

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНСКОЙ ССР
ХАРЬКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ВЕЛИКИЙ Лев Семенович

УДК 615.451.35.004.3:541.64:
615.03:621.798.986:
614.485:615.849.2

СОЗДАНИЕ АЭРОЗОЛЬНЫХ УПАКОВОК
ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

15.00.01 - технология лекарств и организация
фармацевтического дела

Диссертация

в форме научного доклада на соискание ученой
степени доктора фармацевтических наук

Харьков - 1991

Работа выполнена в лаборатории медицинских аэрозолей Всесоюзного научно-исследовательского института химии и технологии лекарственных средств и на кафедрах заводской технологии лекарств и фармацевтического и медицинского товароведения Харьковского государственного фармацевтического института

Официальные оппоненты:

доктор фармацевтических наук, профессор

Борзунов Е.Е.

доктор фармацевтических наук, профессор

Пяминов А.Ф.

доктор химических наук

Гризодуб А.И.

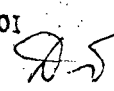
Ведущая организация – Пятигорский фармацевтический институт

Защита состоится "26" декабря 1991 г. в 10 часов на заседании специализированного совета Д.088.09.01 при Харьковском государственном фармацевтическом институте по адресу: 310002, Харьков, ул. Пушкинская, 53

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Харьковского государственного фармацевтического института (310002, Харьков, ул. Пушкинская, 53)

Доклад разослан "26" ноября 1991 г.

Ученый секретарь
специализированного совета Д.088.09.01
доктор фармацевтических наук,
профессор

 Д.И.Дмитриевский

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В современных условиях одной из первоочередных задач медицинской промышленности является развитие готовых лекарственных форм - мазей, ампул, таблеток и т.д. Применение в медицинской практике лекарственных средств в той или иной лекарственной форме определяется прежде всего ее терапевтической эффективностью, удобством использования и экономичностью применения.

Сравнительно новой и перспективной формой являются лекарственные средства в аэрозольных упаковках - так называемые "фармацевтические аэрозоли". Фармацевтический аэрозоль - это готовая лекарственная форма, состоящая из баллона, клапано-распылительной системы и содержимого различной консистенции, способного с помощью пропеллента выводиться из баллона (Г.С.Бадур, Я.И.Хаджай, 1971).

Лекарственные средства в аэрозольных упаковках имеют значительные преимущества перед другими формами: удобство применения; защита содержимого от внешних загрязнений и разрушающего действия света, влаги, воздуха; увеличение скорости проникновения действующих веществ, обеспечивающих быстрый терапевтический эффект; возможность точного дозирования, сохранения стерильности до полного использования и др. Эффективность, гигиеничность, простота, экономичность, транспортабельность и др. принесли этой форме всемирное признание. Аэрозоли с успехом используются при лечении бронхиальной астмы, острых респираторных заболеваний, заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также в дерматологии, стоматологии, хирургии, гинекологии, проктологии и др.

Качество аэрозольных упаковок зависит не только от разработанного состава препарата, но и от правильного выбора аэрозольных баллонов, клапано-распылительных систем, материалов для их изготовления, технологии наполнения, условий испытаний. Проблема упаковки фармацевтических аэрозолей по своей сложности занимает особое место, так как связана с созданием специальной тары (выдерживающей длительно высокое внутреннее давление пропеллента), клапанного устройства непрерывного или дозирующего действия для выдачи лекарственных средств определенного агрегатного состояния (аэрозоли, пены, порошки и др.), а также распылителей и насадок для различных путей введения лекарств. Не менее важен при этом

выбор пригодных для них материалов.

В связи с изложенным, проблема создания аэрозольных упаковок, обеспечивающих разработку высокоэффективных лекарственных препаратов, является весьма актуальной.

Цель задачи и исследования. Целью настоящих исследований явилось создание безопасных и совершенных аэрозольных упаковок, разработка методов их испытаний, а также организация промышленного производства и внедрения в медицинскую практику результатов исследований.

Выполнение поставленной цели потребовало решения следующих задач:

- разработать конструкции и выбрать материалы для изготовления аэрозольных баллонов;

- теоретически обосновать и экспериментально подтвердить способы защиты стеклянных баллонов защитными полимерными пленками;

- Разработать рецептуры и технологию нанесения полимерных покрытий на стеклянные баллоны; исследовать механизмы, способствующие пленкообразованию, структурированию, стабилизации и др.; изучить физико-химические и физико-механические свойства покрытий и влияние различных факторов на них;

- провести теоретические и экспериментальные исследования по коррозионной устойчивости алюминия в средах, содержащих лекарственные средства;

- разработать конструкции алюминиевых баллонов; исследовать и рекомендовать лаки и эмали для антикоррозионной защиты алюминиевых баллонов и выдать научно-обоснованные рекомендации по их применению для фармацевтических аэрозолей;

- обосновать, разработать и экспериментально исследовать различные конструкции клапанный-распылительных систем непрерывного и дозирующего действия для различных препаратов и путей их введения; провести углубленные физико-химические и физико-механические исследования полимерных и др. материалов для их изготовления; исследовать взаимодействие модельных сред и препаратов с этими материалами;

- провести экспериментальные исследования и выдать рекомендации по производству и наполнению аэрозольных упаковок; предложить методы контроля технологических параметров и определить пути повышения качества и надежности аэрозольных упаковок с лекарственными средствами;

- исследовать возможность применения радиационного способа стерилизации аэрозольных упаковок;

разработать нормативно-техническую документацию и внедрить результаты исследований в промышленное производство.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

Впервые в мировой практике разработана технология нанесения защитных полимерных покрытий на стеклянные баллоны из порошкообразного полиэтилена высокого давления. Разработаны и исследованы рецептуры окрашенных композиций. Предложен способ регулирования структуры полимера с целью снятия внутренних напряжений и повышения физико-механических свойств покрытий.

Разработаны рецептуры пластизолов на основе поливинилхлорида для покрытия стеклянных аэрозольных баллонов. Разработана модифицирующая добавка - эпоксиэфир на основе жирных кислот таллового масла и эпоксидной диановой смолы ЭД-20, обеспечивающая стабильность вязкости пластизолов и повышающая коэффициент скольжения покрытий; исследованы реологические свойства пластизолов и процессы термостабилизации композиций. Изучена и выбрана композиция - эпоксиэфир и дифенил-(п-трет-бутил-фенил)-фосфат, дающая синергический эффект, повышающий термостабильность ПВХ-пластизолов. Исследованы физико-химические и физико-механические свойства покрытий.

Изучен механизм распыления аэрозолей и созданы конструкции клапано-распылительных систем для получения препаратов различного агрегатного состояния на выходе из упаковки; исследованы полимерные (пластмассы и резины) и металлические материалы для изготовления деталей аэрозольных упаковок. Теоретически и экспериментально обоснована возможность применения алюминия с целью изготовления баллонов для ряда аэрозольных препаратов.

Экспериментально доказана возможность радиационного способа стерилизации аэрозольных баллонов и клапано-распылительных систем, изготовленных из полимерных материалов.

Новизна и значимость проведенной работы зафиксирована авторскими свидетельствами.

Практическая ценность и внедрение результатов исследований.

Проведенный комплекс исследований позволил:

разработать конструкции стеклянных аэрозольных баллонов, рецептуры и способы нанесения на баллоны защитных полимерных покрытий;

внедрить технологию нанесения защитных покрытий из порошкообразного полиэтилена высокого давления на стеклянные баллоны с экономическим эффектом 954 тыс. руб.;

разработать и внедрить в промышленность ПВХ-пластизоли для покрытия стеклянных баллонов с экономическим эффектом 1450,3 тыс. руб.;

разработать и внедрить в производство ПВХ-пластизолей модифицирующую добавку - эпоксиэфир с экономическим эффектом 159,0 тыс. руб.;

разработать и внедрить в производство 7 типов клапанов и 14 типов распылителей и насадок для различных путей введения лекарственных препаратов;

внедрить в промышленность новую марку резины МА-160;

внедрить в промышленность полиэтилен высокого давления для изготовления уплотнительных деталей клапанов взамен резин с экономическим эффектом 85,4 тыс. руб.;

разработать и внедрить в промышленность алюминиевые баллоны для аэрозоля Каметон в 1986 г. на ЦО "Мосхимфармпрепараты" в кол. 1948 тыс. упаковок и аэрозоля Камфомен в 1986-1988 годах на ОЗ ВНИИХТЛС в кол. 500 тыс. упаковок. Экономический эффект при замене стеклянных баллонов на алюминиевые для выпуска указанных препаратов составил 661,8 тыс. руб.;

обосновать и рекомендовать радиационный метод стерилизации аэрозольных баллонов и клапано-распылительных систем;

выдать рекомендации и исходные данные для проектирования промышленного производства стеклянных баллонов с полимерными покрытиями и аэрозольных препаратов;

разработать и рекомендовать методы определения качества аэрозольных упаковок;

организовать промышленное производство лекарственных средств в аэрозольных упаковках мощностью более 20 млн. упаковок в год.

Общий экономический эффект, полученный народным хозяйством страны от внедрения результатов работы, составил 2 млн. 648,7 тыс. руб.

По материалам диссертационной работы разработано 4 опытно-промышленных и промышленных регламента; 28 технических заданий на проектирование и изготовление стеклянных и алюминиевых баллонов, установок УПП.0 и УПП.2М для нанесения полиэтиленовых покрытий на стеклянные баллоны, изготовление клапано-распылительных систем и выданы рекомендации по применению лака 2Л-559 для антикоррозионной защиты алюминиевых баллонов.

