п.) населених місць проводиться за формулою:

$$\lg \text{ОБРВ п.р.з.} = 0,3 \lg \text{ГДК а.п.} + 0,67 \lg \text{Lim ас} - 0,67 \quad (6.17)$$

Розрахунок ОБРВ п.р.з. ЛЗ за максимально недіючою дозою, визначеною для води водоймищ (МНД, мг/кг), проводиться за формулою:

$$\lg \text{ОБРВ п.р.з.} = 0,68 \lg \text{Lim ас} + 0,32 \text{МНД} - 0,61 \quad (6.18)$$

При використанні формули 6.18 слід враховувати, що ГДК речовини у воді водоймищ за токсикологічної ознакою шкідливості пов'язана з МНД наступним співвідношенням:  $\text{ГДК (мг/л)} = 20 \text{МНД (мг/кг)}$ .

Орієнтовний розрахунок вірогідного значення ОБРВ п.р.з. ЛЗ може бути проведений також з використанням модифікації формули Габера:

$$\text{ОБРВ (мг/куб. м)} = \text{МДТД або НДТД (мг)} \cdot \text{K} / \text{V} \cdot \text{t} \cdot \text{K} \quad (6.19)$$

де V – об'єм легеневої вентиляції людини (куб. м/год.).

t – час роботи на підприємстві за добу (в год.). При здійсненні розрахунків похідну величину V · t слід приймати рівною 10 куб. м.

K – коефіцієнт, що враховує ступінь затримки аерозолу в 1 організмі (для порошкових форм ЛЗ K дорівнює 1,0);

Середнє значення K для раніш нормованих ЛЗ при розрахунках за МДТД становить 30; при розрахунках за НДТД – 100. Слід зазначити, що величини K для окремих фармакологічних груп які мають специфічну вибірккову дію (гормони, цитостатики, сульфаніламідни та інші) можуть бути вище приведених значень [62].

## РОЗДІЛ VII ОХОРОНА ПРАЦІ

Фармацевтична промисловість – одна з провідних галузей народного господарства України. До неї входить комплекс виробництв, які поряд з хімічними методами обробки вихідних матеріалів широко застосовують біологічний синтез лікарських речовин. Через це у фармацевтичній промисловості виділяють декілька груп підприємств:

- з виготовлення синтетичних субстанцій для подальшого отримання лікарських засобів;
- мікробіологічні виробництва;
- з виробництва готових лікарських форм.

Фармацевтичне виробництво має певні особливості, що визначають специфіку його розвитку:

- по – перше, високі вимоги до якості продукції, гарантією якої є дотримання під час виробництва обов'язкових принципів, норм і правил Належної виробничої практики Good manufacturing practice (GMP);
- по – друге, швидке оновлення номенклатури лікарських засобів і порівняно невеликі обсяги їх випуску;
- по – третє, великі різноманітність і витрати вихідної сировини та матеріалів, зумовлені складністю синтезу лікарських субстанцій і біологічно активних речовин.

Охорону праці під час виробництва лікарських засобів з урахуванням зазначених особливостей забезпечують завдяки певним вимогам до:

- 1) документації;
- 2) виробництва;
- 3) обладнання;
- 4) персоналу.

### 7.1 Виробнича документація з охорони праці

Під час будівництва фармацевтичних підприємств, їх реконструкції, технічного переоснащення та впровадження нових технологій з виробництва лікарських засобів має бути проведено попередню експертизу документації

щодо відповідності її нормативам з охорони праці, відповідно до постанови Кабінету Міністрів України № 431 від 23.06.94 р.

Фармацевтичне підприємство має отримати дозвіл на виробництво лікарських засобів. Державним фармацевтичним підприємствам такий дозвіл надають на підставі акта приймальної комісії встановленої форми. Підприємства інших форм власності для отримання дозволу на виробництво лікарських засобів мають мати такі документи:

- про державну реєстрацію підприємства;
- про наявність ліцензії на виробництво й оптову реалізацію лікарських засобів;
- про підсумки експертизи підприємства органами державного нагляду за охороною праці;
- про відповідність професійної кваліфікації посадових осіб і рівня знань з охорони праці;
- дозвіл на утилізацію відходів виробництва.