Кроме того, разработана следующая нормативно-техническая документация: ТУ 64-2-39-69 "Баллоны стеклянные аэрозольные", ТУ 64-2-209-73 "Баллоны стеклянные аэрозольные с защитным полиэтиле-

новым покрытием", ТУ 64-2-285 "Баллоны стеклянные с защитным покрытием на основе поливинилхлорида", ТУ 64-2-3-82 "Баллоны стеклянные аэрозольные с защитным полимерным покрытием", ТУ 64-2-11-66, ТУ 64-2-57-83 "Клапаны для медицинских аэрозольных упаковок", ТУ 64-2-36-70, ТУ 64-2-59-70, ТУ 64-2-169-(70,74,79) "Распылители и насадки для медицинских аэрозольных упаковок", ТУ АДГ.03 "Баллоны алюминиевые моноблочные", ведомости изменений к ГОСТ 6-16-667-70 (84) "Баллоны аэрозольные металлические", № I к ВС 42-1981-83 на Камфотен, № I к ВС 42-1684-81 на Каметон, № I к ВС 42-1271-82 на аэрозоль Нитазола в части использования алюминиевых баллонов для упаковки этих препаратов; разработаны разделы "Упаковка" к ВС и ВС на аэрозольные препараты Ингалипт, Каметон, Камфотен, Дивилан, Эфатин и др., выпускаемые промышленностью и проект общей статьи "Аэрозоли" для Государственной фармакопеи СССР XI издания.

Разработка первого отечественного аэрозольного препарата "Ингалипт" удостоена серебряной медали ВДХ СССР.

Фрагменты диссертационной работы и монография "Фармацевтические аэрозоли" используются в учебном процессе фармацевтических вузов и факультетов в курсе заводской технологии лекарств, а также фармацевтического и медицинского товароведения.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на конференции ХНИХФИ, посвященной 100-летию со дня рождения В.И.Ленина (Харьков, 1970), Всесоюзных научных конференциях по аэрозолям (Харьков, 1970; Одесса, 1972; Ереван, 1977), Всесоюзном семинаре "Пластмассы со специальными свойствами и их применение" (Ленинград, 1972), конференции молодых ученых ХНИХФИ, посвященной 50-летию образования СССР (Харьков, 1972), межведомственном научно-координационном совете по радиационной стерилизации (Москва, 1972), Всесоюзном семинаре "Достижения в производстве порошковых полимерных материалов и покрытий на их основе" (Ленинград, 1973), Научно-техническом совете Министерства медицинской промышленности и секции Научного совета по применению аэрозолей в народном хозяйстве ИГиТ при СМ СССР (Москва, 1974), Всесоюзном семинаре "Свойства, переработка и применение порошковых полимерных и олигомерных материалов" (Ленинград, 1976), Всесоюзном совещании по органическим ламинатам (Харьков, 1976), семинаре "Полимерная тара и упаковка" (Харьков, 1977), третьем Всесоюзном научном симпозиуме "Синтетические полимерные материалы медицинского назначения" (Белгород-Днепровский, 1977), первой Всесоюзной научно-технической конференции по радиационной стерили-

зации медицинской продукции (Москва, 1978), семинарах "Применение полимерных материалов для защиты оборудования от коррозии" и "Металлопласты и покрытия" (Харьков, 1978, 1979), третьем и четвертом съездах фармацевтов УССР (Харьков, 1979; Запорожье, 1984), третьем Всесоюзном съезде фармацевтов (Нижний Новгород, 1980), Всесоюзной научно-технической конференции "Основные направления работ в области создания лекарственных средств в аэрозольных упаковках и перспективы развития их производства" (Ленинград, 1981), Всесоюзной научной конференции "Основные направления работ по улучшению качества лекарственных средств" (Харьков, 1983), четвертой Всесоюзной конференции "Органические лининофоры и их применение в народном хозяйстве" (Харьков, 1984), республиканской научной конференции "Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки" (Харьков, 1986).

Публикации. Теоретические и экспериментальные исследования опубликованы в 54 научных работах, в том числе в монографии, брошюре и трех авторских свидетельствах на изобретения (№ 355056, 732325, 1183515). Кроме того, получено 2 удостоверения на рационализаторские предложения, внедренные на Харьковском заводе медицинских пластмасс и стоматологических материалов (ХЗ МПКСМ).

Связь задач исследований с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в плане реализации проблемы по созданию новых лекарственных форм в соответствии с приказом Министра медицинской промышленности и Министра здравоохранения СССР № 127/366 от 12 мая 1968 г. "Об организации научно-исследовательских работ в области создания медикаментов в аэрозольных упаковках и их опытно-промышленного производства", приказом Министра медицинской промышленности № 200 от 27 апреля 1973 г. "Об организации серийного производства медикаментов в аэрозольных упаковках", приказом Минмедпрома № 553 от 22 ноября 1977 г. "Об ускорении освоения импортного комплектного технологического оборудования", программой работ по теме "Разработка и внедрение технологии производства аэрозольных препаратов", утвержденной ВПО "Совлексредства" 25.08.83 г., отраслевыми планами развития науки и техники по Минмедпрому по разделам 01, 02 (освоение новых видов промышленной продукции) и 03 (научно-исследовательские, проектно-конструкторские и технологические работы) (1978, 1979, 1983), планами ЦИР БИЛКОС (по темам 79001008, 79001008, 79001022, 81000001, 81100001, 81200072231, 81040004400) и ХГЗН (810000209, 81000042140). Работа связана с общесоюзной проблемой "фармация"

Научного Совета № 10 АМН СССР.

На заказ вносятся результаты теоретических и экспериментальных исследований по разработке, созданию, внедрению и организации промышленного производства аэрозольных упаковок для лекарственных средств: разработка и исследование стеклянных и алюминиевых баллонов с защитными наружными и внутренними антикоррозионными покрытиями, клапано-распылительных систем, полимерных и др. материалов для их изготовления; изучение взаимодействия полимерных материалов с лекарственными средствами и вспомогательными веществами; исследование радиационного способа стерилизации аэрозольных упаковок; контроль качества и технологических особенностей производства.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Анализ производства аэрозольных упаковок

Создание аэрозольных упаковок явилось результатом попыток найти простой, удобный и дешевый способ получения веществ в неагломерированном состоянии. В промышленном масштабе производство аэрозольных упаковок началось после второй мировой войны в США (*Chem.-Secp.-N21, 1945.-p.124; Dittgen R.F.-Secp.-N22, 1966.-p.131*) и в пятидесятых годах (*Хим.-Мед.Ресур.-N24, 1947.-p.116*) они получили всемирное признание, что связано не только с их компактностью, удобством индивидуального использования, постоянной готовностью к работе, но и многими другими преимуществами, описанными выше.

В нашей стране разработкой лекарственных средств в аэрозольных упаковках начали заниматься в 1967 г. (Бадуря Г.С., Хадтай Я.И.); разработкой аэрозольных баллонов и клапано-распылительных систем - в 1967-1968 гг. (Великий Л.С., Спектров А.В., Исьенини Б.А., Берлин А.Н.); методов анализа - в 1968 г. (Дзюба Н.П., Георгиевский Б.П.). Большой вклад в организацию производства фармацевтических аэрозолей внесли П.П.Неумодов и Б.Г.Исеницкий.

Задача создания новой лекарственной формы - фармацевтических аэрозолей была реализована уже в 1969 г. выпуском на ОЗ ВНИИТЭС (ХИИФТИ) 10 тыс. упаковок первого отечественного препарата Ингадилит. В настоящее время ассортимент выпускаемых фармацевтических аэрозолей насчитывает 16 наименований общим годовым производством свыше 20 млн. упаковок в год.

2. Объекты и методы исследования

В качестве объектов исследования служили модельные среды (лекарственные средства, пропелленты - хладоны II, II2, II4, 318 с, азот, вспомогательные вещества - ПАВ, растворители, солибилизаторы и др. и их комбинации в различных соотношениях) и разрабатываемые аэрозольные препараты (Ингалипт, Каметон, Ливиан, Камфолмен, Эфатин и др.) - как получившие разрешение к медицинскому применению, так находящиеся на разных стадиях изучения.

При выборе материалов упаковки исследованы:

стекло марок МГО и НС-2, алюминий марок А7, АД00, АМПА-М, проволока из нержавеющей стали 12Х18Н10Т, проволока из углеродистой стали к411 с кадмиевым покрытием и полимерные материалы. Для нанесения покрытий на стеклянные баллоны методом напыления исследованы полиолефины: полиэтилен низкого давления (ПЭ НД), полиэтилен высокого давления (ПЭ ВД), полипропилен (ПП); поливинилбутираль (ПВБ), капрон (К), полиамиды (П-54 и П-АК-7), поливинилхлорид марки Л-5 (ПВХ). Для нанесения покрытий из пластизолей исследованы: поливинилхлорид марки ЕП-6602С (ПВХ); пластификаторы: эфиры фталевой, себациновой и адипиновой кислот (ДОТ, ДБТ, ДЭС, ДОС, ДАА, ДБА, ДОА), диэтиленгликоль, полиэтиленгликоль (ПЭГ-400), хлорпарафин (ХП-470), полимерпласт (ПП); стабилизаторы: эпоксицированные соевое и подсолнечное масло (ЭСМ, ЭПМ), двухосновной фталат свинца (ДОФТС), стеараты кальция и бария, жидкие барий-кадмий-цинковые стабилизаторы (Пластаби К-441, К-442, К-443, К-444, К-445 и К-446), разработанные нами неполные эпоксиэфиры (ЭЭ) на основе эпоксидных смол (ЭД-20 и Э-40), жирных кислот таллового масла (ЖТМ) и синтетических жирных кислот $C_{10} - C_{16}$ (СЖК), дифенил-(п-трет-бутил-фенил)-фосфат (ДТФФФ); разбавители: ксилол, диметилсульфоксид, уайт-спирит; наполнители: окись цинка, двуокись титана (Р0-2), тальк ТКВ, аэросил А-170; красители: лаки бирюзовый, красный ЖБ и ярко-розовый, пигменты голубой и зеленый фталоцианиновые, флуоресцентные пигменты (ДЭП) орехово-красный, лимонно-желтый, желтый, зеленый. Для покрытия алюминиевых баллонов с целью защиты от коррозии исследованы лаки и эмали ЭЛ-309, ЭЛ-327, ЭЛ-347, ЭЛ-716, ЭЛ-4100Х на основе эпоксидно-фенольной, пара-третичносульфеноформальдегидной и новолачной смол, суспензии фторопласта 3 и 3А. Для изготовления клеев и лаков исследованы следующие полимерные материалы: пластмассы - полиолефины (ПЭ ВД, ПЭ НД, ПП), гентапласт, полиамид (П-12), поликарбонат, фторопласт 4; резины ИР-19, ЭР-20с, АПП-204ж,

ИРП-2055, ИРП-2061, СНД-26, СНД-32, МА-159, МА-160, МА-161 на основе натурального, бутадиен-нитрильного, фторированного и др. каучуков.

Кроме того, объектами исследований служили разработанные нами клапанный-распылительные системы, а также алюминиевые и стеклянные баллоны.

В качестве методов исследования использованы органолептические, физико-химические и физико-механические: потенциостатический и профилографический анализ, электро- и химическая дефектоскопия, поляриметрия, дифференциально-термический анализ, ИК- и УФ-спектрофотометрия и др.

Исследование реологических свойств пластизолы производили с помощью вискозиметра "Брукфелд" (США).

Герметичность аэрозольных упаковок определяли путем их погружения в ванну с водой при температуре $45 \pm 5^\circ\text{C}$; качество распыления препаратов - по статическим отпечаткам факелов, процент выхода содержимого, минимальную утечку пропеллента и дозу препарата - гравиметрическим методом.

Оптимизацию рецептуры пластизола на основе ПНХ для покрытия стеклянных баллонов проводили методом дробного факторного эксперимента с использованием ЭВМ "Наир".

Результаты исследований обрабатывали по методу наименьших квадратов на вычислительной технике.

3. Разработка, исследование и внедрение аэрозольных баллонов

Тара для аэрозольных упаковок после наполнения лекарственными препаратами и пропеллентами находится под постоянным большим внутренним давлением, поэтому ее принято называть баллонами. Они могут быть изготовлены из стекла или металла.

3.1. Стеклянные баллоны

Наиболее приемлемым видом тары для упаковки лекарственных средств с пропеллентами являются стеклянные баллоны с защитным полимерным покрытием, обеспечивающие необходимые санитарно-гигиенические требования и потребительские свойства (хороший внешний вид и безопасность использования).

При разработке стеклянных баллонов нами учитывались два основных условия. Во-первых, баллон должен выдерживать высокое внутреннее давление, оказываемое пропеллентом, во-вторых, - обладать прочностью на удар и, в случае разрушения, обеспечить безвредность обращения.

Проведенные исследования показали, что прочность баллонов зависит от их формы, состояния поверхности и состава стекла. Уменьшение количества окислов щелочных металлов и увеличение содержания окислов бора значительно улучшают свойства баллонов (прочность, химическую и термическую устойчивость).

Толщина стенок баллонов, радиусы сопряжения от дна к цилиндрической части, разрушающее напряжение, связанное с состоянием поверхности, рассчитывались по формулам 1, 2, 3, 4:

$$P = G_f = \frac{R^2 - z^2}{R^2 + z^2} \quad G_f = \frac{g \cdot \rho}{2\delta} \quad G_f = K \cdot W^{-95} \quad K = C \frac{h}{\ell} \quad \text{где}$$

P - допустимое давление в баллоне до разрушения, в Па;

G_f - сила растяжения стекла, в Н; R - наружный радиус баллона, в м;

z - внутренний радиус баллона, в м; K - коэффициент концентрации (фактор концентрации, который в большинстве случаев равен 100);

h - ширина поли до начала границы побеления и растрескивания, в м;

ℓ - высота перехода от дна к цилиндру, в м;

C - постоянная величина; D - диаметр баллона, в м;

δ - толщина стенки, в м.

В результате проведенных нами исследований для изготовления аэрозольных баллонов было выбрано боросиликатное нейтральное медицинское стекло марки НС-2; расчетно и экспериментально обоснована их форма; разработаны 4 типоразмера баллонов вместимостью 15, 40, 80 и 200 мл и предъявлены к ним технические требования; составлены ТУ 64-2-39-69. В 1969 году на Солнечногорском стекольном заводе было организовано их промышленное производство.

Для обеспечения безопасности обращения со стеклянными аэрозольными баллонами нами были разработаны способы их защиты эластичными полимерными оболочками, т.к. в случае разрушения баллона осколки стекла удерживаются оболочкой, а пропеллент с содержимым выходит через отверстия, выполненные в донной части полимерного покрытия.

3.1.1. Разработка технологии нанесения защитных покрытий из порошкообразных полимеров

За рубежом защитные покрытия наносят на стеклянные баллоны методом погружения их в жидкие пластизолы на основе поливинилхлорида. Отсутствие в период разработки отечественного эмульсионного ПВА, эффективных термостабилизаторов и стабилизаторов вязкости поставило задачу поиска иного метода нанесения покрытий на стеклянные баллоны.

Нами был разработан метод вихревого напыления порошкообраз-

ного полимера на баллоны. Сущность метода заключается в том, что нагретый стеклянный баллон погружают во взвешенный слой порошкообразного полимера, затем помещают в печь для сплавления частиц полимера и охлаждают.

С целью нанесения покрытий была спроектирована и изготовлена лабораторная установка вихревого напыления для получения псевдо-сплошного слоя порошкообразного полимера; исследована способность различных порошкообразных полимеров к псевдоопливлению; произведены расчеты параметров взвешенного слоя при напылении частиц, а также тепловой баланс нагрева баллонов и оплавления покрытий. Нами экспериментально установлено, что для удовлетворения требований, предъявляемых к покрытию, толщина его должна быть 0,8-1,0 мм при прочности не менее 9 МПа и относительном удлинении не менее 300%.

В результате исследований был выбран порошкообразный ПЭВД марки П 2070Н при следующих оптимальных режимах нанесения покрытий: дисперсность порошка полимера - 200-300 мкм; температура предварительного нагрева баллонов 290-320°C (в зависимости от массы баллона); время пребывания во взвешенном слое ПЭВД - 30-40 сек; температура оплавления - 220-225°C.

При формировании полимерной пленки из расплава порошкообразного ПЭ на поверхности стеклянного баллона при фазовом переходе системы из жидкой в твердую, а также вследствие разницы коэффициентов линейного расширения полимера и подложки (стеклянного баллона) возникают внутренние напряжения, которые могут привести к дальнейшему растрескиванию покрытия.

Кроме того, формирование покрытия происходит при достаточно высоких температурах (290-320°C) в атмосфере воздуха. При этом кислород воздуха реагирует с молекулами ПЭ и продуктами его разложения с образованием кислородсодержащих групп, в результате чего происходит термоокислительная деструкция полимера.

Для выбора оптимального режима охлаждения (с целью внесения в техническое задание на проектирование опытно-промышленной установки для нанесения ПЭ покрытий на стеклянные баллоны УПП.О) было проведено ступенчатое охлаждение получаемых покрытий. Изучение влияния скорости охлаждения на свойства покрытий показало, что оптимальным временем выдержки оплавленного покрытия на воздухе является 180 сек. с последующей закалкой в воде (табл. I).

Таблица I

Зависимость свойств ПЭ покрытий от режима охлаждения

Показатели	Ед. измерен.	Охлаждение	
		на воздухе	с закалкой в воде
Плотность (γ)	г/см ³	0,932	0,918
Степень кристалличности (α)	%	67,0	57,0
Внутренние напряжения ($\sigma_{\text{в}}$)	МПа	2,47	0,93
Равновесный модуль упругости (E_{∞})	МПа	64,65	41,63
Предел прочности при растяжении (σ_p)	МПа	9,63	9,00
Относительное удлинение (ϵ)	%	170,0	552,0
Твердость (НВ)	Н/мм ²	1,53	1,35
Блеск	%	14,0	25,0
Коэффициент запаса прочнос- ти и долговечности (Π)	-	3,9	9,7

Для придания ПЭ покрытию эстетического внешнего вида нами разрабатывались рецептуры, наполненные оксидами металлов (TiO_2 и ZnO) и окрашенные красителями (пигментами и лаками). При этом было установлено, что наполнители оказывают существенное влияние на текучесть ПЭ и физико-механические свойства покрытий. Так как наполнители снижают указанные свойства, их оптимальная концентрация должна составлять 2-3%. Влияние степени наполнения и природы наполнителя на фазовое состояние ПЭ подтверждены данными дифференциально-термического анализа.

Следует отметить, что с введением наполнителей в широких пределах изменяется текучесть ПЭ и время оплавления покрытий, а при наполнении более 20% композиции вообще утрачивают способность к течению (равномерному растеканию на поверхности).

Исследования показали, что с увеличением наполнителя индекс расплава композиций уменьшается; при этом соответственно увеличивается время оплавления (пленкообразования) покрытий. С увеличением концентрации наполнителей покрытия становятся более шероховатыми и менее блестящими, и, кроме того, резко ухудшаются их физико-механические свойства. Наполнители увеличивают твердость; при малых концентрациях незначительно повышают, а при больших - значительно снижают прочность; сильно снижают относительное удлинение и блеск покрытий.

Важным декоративным свойством защитных покрытий является их окраска. Исходя из этого, нами был разработан широкий ряд окрашенных рецептур, полученных сухим смешением. Оценка цвета проводилась путем количественного измерения его яркости, чистоты, доминирующей длины волны, координат цветности и др. Перечисленные показатели рассчитывались по кривым спектрального отражения и коэффициентам отражения.

Кроме того, исследования показали, что защитные покрытия из ПЭ ВД с добавками наполнителей и красителей не пропускают солнечный свет и УВ-лучи во всем диапазоне волн от 300 до 700 нм.

Предложенные нами защитные покрытия из ПЭ ВД удовлетворяют предъявляемым требованиям и предотвращают разброс осколков стекла при разрушении баллонов (акт от 6.10.1967 г.).

В результате исследований разработаны технические условия ТУ 64-2-202-73 "Баллоны стеклянные аэрозольные с защитным полиэфирным покрытием", задания на проектирования опытно-промышленной (УПП.О) и промышленной установок (УПП.М) для покрытия аэрозольных баллонов. Опытный заводом Ленинградского СПКБ Медпром "Прогресс" изготовлено 8 установок общей производительностью 3 млн. 200 тыс. баллонов в год. Разработаны опытно-промышленный (протокол № II от 10.06.69) и промышленный (утв. Минмедпромом 10.01.75 № 140-6/7) регламенты. Выданы исходные данные Киевскому филиалу Гипромедпром для проектирования цеха покрытий на Ковровском стекольном заводе. Технология внедрена на ОЗ ВНИИХТЭС (акт внедрения от 3.01.73 г.) и на Ковровском стекольном заводе "Красный Октябрь" (акты внедрения от 30.12.75 и 15.02.76 г.) с общим экономическим эффектом 964 тыс. руб. за период 1975-1978 гг. Экономическая эффективность на 1 руб. затрат составила 2,3 руб. (справка ВНИИХТЭС от 30 января 1969 г.). Основной узел установок по нанесению покрытий на баллоны защищен авторским свидетельством № 3550-6.