Виготовлення продукції можливе лише за наявності затвердженого регламенту.

Регламент — нормативний документ, який встановлює вимоги до технологічних процесів, обладнання та приміщень, пов'язаних з якісним виготовленням продукції, за дотримання умов охорони праці та довкілля.

Відповідно до Закону України «Про наукову і науково-технічну експертизу» та наказу МОЗ України «Про затвердження порядку організації та проведення експертизи і погодження нормативно-технічної документації з виробництва лікарських засобів» № 301 від 15.06.2004 р. проводять попередню експертизу регламентів з питань охорони праці.

На фармацевтичних підприємствах для вибухопожежонебезпечних об'єктів має бути розроблено ПЛАС.

Для кожного виробничого об'єкта потрібно розробити інструкції з охорони праці, виробничої санітарії та пожежної безпеки, які відображають:

1. Правила безпечної експлуатації обладнання й установок.

2. Найнебезпечніші ланки технологічного процесу, на яких можуть виникнути вибух, пожежа, гострі отруєння або професійні захворювання, та основні заходи запобігання аварійним ситуаціям, а в разі виникнення аварійного стану — правила поведінки працівників в аварійних умовах.

3. Правила та прийоми безпечної роботи в разі підготовки обладнання до завантаження, під час технологічного процесу, планових і позапланових зупинок обладнання на ремонт, підготовки обладнання до, а також введення в експлуатацію після ремонту.

4. Порядок дій у разі виникнення аварійних ситуацій і правил використання та надання долікарської допомоги потерпілим.

Інструкції зазвичай складають для всього цеху, відділення, у яких розміщено декілька стадій виробництва, або окремих виробництв. Інструкції з охорони праці, виробничої санітарії та пожежної безпеки для вибухонебезпечних виробництв потрібно переглядати та повторно затверджувати один раз на три роки, для всіх інших – один раз на п'ять років [59].

## **7.2 Заходи, які забезпечують безпечні умови праці на виробництві**

Основними завданнями у сфері безпеки та гігієни праці є:

- 1) створення безпечних умов праці, збереження життя, здоров'я і працездатності людини;
- 2) формування у працівників підприємства сталого мотиваційного механізму безпечної поведінки на виробництві;
- 3) розвиток навичок передбачувати та попереджувати виникнення інцидентів на виробництві.

Для виконання цих завдань на фармацевтичному підприємстві впроваджують сертифіковану Систему управління безпекою та гігієною праці, яка відповідає вимогам ДСТУ OHSAS18001:2010.

Впроваджують низку організаційно-технічних заходів щодо поліпшення умов праці та побуту працівників підприємства, підвищення рівня безпеки праці, пожежної безпеки, виробничої санітарії.

1. Усіх працівників підприємства забезпечують спецодягом, спецвзуттям та іншими засобами індивідуального захисту.

2. Організують періодичні навчання з охорони праці за різними напрямками для керівників і спеціалістів, а також здійснено спеціальне навчання робітників, які виконують роботи підвищеної небезпеки. Випадків допуску персоналу до керування або виконання робіт підвищеної небезпеки без проведення навчання, інструктажів та перевірки знань з питань охорони праці не зафіксовано.

3. Працівників підприємства забезпечують санітарно–побутовими умовами, які відповідають встановленим нормам.

4. Виконують низку організаційно–технічних заходів щодо поліпшення умов праці та побуту працівників підприємства, підвищення рівня безпеки праці, виробничої санітарії.

З метою створення безпечних умов праці на робочих місцях періодично проводиться:

- атестація робочих місць за умовами праці, здійснюється аналіз та плануються роботи з приведення робочих місць у відповідність до встановлених норм;

- скорочення відсотка ручної праці шляхом механізації вантажно–розвантажувальних робіт, транспортування допоміжних матеріалів, задіяних під час виробництва;

- зниження рівня шуму на виробництвах;

- контроль за станом виробничого середовища на виробництві (вміст шкідливих речовин у повітрі робочої зони, шум, мікроклімат, освітлення тощо).