3.1.2. Разработка композиций и технологии нанесения защитных покрытий из поливинилхлорида на стеклянные баллоны

Для увеличения мощностей по производству аэрозольных препаратов до 20 млн. в год (приказ Минмедпрома № 200 от 27.01.75 г.) было принято решение о закупке импортного оборудования по нанесению покрытий на стеклянные баллоны пластизолом на основе поливинилхлорида (ПВХ). В связи с этим перед нами была поставлена задача разработать рецептуры пластизолов с использованием только отечественного сырья.

Разрабатывая рецептуры ПВХ-пластизолов, мы руководствовались требованиями, предъявляемыми к защитным покрытиям и возможностью использования таких баллонов на линиях наполнения.

Так как технологические параметры в основном были уже заданы в закупаемом у фирмы "Со. Мас." (Италия) оборудовании, в основу наших исследований была положена разработка оптимальных рецептур ПВХ-пластизолов.

Необходимо отметить, что в настоящее время практически отсутствует количественная теория получения, стабилизации и переработки дисперсий переходного типа в полимерные покрытия. Причина заключается в сложности и многообразии процессов и явлений, сопровождающих диспергирование полимеров в жидкостях и стабилизацию коллоидных систем, необходимых для получения покрытий из них.

Для проведения исследований нами была разработана лабораторная установка, состоящая из лопастного смесителя с рубашкой водяного охлаждения и регулируемым числом оборотов, печи предварительного нагрева стеклянных баллонов, ванны для погружения баллонов в пластизол и печи для хелатинизации покрытий.

В качестве пленкообразователя нами был выбран эмульсионный ПВХ марки ЕП 6602-С по ГОСТ 14039-78 с константой биконтчера, лежащей в пределах 66-69.

Пластификаторами служили малолетучие жидкости с молекулярной массой более 200, ограниченно или неограниченно совмещающиеся с ПВХ: первичные - диоктилфталат (ДОФ), дибутилфталат (ДБФ), диизооктилфталат (ДИОФ) и вторичные - дибутилсебагинат (ДБС), диизобутилсебагинат (ДИБС), диоктиладипинат (ДОА), диизооктиладипинат (ДИОА), хлорпарафин ХП-470, полимерпласт (ПП) пластификаторы. Применение вторичных пластификаторов в смеси с первичными дает больший эффект пластификации, поскольку пластифицированные оказываются как менее, так и более упорядоченные структуры ПВХ и, кроме того, вторичный пластификатор, сохраняясь в покрытии, улучшает его эксплуатационные качества. Вторичный пластификатор понижает также вязкость пластизола.

Установлено, что наилучшей совместимостью с ПВХ среди вторичных пластификаторов обладают ДОА, ДБС и ХП, однако предпочтение было отдано ДБС и хлорпарафину вследствие их малой токсичности и способности повышать морозостойкость покрытий, что является немаловажным фактором при транспортировании аэрозольных баллонов в зимний период. Хорошим вторичным пластификатором при наших работах по совершенствованию рецептур пластизолов оказался ПП. Такие пластификаторы как ДБС, ДБФ, ДИОФ, ДИОА, ДОА после предваритель-

ных исследований были исключены из-за высокой вязкости получаемых пластизолов, миграции на поверхность покрытия, нетехнологичности при переработке, неудовлетворительных физико-механических свойств получаемых покрытий.

Исследования показали, что ПВХ-пластизолы являются нестабильными системами, их вязкость со временем возрастает. Скорость этого процесса зависит от природы пластификатора, времени хранения, размера зерен ПВХ, температуры пластизола и др.

На рис. 1 и 2 представлена зависимость реологических свойств пластизолов от природы пластификаторов.

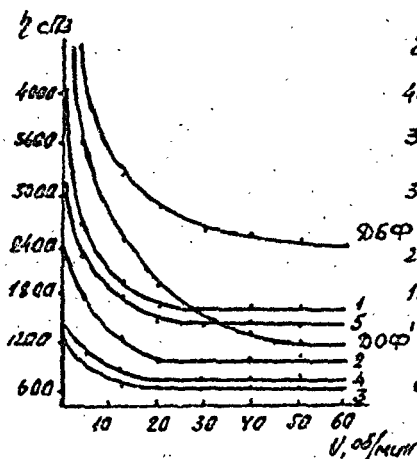


Рис. 1. Реологические кривые пластизолов с ДОФ и ДБФ и смесями первичных и вторичных пластификаторов.

1 - ДОФ + ДЭС; 2 - ДОФ + ДЭС + ЭЭ; 3 - ДОФ + ДЭС + ПЭГ-400; 4 - ДОФ + ДЭС + КП; 5 - ДОФ + ДБФ + ПП

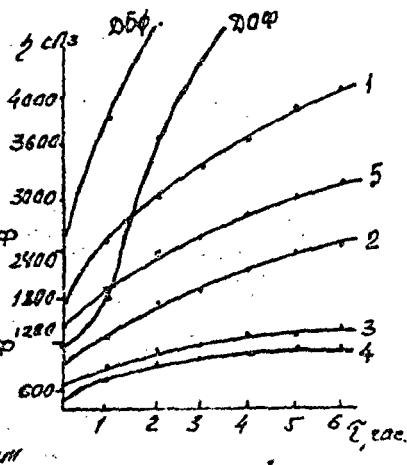


Рис. 2. Зависимость вязкости (η) пластизолов от времени (t) для различных пластификаторов и их смесей.

Как видно из рис. 2, наименьший рост вязкости наблюдается в смеси ПВХ с ДОФ-ДЭС-КП. Хорошие результаты получены со смесью ДОФ-ДЭС-ПЭГ-400, однако из-за миграции ПЭГ-400 на поверхность покрытия (что вызывало липкость), эта смесь не была рекомендована к применению для пластификации ПВХ. Применение только первичных пластификаторов ДОФ и ДБФ неприемлемо из-за сильного роста вязкости во времени.

Исследование комбинации пластификаторов позволяет получить пласти. оли различной степени тиксотропности, что видно на рис. 1: фталат придает наибольшую тиксотропность, а в сочетании с вторич-

ными (себаинаты, XII) - наименьшую. Такая тиксотропность не является препятствием для применения ПВХ-пластизолов, так как баллоны при погружении в ванну с пластизолом находятся в постоянном вращении, что приводит к механическому воздействию на исходную структуру и при этом вызывает снижение вязкости системы. В доказательство этому нами были проведены эксперименты, которые заключались в следующем: приготовленный пластизол с начальной вязкостью 1300 спз разливали в две емкости и выдерживали в течение 4 час (в одной - пластизол находился без перемешивания, во второй - при постоянном перемешивании мешалкой со скоростью вращения, аналогичной скорости вращения баллонов в ванне погружения. Установлено, что рост вязкости в течение 4 часов при перемешивании в два раза меньше, чем без перемешивания, а при повышении температуры пластизола увеличивается скорость нарастания вязкости за счет ускорения диффузии пластификатора в ПВХ. Поэтому при приготовлении пластизолов необходимо соблюдать температурный режим охлаждения смесителя и ванны погружения. Наши эксперименты показали, что при температуре охлаждающей воды в рубашках смесителя и ванны погружения 16-20°C температура пластизола составляет 25-29°C и является оптимальной.

В высококонцентрированных ПВХ-пластизолах почти вся дисперсионная среда связана с дисперсной фазой, в результате чего частицы близко расположены друг к другу и разделены между собой тонкими пленками пластификатора, которые и определяют текучесть пластизолов. По нашему мнению текучесть пластизолов зависит как от расстояния между частицами, которые изменяются за счет гранулометрического состава, так и от структурирования дисперсной фазы (рис.3).



Рис. 3. Микрофотографии пластизолов с частицами ПВХ
размером 10 (а) и 20 (б) мкм

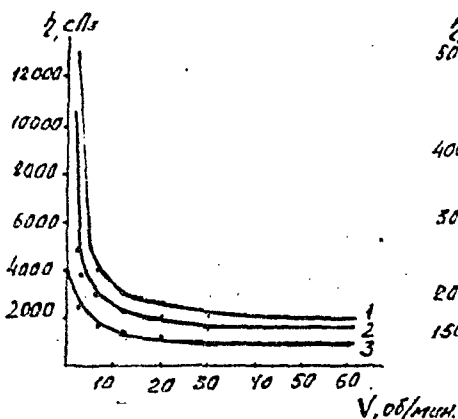


Рис. 4. Реологические кривые пластизолов - ПВХ.

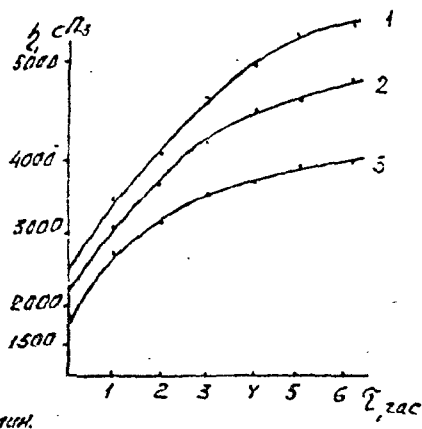


Рис. 5. Зависимость вязкости пластизолов-ПВХ от времени.

При размерах частиц: 1 - 10 мкм; 2 - 50 мкм; 3 - смесь частиц от 10 до 100 мкм (исходный ПВХ)

Характер течения пластизолов, полученных из ПВХ различного гранулометрического состава, показан на рис. 4 и 5. Анализ изменения вязкости от напряжения сдвига показал, что пластизолы обладают тиксоуплотняющими свойствами и, с увеличением времени, их вязкость возрастает. Уменьшению вязкости для ПВХ со смесью частиц разного размера (от 10 до 100), очевидно, способствует лучшая их упаковка в пластизоле, так как для псевдопластичных пластизолов существует притяжение, которое ослабевает при увеличении расстояния между частицами.