На підприємстві впроваджують треступеневий контроль з охорони праці:

1. Контроль на рівні бригадира, майстра та начальника зміни. Перед початком зміни вони мають впевнитися в тому, чи відповідають умови праці встановленим нормам: безпечний стан обладнання, працездатність систем вентиляції, належний стан виробничих приміщень.

2. Контроль щотижня здійснюється на рівні керівництва цеху.

3. Контроль відбувається на рівні керівництва підприємства. Під керівництвом виконавчого директора сформована комісія, до якої входять спеціалісти відділу з охорони праці, фахівці технічних служб, таких як відділу капітального будівництва, відділу головного механіка та відділу головного енергетика. Така комісія щомісяця здійснює комплексні перевірки стану охорони праці, виробничої санітарії та пожежної безпеки в основних, допоміжних цехах, лабораторіях на підприємстві згідно із затвердженим графіком.

## ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано літературні джерела щодо лікарських засобів терапії болів у м'язах та суглобах препаратами у формі мазей. Показано, що на українському ринку переважають МЛЗ іноземного виробництва (55,89 %). Вітчизняні МЛФ випускають близько 18 фірм-виробників різної форми власності. 50,6 % асортименту МЛЗ застосовується в дерматовенерології, що підтверджує актуальність питання розширення асортименту вітчизняних МЛФ для застосування у різних галузях медицини.

2. Розроблено рецептуру протизапальної мазі емульсійного типу із вмістом водно-спиртового та олійного екстрактів гвоздики. Вона відрізняється своєю практичністю, простотою та зручністю застосування, безпосередньому локальному впливу на вогнище болю. В якості активних компонентів мазь містить також хондроїтин, глюкозамін та MSM (метилсульфонілметан) в їх терапевтичних дозах.

3. Згідно розробленої рецептурию виконано розрахунок матеріального балансу виробництва мазі з продуктивністю виробництва 100 кг/цикл за методом двоетапного емульгування. Виробничі втрати не перевищують 2%.

4. Розроблено, описано та обґрунтовано принципову та апаратурно-технологічну схеми виробництва мазі емульсійного типу, технологію удосконалено шляхом введення етапу ультразвукового диспергування. Підібрано комплект з мірників-дозаторів, змішувачів, насосів та фасувального автомату.

5. Виконано креслення апаратурно-технологічної лінії виробництва та принципово-технологічної схеми, що відтворює стадії даного виробництва. Розроблено план цеху з компануванням виробничого обладнання згідно вимог GMP.

6. Розраховано собівартість виробництва продукції за розробленою рецептурою, що становить 37,13 грн. за туби масою нетто 50 г. З врахуванням витрат на рекламу, логістику та збут, ринкова вартість продукту може становити 75,00 грн. Найближчим аналогом розробленої мазі є Хондроїтин з

глюкозаміном крем-бальзам по 75 мл у тубах виробництва ТОВ «Еліксир», Україна, ціна 138 грн.

7. Проаналізовано екологічні аспекти виробництва, та види звітності фармацевтичних підприємств. Описано виробничу документацію з охорони праці та заходи, які забезпечують безпечні умови праці на виробництві.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Коритнюк Р.С., Загорій Г.В., Тарасенко В.О. Технологія та фізико–хімічна характеристика гелів. *Фармацевтичний журнал*. 2012;3:38–42.
2. Глущенко ОМ, Полова ЖМ. Аналіз м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран. *Фармацевтичний часопис*. 2019;4:51–56.
3. Вонс Б.В., Чубка М.Б., Грошовий Т.А. Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для місцевого лікування опіків на національному та закордонних ринках. *Фармацевтичний журнал*. 2019;(4):411.
4. Patel P., Tyagi S., Patel C.J., Patel J, Chaudhari B., Kumar U. Recent advances in novel semisolid dosage forms: An overview. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*. 2013; 2(1): 9–14.
5. Савченко Л.П., Георгіянец В.А., Умінська К.А., Донченко Н.В. Обґрунтування підходів до стандартизації мазей аптечного виготовлення. *Український медичний альманах*. 2013;16(1): 98–99.
6. Maqbool M.A., Mishra M.K., Pathak S., Kesharwani A., Kesharwani A. Semi solid dosage forms manufacturing: tools, critical process parameters, strategies, optimization and recent advances. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 2017;7:882–893.
7. Резніченко Н.Ю., Турсунов Р.А., Резніченко Г.І. Хронічні алергічні захворювання шкіри – проблема сучасної дерматології. *Газета «Новини медицини та фармації»*. 2019; 3(685):18–28.
8. Охотнікова О.М., Яковлева Н.Ю. Атопічний дерматит у дітей: епідеміологія, етіологія, патогенез, клініка і діагностика. *Журнал «Ліки України»*. 2018; 217(1):39–44.
9. Дуллах Арам. Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2016. [цитовано 2023 Трав. 12]. URL: <https://nmapo.edu.ua/zagruzka/DrAr/ArDulah.pdf>
10. Савчак В.І., Ковальчук М.Т. Хвороби шкіри в практиці сімейного лікаря: посібник. Тернопіль: Укрмедкнига; 2005. 398 с.

11. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2–е вид. Т. 1. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. 1128 с.
12. Блажко І.В., Грошовий Т.А., Павлюк Б.В., Чубка М.Б. Дослідження асортименту гелів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. В: Буковинський міжнар. мед.–фарм. конгрес студ. і молод. уч.: зб. матеріалів; 2021 Квіт. 6–9; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021 [цитовано 2023 Трав. 12]; с. 265 URL: [https://bim.co.ua/?page\\_id=786](https://bim.co.ua/?page_id=786)
13. Rathod H., Mehta D. A. Review on Pharmaceutical Gel. *Acta Scientifica International Journal of Pharmaceutical Science*. 2015;1:33–47.
14. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. Вид. 3. Вінниця: Нова Книга; 2019. 536 с.
15. Мазулін О.В., Андрєєва Г.Т., Фуклева Л.А, Малюгіна О.О. Фармацевтична технологія: навч. Посіб. Для пр. зн.пр.за спец. «Загальна фармація». Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. 81 с.
16. Половко Н.П., Вишнева Л.И., Богуцкая Е.Е., Марченко М.В. Технология гомогенных жидких лекарственных средств в условиях аптек. Харьков: Оригинал; 2018. 144 с.
17. Ярних Т.Г. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. Харків: НФаУ; 2015. 379 с.
18. Rowe R.S., Sheskey P.J., Quinn M.E. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009. 521 p.
19. Логвицька Е.О. Принципи підбору мазевих основ для приготування мазей [курсова робота]. Київ: НМУ ім. акад. О.О. Богомольця; 2006. 31 с.
20. Шматенко В.В. Обґрунтування складу основи з метою створення м'якого лікарського засобу для лікування раневого процесу. *Вісник фармація*; 2(78): 20–24.
21. Блажко І.В., Ширко А.Ю., Павлюк Б.В., Чубка М.Б. Асортимент м'яких лікарських засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. В: Матеріали XXIV Міжнар. мед. конгрес студ. та молод. вч. [Інтернет]; 2020

Квіт. 13–15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020 [цитовано 2023 Трав. 12]; с.141. Доступно: <https://rmv.tdmu.edu.ua/kongres-2021/materialy>

22. Joshi V., Yashaswini G., Acharya A., Bheemachari Annegowda H.V., Niraula B. Formulation and evaluation of semisolid dosage forms of an anti-inflammatory drug. *3 Biotech*. 2019;9: 248.

23. Коритнюк Р.С., Загорій Г.В., Тарасенко В.О. Технологія та фізико-хімічна характеристика гелів. *Фармацевтичний журнал*. 2012;3:3842.

24. Савченко Л.П., Георгіянц В.А., Умінська К.А., Донченко Н.В. Обґрунтування підходів до стандартизації мазей аптечного виготовлення. *Український медичний альманах*. 2013;16(1): 98–99.

25. Умінська К.А. Розробка методик для контролю якості та визначення стабільності комбінованих екстемпоральних мазей з компонентами рослинного походження. [дисертація]. Харків: НФаУ. 2018. 193с.