Кроме ПВХ и пластификатора, являющегося одновременно диспергатором, в пластизолы вводится летучий компонент (разбавитель), являющийся термодинамически плохим растворителем. Из изученных (ксилол, диметилсульфоксид, уайт-спирит) - лучшим оказался уайт-спирит, не вызывающий набухания ПВХ и используемый нами только для разбавления пластизолов.

В процессе разработки рецептур ПВХ-пластизолов возникла необходимость введения модификаторов, которые в таких системах служат одновременно вторичными пластификаторами, стабилизаторами вязкости, термо- и светостабилизаторами. При их применении улучшаются как реологические характеристики пластизолов, так и физико-механические свойства покрытий.

На первой стадии разработки рецептуры (рецептура Р I, табл.2) (внедрена на Ковровском заводе - акты от 15-20.07.78 и 25.01.79 гг.)

для запуска импортного оборудования в качестве модификатора мы использовали эпоксидированное соевое масло (ЭСМ). Однако введение его в состав пластизоля ограничено во-первых, из-за невысокой совместимости и, во вторых, из-за его миграции на поверхность покрытия при концентрации свыше 6%. Поэтому нами в качестве модификаторов исследованы неполные эпоксифиры (ЭФ) на основе низкомолекулярных эпоксидных смол ЭД-20 и Э-40 с жирными кислотами таллового масла (ДТМ) или с синтетическими жирными кислотами $C_{10}-C_{16}$ (совместная разработка с кафедрой лаков и красок Харьковского политехнического института им. В.И.Ленина). Исследования показали, что наилучшим оказалось применение ЭФ на основе ЭД-20 и ДТМ. Введение его в рецептуру № 2 (см. таблицу 2) позволило уменьшить рост вязкости пластизоля (ранее внедренного в производство) и улучшить физико-механические показатели покрытия (А.с. 732325). Эпоксифир внедрен на Харьковском заводе медицинских пластмасс и стоматологических материалов (ХЗ МПСМ) в производство с экономическим эффектом 159 тыс. руб. (акт внедрения от 15.XI.79, справка об использовании А.С. № 742-ГИ от 20.02.89).

Переработка пластизолов-ПВХ в покрытия на линиях наполнения происходит при температурах 130-220°C.

Поскольку ПВХ является продуктом полимеризации хлористого винила, находящийся в молекуле хлор (56%) обладает высокой химической активностью.

Известно, что термодеструкция ПВХ начинается уже при 110-120°C, а в случае более высокой температуры становится заметной даже при кратковременной термической обработке. Уже при отщеплении 0,2% HCl проявляется хромофорный эффект, в результате которого происходит пожелтение покрытия и ухудшаются его физико-механические свойства.

При разложении ПВХ в присутствии кислорода скорость отщепления HCl значительно увеличивается. Это объясняется тем, что помимо чисто термического, происходит также окислительное инициирование процесса дегидрохлорирования.

Для замедления описанных процессов в пластизоли-ПВХ необходимо введение термостабилизаторов, которые должны выполнять функцию агента HCl, дисмофильного вещества или антиоксиданта.

В наших исследованиях были изучены и рекомендованы на различных этапах внедрения следующие стабилизаторы: двухосновной фталат свинца (ДЛТФ), жидкий комплексный стабилизатор на основе солей Ba , Cd и Zn - Пластиб К-101 (рецептуры К-441, К-442, К-443, К-444, К-445, К-446), разработанный по договору о творчес-

ком сотрудничестве с ИОХ АН УССР (Лозинский М.О., 1978), эпокси-
рованное соевое масло (ЭСМ), эпоксиэфир (ЭЭ) на основе ЭД-20 и
ЭКТИ, дифенил-(п-трет-бутил-фенил)фосфат. Экспериментальные иссле-
дования показали, что за исключением рецептуры К-44Б, Пластабы К-101
в смеси с используемыми пластификаторами образуют либо гедь, либо
масляные осадки, что вызывает значительный рост вязкости пластизо-
лей и нетехнологичность их использования.

Как правило, термостабильность пластизолов достигается приме-
нением смеси термостабилизаторов, обеспечивающих синергический эф-
фект.

Термостабильность пластизолов определялась по ГОСТ 14041-68
при температуре 160°C до появления свободного хлористого водорода,
вызывающего изменение окраски индикаторной бумаги "конго-красный".
Термостабильность исходного ПЗХ по приведенному ГОСТ составляет
15-17 мин.

Пластизол, содержащий в качестве термостабилизатора смесь
ДОЭТС с ЭСМ, имел термостабильность 30 мин. Применение ЭЭ взамен
ЭСМ в сочетании с ДОЭТС увеличило термостабильность до 32 мин.,
почти вдвое снизило вязкость пластизола и на 30% повысило физико-
механические свойства покрытий.

В дальнейшем, нами проводились исследования по совершенство-
ванию рецептур пластизолов с целью исключения токсичного ДОЭТС,
уменьшения роста вязкости, повышения термостабильности, физико-
механических свойств и скольжения покрытий.

В таблице 2 представлены оптимизированные рецептуры пластизо-
лей, их свойства и физико-механические свойства покрытий, получен-
ных на их основе.

В результате проведенных нами исследований на ХЗ МПИСМ была
внедрена усовершенствованная рецептура № 4 (акт внедрения от
9.01.81 г., акт об использовании предложения № 2283 от
31.01.80), обеспечивающая оптимальную вязкость пластизола и хоро-
шее скольжение покрытий. В качестве термостабилизаторов в ней ста-
ла использована комбинация веществ К-44Б и ЭЭ (термостабильность
пластизола составила 34 мин.). Экономический эффект от внедрения
равен 1 млн. 400,3 тыс. руб. При этом экономическая эффективность
на 1 руб. затрат составила 3,28 руб. (справка ХЗ МПИСМ № 761-ГП
от 30.01.87 г., справка ВНИИХТЭС от 5.06.86 г.).

В нашей дальнейшей работе по совершенствованию рецептуры пла-
стизолов проводились исследования, направленные на замену дорогосто-
ящих и дефицитных пластификаторов ДЭС и ХП-470 более дешевыми и
доступными - ДЭБ и ПП, а также металлосодержащего К-44Б на органи-

ческий - дифенил-(п-трет-бутил-фенил)-фосфат (ДТИБФ), не применявшийся ранее в качестве термостабилизатора. Обнаружено, что комбинация ДТИБФ и ЭЭ, отдельно не придающих высокую термостабильность пластиколам, вызывает значительное повышение термостабильности (рецептура № 5). Использование в рецептуре пластикола ДТИБФ совместно с ЭЭ повысило термостабильность до 42 мин. Данная рецептура защищена авторским свидетельством № 1183515.

Таблица 2

Свойства пластиколов и покрытий на основе ПВХ

№ : Наименования пп : компонентов	№ рецептур пластиколов и соотношение компонентов в м.ч.				
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
1. ПВХ	100,0	100,0	100,0	100,0	96,0
2. ДОФ	30,0	30,0	12,0	22,0	22,0
3. ДЭС	30,0	30,0	16,0	10,0	-
4. ДБД	-	-	-	-	5,0
5. ПП	-	-	-	-	6,0
6. ХП-470	-	-	-	10,0	-
7. ЭСМ	5,0	-	-	-	-
8. ДОФТС	5,0	5,0	-	-	-
9. К-445	-	-	5,0	5,0	-
10. ЭЭ	-	6,0	6,0	6,0	6,0
11. ДТИБФ	-	-	-	-	10,0
12. У-С	15,0	15,0	13,0	13,0	13,0
13. ПЭГ-400	-	-	1,5	-	-
14. TiO ₂	2,0	2,0	1,5	0,5	-
15. Пигмент голубой фталацианиновый	0,25	0,08	0,08	0,08	0,07

Свойства пластиколов и покрытий из них

Вязкость η , в спз	1640 4000	900 2100	800 1200	620 1000	1800*) 3250
Термостабильность Т, в мин	30,0	32,0	32,0	34,0	42,0
Предел прочности при растяжении σ_r , в МПа	10,0	13,0	16,5	13,5	18,0
Относительное удлинение ϵ , в %	500,0	670,0	500,0	570,0	420,0
Скольжение по наклонной плоскости, в град	>45	45	>45	45	26

* Вязкость пластиколов: в числителе - начальная; в знаменателе - через 6 часов.

Для подтверждения полученных результатов по термостабильности рецептур ПВХ-пластиколов был использован дифференциально-термический анализ, позволяющий наблюдать химические превращения макромо-

лекул полимера, сопровождающиеся тепловыми эффектами. Испытания проводили с помощью дериватографа системы Ф. Паулик, И. Паулик, Л. Срдан (Венгрия) в неизотермических условиях со скоростью нагревания 1 град/мин. Количественной характеристикой служила температура, при которой начинается интенсивная потеря массы образца.

В таблице 3 представлены температура начала разложения (t_1), температура, соответствующая максимуму скорости разложения (t_2), интервал температур (Δt), в котором наблюдается потеря массы исходного образца.

Таблица 3

Данные термического анализа ПВХ-пластизолов

Номера рецептур	t_1	t_2	Δt	Примечание
Исходный ПВХ	195	250	55	
Рецептура № 1	200	260	60	
Рецептура № 2	206	266	60	
Рецептура № 3	-	-	-	Из-за миграции ПЭГ-400 не исследо- валась
Рецептура № 4	210	273	63	
Рецептура № 5	195	269	74	

На ДТА исходного ПВХ начало разложения наблюдается при температуре 195°. В интервале температур $\Delta t = 55^\circ$ разложение сопровождается потерей массы ~ 80%.

Введение в рецептуру ДОМТС и ЗСЛ (рецептура № 1) и ДОМТС и ЗЭ (рецептура № 2) сдвинуло температуру начала разложения в сторону увеличения на 5 и 11° соответственно и увеличило интервал температур до 60°, что указывает на некоторое повышение термостабильности пластизолов.

Замена в пластизоле ДОМТС на К-440 (рецептура № 4) показала, что начало разложения, связанное с потерей массы на 14%, сопровождается большим экзотермическим эффектом, чем в рецептурах № 1 и № 2. Это свидетельствует о некотором упорядочении структуры полимера, что в свою очередь приводит к увеличению интервала термостабильности. Из данных таблицы 3 видно, что температура максимальной скорости разложения возросла до 27°, а Δt увеличилось на 6° по сравнению с исходным ПВХ.