26. Перцев І.М., Рубан О.А. Допоміжні речовини у виробництві ліків. 19 Січ. 2015. [цитовано 2023 Трав. 12]. URL: <https://www.apteka.ua/article/320536>

27. Гурєєва С.М., Лукашів О.І., Грошовий Т.А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2012; 4:148–183.

28. Shostak T.A., Bilous S.B., Gudz' N.I., Kalynyuk T.G. Features of the excipients selection for semi-solid dosage forms. *Pharmaceutical review*. 2015;1:19–21.

29. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу. 2007 [цитовано 2023 Трав. 12]. Наказ № 339. 2007 червень 19. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=7108>.

30. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. 3-тє вид. Вінниця: Нова Книга; 2019. 536 с.

31. Bhasha S.A., Khalid S.A., Duraivel S., Bhowmik D., Kumar K.S. Recent trends in usage of polymers in the formulation of dermatological gels. *Indian J. Res Pharm Biotech*. 2013;1(2):161–8.

32. Перцев І.М., Дмитрієвський Д.І., Рибачук В.Д. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. Харків : Золоті сторінки; 2010. 600 с.

33. Самойлова ГП, Малюгіна ОО, Мазуріна ОВ, Дуюн ІФ. Фармацевтична технологія: навчальний посібник до самостійної роботи провізорівінтернів зі спеціальності «Загальна фармація». Запоріжжя: ЗДМУ; 2017. 97с.

34. The British Pharmacopeia 13th ed. London: The Stationery Office.2016;1276 p.

35. United State Pharmacopeia 36: The National Formulary 31. Rockville: The United State Pharmacopeia.2013;1317 p.

36. The Japanese Pharmacopeia 17th ed. Tokio. 2016; 2618 p.

37. Савченко Л.П., Вракін В.О., Кухтенко Г.П., Георгіянц В.А. Дослідження реологічних властивостей мазі з гідрокортизону бутиратом. Фармацевтичний журнал. 2014;1:44–48.

38. Мороз С.Г., Сагайдак–Нікітюк Р.В. Дослідження сучасних тенденцій розвитку фармацевтичної галузі України. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2016;2(4):32–38.

39. Литвиненко Л.Л., Собкова А.О., Перспективи розвитку фармацевтичного ринку України і умовах поглиблення процесів євроінтеграції. Проблеми підвищення ефективності інфраструктури. 2015;40:51–56.

40. Доровський О.В. Світовий фармацевтичний ринок: структура, тенденції розвитку, точки зростання. Науковий вісник Херсонського державного університету. 2014;9(3):34–38.

41. Назаров Д.С. Тенденції розвитку внутрішнього ринку фармацевтичної продукції України та перспективи створення вітчизняних високотехнологічних фармацевтичних виробництв. Актуальні проблеми міжнародних відносин. 2014; 119(1):170–179.

42. Бріль У.В. Стан та перспективи розвитку екстемпоральної рецептури в Україні [дипломна робота]. Тернопіль: ТДМУ;2010.76 с.

43. Дмитрик К. Виробництво в умовах аптеки сьогодення, проблеми та перспективи розвитку. Щотижневик Аптека. 2010;50(771). [цитовано 2023 Трав. 12]. Доступно:<https://www.apteka.ua/article/66452>

44. Заліська О., Парновський Б., Бик Н., Худз'як І. Екстемпоральне виготовлення ліків: традиції і проблемні аспекти. Щотижневик Аптека. 2014;22(943). [цитовано 2023 Трав. 12]. Доступно: <http://www.apteka.ua/article/293675>

45. Самборський О.С., Євтушенко О.М., Слободянюк М.М. Організація фармацевтичної допомоги в Україні: реалії аптечного виготовлення лікарських засобів. Фармацевтичний часопис. 2017;4:87–98.

46. Самборський О.С. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном. Фармацевтичний часопис. 2018;1:102–112.

47. Дмитрик К. Інфраструктура роздрібного сегмента фармринку: підсумки 2019 р. та ключові тенденції. Щотижневик Аптека. 2020;3(1224).[цитовано 2023 Трав. 12]. Доступно: <https://www.apteka.ua/article/531126>

48. Малишко Ю.Д., Скрипник Н.Є. Проблеми та перспективи розвитку аптечного бізнесу України. В: Формування ефектичної моделі підприємства в умовах ринкової економіки: матеріали IV Міжнар. наук.практ. конф.; 2016 Лист. 24–25; Житомир. Житомир: ЖДТУ; 2016 [цитовано 2023 Трав. 12]; с.115–117. Доступно: <https://conf.ztu.edu.ua/wpcontent/uploads/2017/01/tezy-24112016format-a4-ostannya.pdf>

49. Данькевич О.С., Орловецька Н.Ф. М'які лікарські засоби в сучасній рецептурі аптек. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2017;12(2):75–81.

50. Температурний режим виробництва. [цитовано 2023 Трав. 12] Доступно:

[https://tdmuv.com/kafedra/internal/upr\\_ekon/lectures\\_stud/uk/pharm/prov\\_pharm/ptn.htm](https://tdmuv.com/kafedra/internal/upr_ekon/lectures_stud/uk/pharm/prov_pharm/ptn.htm)

51. Ваговий дозатор води (рідких домішок) SERV\_WV [цитовано 2023 Трав. 12] Доступно: [http://servotehnika.in.ua/dozator\\_serv\\_wv.html](http://servotehnika.in.ua/dozator_serv_wv.html)

51. Бак–змішувач для рідких компонентів. [цитовано 2023 Трав. 12]  
Доступно:  
<https://www.ria.com/uk/smesytel-5000-1-promyshlennaya-meshalka-s-nasosom-dozatorom-56581739.html>

53. Реактор–змішувач для рідких компонентів. [цитовано 2023 Трав. 12]  
Доступно:<https://globecore.ua/promisloviy-zmishuvach-dlya-virobnitstva-antiseptikiv.html>

54. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармаи. ф–тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. Х.: НФаУ : Ориінал, 2016. 632 с.

55. Савченко Л.П., Георгіянц В.А. Сучасні тенденції аптечного виготовлення лікарських засобів та його законодавче регулювання в зарубіжних країнах. Фармацевтичний журнал. 2020. № 4. С. 6–17.

56. Охорона праці під час виробництва лікарських засобів. [цитовано 2023 Трав. 12] Доступно: [https://tdmuv.com/kafedra/internal/upr\\_ekon/lectures\\_stud/uk/pharm/tpkz/ptn.htm](https://tdmuv.com/kafedra/internal/upr_ekon/lectures_stud/uk/pharm/tpkz/ptn.htm)

57. Методичні вказівки до практичної роботи «Розрахунок площ адміністративних та побутових приміщень» з дисципліни «Охорона праці в галузі» для студентів всіх форм навчання / Укл. С.М. Журавель, Ю.В. Якімцов – Запоріжжя: ЗНТУ, 2014. 23 с.

58. Технологічне проектування виробничих площ [Електронний ресурс]. Електронний опорний конспект лекцій з кредит. модулю для студ. 131 «Прикладна механіка» спеціалізації «Технології та інжиніринг у зварюванні» освітньо–кваліфікаційного рівня бакалавр / Уклад.: В.О. Гаєвський. К.: 2017. 48 с.

59. Карташов Є. Г. Розвиток міжнародних стандартів в системі природокористування та охорони навколишнього середовища [цитовано 2023 Трав. 12] Доступно: <http://www.dy.nauka.com.ua/?op=1&z=1074>.

60. Михайлова М.Д. Переваги та недоліки впровадження системи екологічного менеджменту та сертифікації на промислових підприємствах [цитовано 2023 Трав. 12] Доступно: [http://www.agrosvit.info/pdf/7\\_2016/11.pdf](http://www.agrosvit.info/pdf/7_2016/11.pdf)

61. Адаптація фармацевтичної системи якості для створення системи управління якістю відповідно до вимог ISO 13485 на базі ТОВ “ПК–ФАРМ” [цитовано 2023 Трав. 12] Доступно: <https://core.ac.uk/download/323512212.pdf>

62. Про затвердження методичних вказівок «Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і в атмосферному повітрі населених місць» [цитовано 2023 Січ. 12] Доступно: <https://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=4410>.