Введение в пластизол комбинации ДМБД и ЗЭ (рецептура № 5) показало, что начало разложения, связанное с потерей массы лишь на 14% сопровождается экзотермическим эффектом в реакционной среде.

Согласно таблице 3 Δt увеличился по сравнению с исходным полимером на 19° , что значительно выше, чем при применении описанных выше термостабилизаторов. При замере с помощью медь-константановой термопары (термоЭДС измерялась цифровым вольтметром марки Ц 1410), закрепленной на стеклянном баллоне, истинной температуры полимерного покрытия оказалось, что максимальная температура покрытия в технологическом процессе на установке составляет $220 \pm 3^{\circ}\text{C}$, что соответствует максимальной степени упорядоченности полимера и в то же время далека от температуры его деструкции.

Таким образом, можно сделать вывод, что с введением в пластизол совместно ДВБЭФ и ЭЗ был оптимизирован процесс термостабилизации ПВХ при формировании покрытия и что данные, полученные с помощью ДТА, согласуются с данными по определению термостабильности рецептур индикаторным способом.

Рецептура пластизола № 5 (А.с. № 1183515) была внедрена в производство на ХЗ МТИСМ (акт использования от 25.01.88, справка о внедрении № 39-ПГ от 5.01.89 г.) с экономическим эффектом 30 тыс. руб.

В результате проведенной работы были разработаны технические задания на лабораторную установку для приготовления пластизолов и нанесения покрытий на стеклянные аэрозольные баллоны; лабораторный, опытно-промышленный (рассмотрен и утвержден комиссией ВНИИХТЭС 19.10.78) и промышленный (утвержден Миньедпромом 06.01.81 № 68-80) регламенты; ТУ 64-2-265-78 "Баллоны стеклянные аэрозольные с защитным покрытием на основе поливинилхлорида" и ТУ 64-2-3-82 "Баллоны стеклянные аэрозольные с защитным полимерным покрытием"; выданы Гипромедпрому исходные данные на проектирование цеха пластизолных покрытий на Ковровском стекольном заводе; внедрены спексофир и рецептуры пластизолов по двум авторским свидетельствам и рационализаторскому предложению с общим экономическим эффектом 1 млн. 639 тыс. руб.

3.2. Металлические аэрозольные баллоны

Со значком из общего количества производства фармацевтических аэрозолей (свыше 300 млн. упаковок) более 50% выпускаются в металлических баллонах. При этом наибольшее распространение получили баллоны алюминиевые моноблочные.

Алюминиевые баллоны имеют очевидные преимущества перед стеклянными: менее شکنливы, так как могут выдерживать без разрушения более высокие давления пропаривания; стойки к ударам и другим механическим воздействиям; втрое легче; дешевле; удобны в обращении и др.

Недостатком таких баллонов является их подверженность коррозии в агрессивных средах некоторых аэрозольных препаратов, который устранен рациональным подбором компонентов препарата или защитным полимерным покрытием внутренней поверхности.

3.2.1. Исследование процессов коррозии алюминия с пропеллентами, модельными средами и вспомогательными веществами

С целью решения практических задач по созданию и использованию фармацевтических аэрозолей процессы коррозии изучались в баллонах моноблочных алюминиевых (ОСТ 6-15-667-72) и разработанных нами по техническому заданию (АДГ.003 ТУ), а также на алюминиевых пластинках размером 9 x 30 x 1 мм.

Обнаружено, что изменение в аэрозольном баллоне таких физических факторов, как давление, концентрация, температура, строение металлической поверхности вызывает появление разности потенциалов, черпающей свою энергию в химическом изменении системы.

Теоретические и экспериментальные данные позволили нам понять причины питтинга - наиболее типичного вида разрушения стенок аэрозольных баллонов, изготовленных из алюминия. Поскольку равновесный потенциал алюминия отрицательнее потенциала кислородного и водородного электродов, то кислородная и водородная деполаризация для алюминия термодинамически возможны. Анодные и катодные реакции локализуются на тех участках, где протекание их облегчено. Таковыми могут быть поры в окисной пленке на поверхности алюминия, точки с ионорядным кристаллическим строением металла, дефекты в лаковом антикоррозионном слое. Точечный участок с гетерогенной поверхностью - анод, остальная, гораздо большая поверхность - катод. Вследствие невыгодного соотношения поверхностей - малой анодных и большой катодных участков - происходит развитие коррозии не в ширину, а в глубину металла, что и приводит к питтингу (сквозному разрушении стенки баллона).

В аэрозольных упаковках в качестве пропеллентов чаще всего используют сжиженные фторхлорзамещенные углеводороды (хлориды) - пропана, бутана и изобутана в связи с их способностью вступать со многими органическими веществами, химической инертностью и неопасностью. Они значительно отличаются друг от друга по своей химической активности, от которой зависит стабильность системы баллон - лекарственное средство - алюминий.

Проведенные исследования по взаимодействию различных хлоридов с алюминиевыми баллонами позволили составить ряд веществ по их химической активности: 3-38; 114; 22; 114; 22; 12; 11; 22; 11; 12; 11
по убыванию активности хлоридов

Спирт этиловый и вода являются основными растворителями лекарственных средств в аэрозольных упаковках. В отсутствии хладонов они оказывают очень слабое корродирующее действие. Сочетание хладона II с указанными растворителями приводит к сильной коррозии с полным разрушением алюминия. Смесь хладонов II с I2 незначительно уменьшает коррозионную активность среды. Хладон I2 в присутствии воды и спирта гидролизует в меньшей степени, чем хладон II и поэтому процесс коррозии менее интенсивен. Не следует считать, что неэлектропроводные среды не вызывают коррозию алюминия. Разрушение алюминия абсолютным этиловым спиртом - пример коррозии химического типа, продуктами которой являются алкоголь алюминия и водород. Проведенные нами исследования показали, что хладон II и смесь хладонов II и I2 не применимы в сочетании с водой и спиртом в алюминиевых баллонах.

Кроме водных, спиртовых и водно-спиртовых сред мы изучали воздействие на алюминий жирных и эфирных масел, их смесей, смесей масел со спиртом различной концентрации, водно-спиртовых сред как самостоятельно, так и в сочетании с хладагентами. Исследования показали, что жирные и эфирные масла и их смеси не вызывают коррозию алюминия; спиртовые растворы кислот, йода и др. активных соединений вызывают коррозию, особенно в присутствии хладона II.

Анализ полученных результатов исследования коррозии алюминия в смесях "хладон + модельная среда" позволил расположить пропелленты и модельные среды в порядке повышения химической активности:

хладон II	раствор йода 3% спиртовый
хладон II с I2	вода дистиллированная
хладон II с I2	спирт этиловый
хладон I2	раствор масла эвкалиптового спиртовый
хладон II4 с 22	раствор ундециленовой кислоты 3% спиртовый
хладон II4 с I2	раствор глицероля спиртовый
хладон II4	раствор оливкового масла спиртовый
хладон I42	раствор оливкового и эвкалиптового масел спиртовый
хладон C 316	смесь оливкового и абрикосового масел

Пост химической активности в смесях "хладон + модельная среда"

Приведенный ряд активности системы "хладон + модельная среда" дает возможность прогнозировать коррозию алюминия при разработке составов аэрозольных препаратов с высокой достоверностью.

Вследствие того, что поверхностно-активные вещества (ПАВ) являются важными компонентами аэрозольных препаратов, нами было изучено их влияние на алюминиевые баллоны. Установлено, что наиболее

активными являются: катионное ПАВ - цетилметиламмоний хлорид и не-ионогенные ПАВ - полиоксил-40-стеарат и оксиэтилированные спирты шерстного воска. Слабо выраженную тенденцию к разрушению алюминия проявили неионогенные ПАВ - твини и ОС-20, а также анионактивные вещества - эмульгатор $\#$ I, эмульсионные воска и олеат калия. Отмечена зависимость коррозионной активности оксиэтилированных спиртов шерстного воска от степени оксиэтилирования. В растворах менее оксиэтилированного ОЭСШВ-5 алюминий разрушается слабее.

Наибольшая коррозия наблюдается в растворах ПАВ, имеющих полярный характер молекул, в растворах со значением pH, лежащим в кислой и щелочной области, а также в растворах, содержащих высокие концентрации ПАВ.

Таким образом, проведенные нами исследования дали возможность управлять процессами коррозии алюминиевых баллонов при создании аэрозольных препаратов. Установлено, что коррозия уменьшается при малых концентрациях ПАВ, выборе наименее активных химических веществ и пропеллентов. Кроме того, анализ результатов исследований показал, что при защите алюминия лаковыми полимерными покрытиями на основе фенолоформальдегидных смол (лаки МЛ-559 и ЗП-127) возможно предотвращение процесса коррозии. Защитное действие полимерного покрытия основано на высоком сопротивлении пленки. Высокоомное покрытие препятствует движению ионов и снижает ток до очень малой величины.

3.2.2. Исследование процессов коррозии в алюминиевых баллонах с аэрозольными препаратами:

Изучение модельных сред дает лишь общее представление о возможности применения алюминиевых баллонов для аэрозольных препаратов. Точное моделирование препаратов не представляется возможным, поскольку являясь, как правило, многокомпонентными системами, препараты кроме пропеллентов, растворителей, основ, ПАВ содержат корригенты, солубилизаторы и др. вспомогательные вещества, а также лекарственные средства различной химической природы. Поэтому окончательные выводы о возможности применения алюминиевых баллонов можно сделать, изучив их стойкость непосредственно при контакте с готовой лекарственной формой.

Результаты изучения взаимодействия некоторых аэрозольных препаратов с алюминиевыми баллонами без покрытия и с внутренним покрытием - лаком МЛ-559 представлены в таблице 4 (Δm - изменение массы образца, в %; σ_B - предел прочности алюминия при растяжении, в МПа; максимальная глубина разрушения полимерного покрытия - $\Pi_{\max}$, в мм).

Таблица 4

Результаты изучения взаимодействия аэрозольных препаратов с алюминиевыми баллонами (в числителе - с лаковым покрытием, в знаменателе - без покрытия) в течение 24 месяцев при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$

№ : Наименование	Δm , в %	Бр. :	$H_{\max}$:	Внешний вид покрытия
препарата	в мПа	в мм	и баллона	
1. Эфатин	$\frac{-4,3}{-41,0}$	80	>10	Разрушение пленки Коррозия типа питтинг
2. Дермazole	$\frac{-87,0}{-100,0}$	-	-	Полное разрушение пленки и растворение алюминия
3. Бензортезол	$\frac{-2,0}{-10,0}$	91	>10	Разрушение пленки Коррозия типа питтинг
4. Ангалипт	$\frac{-2,0}{-7,8}$	84	>10	Вспучивание и разруше- ние пленки Точечные очаги коррозии
5. Стрептоуразоль	$\frac{-6,1}{-21,1}$	72	>10	Разрушение пленки Точечные очаги коррозии
6. аэрозоль Нитазола	$\frac{0}{0}$	126	0,1	Без изменений Без изменений
7. Наметон	$\frac{0}{0}$	126	0,1	Без изменений Без изменений
8. Кифомен	$\frac{0}{0}$	125	0,1	Без изменений Без изменений
9. Ливидан	$\frac{0}{0}$	125	0,1	Без изменений Без изменений

$H_{\max}$ - глубина разрушения покрытия из лака 61-559, полученная с помощью профилографа-профилометра модели 201. Глубина впадин более 10 мкм указывает на разрушение средней пленки защитного покрытия и последующие процессы коррозии поверхности алюминия.

Из таблицы 4 показано, что препараты Эфатин и Дермazole оказали весьма активное лаковому покрытию и алюминию. Коррозия типа питтинг наблюдалась уже после 1 мес. хранения. Анализ поляризационных кривых показал, что поляризуемость электрода со временем значительно уменьшается и скорость электрохимической коррозии возрастает. Коррозионная активность Эфатина связана с содержанием большого количества спирта, а также наличием иона хлора в новона- ине и аэрозоле.

Дермazole коррозионно активен вследствие сочетания спирта, гидрохлоридной, салициловой и бензойной кислот, а также смеси хла- донров 11 и 12.

Для препарата Денкортозол неприспособленными оказались как покрытые, так и не покрытые лаком баллоны. Данный препарат, кроме большого количества воды, содержит довольно активный растворитель этилцеллозольви гидрокортизон, вызывающие разрушение пленки и алюминия пittingового типа.

В алюминиевых баллонах с водно-спиртовыми препаратами Ингалипт и Стрептоуразоль наблюдались точечные очаги коррозии уже через 5 и 11 мес. соответственно. Покрытия из лака не обеспечивают защиту алюминия от коррозии. Хотя в этих препаратах в качестве пропеллента использован инертный сжатый газ - азот, коррозия алюминия и разрушение защитной пленки происходит вследствие содержания в их составе значительного количества воды и спирта. Сильно щелочная среда Ингалипта (рН 8,9) и кислая Стрептоуразоля являются причинами коррозионного процесса.

Аэрозоль Нитазола, хотя и содержит в своем составе воду (36,21 г) и спирт (2,04 г), не вызывает коррозию алюминия. Объяснением этого может служить то, что в состав препарата входит олиговое масло (6,783 г), придающее гидрофобность поверхности алюминия. Кроме того, содержащиеся в препарате эмульсионные воска ингибируют процесс коррозии. Анализ препарата на соответствие ВС 42-1271-82 позволил рекомендовать алюминиевые баллоны для его упаковки. На препарат разработана ведомость изменений № I (утверждена МЗ СССР 19.03.84 г.).

Аэрозольные препараты на масляной основе - Каметон, Камфромел и Ливнан химически инертны по отношению к алюминию и не требуют его защиты полимерными покрытиями. Для них установлена высокая степень поляризуемости, практически не изменяющаяся во времени. Анализ Каметона на соответствие ВС 42-1684-81 и Камфромела на соответствие ВС 42-1991-83 позволил рекомендовать алюминиевые баллоны для их упаковки. На препараты разработаны ведомости № I (утверждены МЗ СССР 25.07.85 и 13.04.84 г. соответственно).

Таким образом, проведенные исследования позволили определить возможность применения моноблочных алюминиевых баллонов для фармацевтических аэрозолей. Их применение дает возможность значительно расширить производственные мощности аэрозольной промышленности.

По результатам проведенных исследований были разработаны техническое задание на изготовление алюминиевых баллонов и соответствующая нормативно-техническая документация (технические условия АДН.003 TV и ведомость изменений № 2 к ССТ С-19-867-81 - протокол совещания от 10.10.83); проведено испытание баллонов на линии выполнения в производственных условиях ЛО "Аэрозольные препараты" (про-

токол совещания от 03.II.82); получено разрешение Главного аптечного управления МЗ СССР и Фармакологического комитета МЗ СССР (письма № 13415 от 21.II.83, № 211-1442/1664 от 5.04.84, № 211-1100-4309 от 25.IO.84) на выпуск аэрозолей Каметон и Камфомен в металлических баллонах; разработаны ведомости изменений на Каметон, Камфомен и аэрозоль Интазола и осуществлен выпуск Каметона в кол. I млн. 848 тыс. уп. в 1986 г. на ПО "Мосхимфармпрепараты" и Камфомена - 100 тыс. уп. в 1986-1987 гг. на СЗ ВНИИХТИС (справка ВНИИХТИС № 00/478 от 17.02.89 г. и письмо СЗ ВНИИХТИС № 02/180 от 12.01.88 г.).

4. Разработка, исследование и внедрение клапанно-распылительных систем

Клапанно-распылительная система является неотъемлемой частью аэрозольной упаковки и наиболее ответственным ее узлом.

Ингаляционные препараты (Ингалипт, Каметон, Камфомен и др.) требуют тонкодисперсного распыления, в то время как препараты для наружного применения (Ливнан, Оксиквлозол и др.) требуют лишь "грубого распыления". Некоторые лекарственные средства (Фенкортозол, Интазол и др.) должны выдаваться в виде пены, а различные суспензии - в виде порошка. Характер упакованного лекарственного средства, его консистенция, состав и способ введения определили необходимость создания широкой номенклатуры различных типов клапанно-распылительных систем.

4.1. Разработка конструкций клапанно-распылительных систем

С целью разработки конструкций клапанно-распылительных систем и выдачи технических заданий на их изготовление нами была создана экспериментальная установка для определения качества распыления препаратов по статическим отпечаткам и углу факела распыла.

Исследования показали, что статический отпечаток факела распыла (рис. 6) имеет три зоны: S_1 - площадь внутреннего плотного участка распыляемого препарата, состоящего, как правило, из крупных частиц; S_2 - полезная площадь (площадь обрабатываемой поверхности), состоящая из мелких частиц и S_3 - площадь внешней зоны расброса частиц. Статический отпечаток факела удовлетворительного качества получается, когда S_1 стремится к нулю, а $S_2 \geq S_3$.

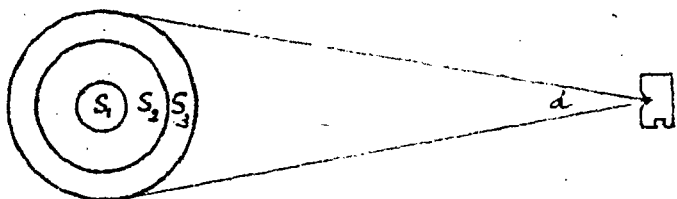


Рис. 6. Схема статического отпечатка факела

Экспериментальные работы по выбору распылителя для наружных покрытий, суспензий, растворов и пленкообразующих препаратов осуществлялись нами на разрабатываемых отечественных (Ливзан - раствор, Левазин - пленкообразующий, препарат с циминалом - суспензионный) и зарубежных (Антисет - Италия, Пластубол - ВНР, Оксикорт - ПНР) препаратах с различными распылителями фирмы *Solygene S.p.A.* Италия (модели 425901, 424401 и др.) и экспериментальными отечественными распылителями (№ I, 2, 3, 4, 5 с диаметром выходного отверстия 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 и 0,7 мм соответственно).

Исследования показали, что для распыления препаратов на поверхность необходим длинный факел распыла с углом $\alpha = 13-17$ град и статический отпечаток с наибольшей зоной S_2 и меньшей S_1 . При этом, диаметр выходного отверстия для жидких и суспензионных препаратов должен быть 0,5 мм, а для пленкообразующих - не менее 0,7 мм.

Механизм распыления

Известно, что дробление жидкости на мельчайшие частицы происходит в результате увеличения ее объема. Жидкость стремится сохранить минимальный объем, оказывая сопротивление силам молекулярного взаимодействия, поэтому ее распыление требует затраты энергии.

Аэрозольные упаковки дают возможность диспергировать в единицу времени значительное количество вещества с получением частиц сравнительно малого размера, для чего при других способах конденсации аэрозолей потребовались бы другие виды энергии.

Исследования показали, что для ингаляционных препаратов требуемую дисперсность можно получить при изготовлении в распылителе отверстий диаметром 0,6 мм - входного, 0,4 - выходного при объеме камеры предварительного расширения (форкамера) 0,1 см³.

Для вдува пенных препаратов необходимо использование насосов, конструкции которых отличаются тем, что в них роль форкамеры играют длинные, расширяющиеся к выходу, каналы в подвратнике насоса.

с диаметром входного отверстия 0,8 мм и выходного - 2,5 мм или щели с площадью поперечного сечения 15 мм^2 .

Как уже было отмечено, режим распыления является важной характеристикой аэрозольной упаковки. Его изучение при разработке препаратов позволяет выбрать наиболее приемлемый пропеллент, его соотношение с концентратом и конструкцию клапанно-распылительной системы.

Для иллюстрации распыления на рис. 7 представлены различные варианты факела распыла аэрозольной упаковки Ливиан для лечения ожоговых ран и Эфатин - для лечения бронхиальной астмы.



Рис. 7. Факелы распыла препарата Ливиан (1 - 5) и Эфатин (6).

Как видно из рис. 7.1 для препарата Ливиан при соотношении концентрат : смесь хладонов II и I2 (1:1) с распылителем № 3 (диаметр выходного отверстия 0,5 мм) получается отличный факел распыла, частицы которого находятся в основном в рабочей зоне статического отпечатка с углом распыления 17° и расстоянием до поверхности 100-120 мм.

При смене распылителя № 3 на 424401 (рис. 7.2) 90% частиц попадает в зону S_1 . При этом угол распыления составляет 6° , а длина факела 50-80 мм. Эффективность такого распыления очень низкая, так как упаковку необходимо держать очень близко к ожоговой поверхности и для ее обработки необходимо значительно больше

времени, так как падает скорость распыления.

При использовании распылителя № 5 с диаметром выходного отверстия 0,7 мм (рис. 7.3) происходит наибольший вынос частиц во внешнюю зону распыления (S_3) при угле распыления 28° и расстоянии 13 мм. до обрабатываемой поверхности. Такое распыление является неэффективным, так как влечет за собой перерасход препарата и необходимость его нанесения на ожоговую поверхность; упаковку необходимо также держать близко к обрабатываемой поверхности.

При применении распылителя № 4 с диаметром выходного отверстия

0,6 мм - расстояние 100 мм, при котором частицы попадают на обрабатываемую поверхность, и угол факела распыла в 19 град. являются оптимальными, однако 30% частиц при этом выходят во внешнюю зону и не долетают до поверхности (рис. 7.4), что влечет за собой перерасход препарата.

На рис. 7.5 приведен факел распыла препарата Ливинан с заменой в нем смеси хладонов II и I2 на хладон I2 с распылителем 3. Параметры распыления (угол и статический отпечаток) практически остались прежними, что и для Ливинана со смесью хладонов II с I2, однако значительно возросла скорость распыления, что потребует почти вдвое увеличить расстояние до обрабатываемой поверхности.

Для ингаляционных препаратов наиболее важной характеристикой распыления является дисперсность аэрозоля. При этом расстояние до поверхности и угол распыления не являются критерием оценки препарата, так как его применение осуществляется при акте вдоха. На рис. 7.6 представлен короткий факел (50-70 мм) с мелкими частицами в виде облачка, удовлетворяющий требованиям, предъявляемым к противоастматическому препарату Эфатин.

Проведенный комплекс исследований позволит разработать технические задания на различные конструкции клапанны-распылительных систем, послуживших основанием для создания, освоения и внедрения в 1968-1964 гг на ХЗ МТИСП 7 типов клапанов и 14 типов распылителей и насадок.

4.2. Исследование полимерных материалов для клапанны-распылительных систем аэрозольных упаковок

Учитывая специфику фармацевтических аэрозолей с самого начала работ по созданию клапанны-распылительных систем нами был проведен комплекс исследований по подбору для них различных материалов.

В связи с тем, что в лекарственных препаратах весьма трудно обнаружить незначительные количества веществ, извлекаемых из полимеров, в качестве модельных сред были взяты этиловый спирт 96 и 70%, хладоны I2 и смесь II с I2 и масла (оливковое, касторовое и вазелиновое), составляющие основу многих препаратов. Исследовались физико-химические (набухание и вымываемость) и физико-механические (твердость, прочность, удлинение, удельная ударная вязкость) свойства полимерных материалов после контакта со средой.

При изучении физико-механических свойств пластмасс установлено, что контактируя с модельными средами в течение года, они noticeably изменились.

Коэффициенты набухания пластмасс в испытываемых средах и аэро-

зольных препаратах представлены в таблице 5. Как видно из таблицы 5, наименьший коэффициент набухания имеют пентапласт (п), поликарбонат (ПК), полиамид-12 и фторопласт-4. Однако П и Ф-4 не технологичны при переработке в изделия, а ПК и П-12 не имеют разрешения к применению для изделий, контактирующих с лекарственными средствами.

Таблица 5
Коэффициенты набухания пластмасс в средах и препаратах

Наименование среды и пре- парата	Поли- этилен ВЧ	ПЭ НД	ПП	ПК	П-12	П	Ф-4
Уксусная кислота	18,0	10,4	18,0	0,77	2,4	0,7	6,5
Уксусная кислота с 12	26,0	2,1	23,0	2,1	4,2	0,14	5,5
Р-р борной кислоты	0,45	0,2	0,4	-	1,1	0,4	0,2
Хлористый этил	9,3	0,2	9,7	6,2 ^ж	4,2	7,4	-
Исодипент	2,4	5,0	3,6	1,5	2,63	0,2	0,9
Нитрометан	10,3	18,0	14,6	0,8	3,17	0,3	5,2
Нитрометан	6,3	13,0	11,5	1,2	3,7	0,25	3,3
Ливинан	9,7	15,0	11,5	1,2	3,56	0,33	4,3
Аэрозоль нитрозола	4,4	4,8	4,5	-	3,8	0,2	-
Эфатин	8,4	4,0	15,3	-	5,4	0,5	-
Оксидолозол	4,5	2,6	10,1	-	3,5	0,2	-

ж) образец деформировался.

В результате исследований физико-механических свойств пластмасс после хранения в течение года в аэрозольных упаковках установлено, что удельная ударная вязкость не изменяется у пентапласта, уменьшается у полипропилена и полиамида-12 на 10-12%; твердость полипропилена не изменяется, полиамида-12 - уменьшается на 5-20%, а пентапласта - увеличивается на 10%; прочность и твердость полипропилена не изменяются, а полиамида-12 - уменьшается на 5-20%.

Коэффициенты набухания резин в модельных средах и в большинстве препаратов находятся в пределах 6-18%. Лучшей из исследованных оказалась резина марки 3628с (коэффициент набухания 5-7), которая была рекомендована для изготовления уплотнительных деталей клапанов. Однако спиртовые вытяжки из нее изменяли окраску.

В связи с этим, совместно с Ленинградским филиалом НИИРП нами была проведена работа по созданию новых марок резин на основе бутадиен-нитрильного каучука СНН-40АСМ с нетемнеющим противостарителем НН-2246 (Агидол-2). Из разработанных и изученных резин марок

МА-46, МА-53, МА-54, МА-87, МА-88, МА-159, МА-160, МА-161 лучшей оказалась резина марки МА-160, на которую получено разрешение к применению в производстве уплотнительных деталей клапанов (заключение ВНИИМТ от 20.04.82). Ее внедрение в производство осуществлено на ХЗ МПКСИ (акты от 9.09.82 и 15.02.83).

Для изготовления уплотнительных деталей клапанов мы провели исследования по поиску пластмасс, наиболее стойких в препаратах. В результате исследований было установлено, что для их изготовления возможно применение ПЭ ВД марок ИВ303-120 и ИВ303-070 (ГОСТ 16337-77). При этом, герметичность аэрозольных упаковок осталась в тех же пределах, что и при использовании резины (акт испытаний от 5.06.82).

Предложенная замена резиновых уплотнительных деталей на полиэтиленовые (удостоверение на рад.предложение № 2565 от 8.04.82) позволила снизить трудоемкость при изготовлении и улучшить стабильность препаратов в упаковке. Экономический эффект составил 85,4 тыс. руб. (справка ХЗ МПКСИ от 30.02.87 № 761-ГН, акт внедрения от 30.01.87 г.).

В результате проведенных исследований были разработаны, освоены и внедрены в производство в 1968-1984 гг. 7 типов клапанов: "КНН" - нажимной непрерывного действия, используемый для препаратов Ингалипт, Оксидициклозол, Вивизоль, Левовинизоль, Ливман, Пропосол, Олазол, Бенкортозол, Цимезоль, Гипнозол и аэрозоль Интазола; "КНД-0,1" - нажимной дозирующего действия на 0,1 см³ для препаратов Каметон и Камфромон; "КН" - качательный для препарата Дитризол; "КНДПД - 0,1" - нажимной дозирующий для противоастматического препарата Эфатин; "КНД-0,3" и "КНД-1,0" - нажимные дозирующие на 0,3 и 1,0 см³; "КННП" - нажимной непрерывного действия для порошковых препаратов группы Уадизол и 14 типов распылителей и насадок для различных путей введения препаратов: "РГ" - для горла; "РНЗ" и "РН-1" - для носа; "РНА" - противоастматический, "РНКСР" - для наружных покрытий, суспензий и растворов; "РКСР" - для пленкообразующих препаратов, суспензий и растворов с высокой вязкостью; "РК" - для горла к качательному клапану; "РН" - наружный к качательному клапану; "НВ", "НВ-1" и "НВ-2" - насадка вагинальная для растворов и пен; "НС-1", "НС-2", "НС-3", "НС-4" и "НС-5" - насадка стоматологическая с различными длиной и изгибом трубки; "НД" - насадка целовая для пен; "НО" - насадка офтальмологическая и "НП" - насадка пенная для наружного и ректального применения (справка ХЗ МПКСИ № 761/ГН от 30.01.87 и сводный акт внедрения от 30.01.87).

Исследованы и рекомендованы полимерные материалы для изготовления деталей клапанно-распылительных систем: ПП и ПЭ НД - для корпуса и штока; ПЭ ВД - для сифонной трубки и уплотнительных деталей клапана; резины 3826с и МА-160 - для изготовления уплотнительных деталей клапана; ПЭ НД, ПЭ ВД и ПП - для изготовления насадок, распылителей и задатных колпачков. Разработана нормативно-техническая документация: ТУ 64-2-11-68, ТУ 64-2-57-83 "Клапаны для медицинских аэрозольных упаковок"; ТУ 64-2-12-68, ТУ 64-2-58-70, ТУ 64-2-59-70 и ТУ 64-2-189-79 "Распылители и насадки для медицинских аэрозольных упаковок".

5. Изучение влияния радиационного метода стерилизации на детали аэрозольных упаковок

По свидетельству авторитетных источников, определенная часть аэрозольных препаратов не требует стерилизации, а лишь асептических условий при изготовлении (С. Боулс, 1969). Однако, в практике современной фармакотерапии используется значительная группа аэрозолей, требующих абсолютной стерильности: препараты для лечения ран и ожогов, обработки операционного поля и др.

В процессе исследований нами было изучено действие радиационной стерилизации (в дозах 2,0 - 4,0 Мрад) на свойства полимерных материалов (полиолефинов, резин), пропеллентов (хладонов II, I2, II4 и С-318), стеклянных баллонов с полимерным покрытием и алюминиевых баллонов, применяемых в настоящее время для изготовления аэрозольных упаковок.

С помощью ИК-спектров обнаружено, что при облучении ПЭ происходит его окисление, что подтверждается увеличением интенсивности поглощения при частоте 1720 см^{-1} (валентные колебания С=О групп). Очевидно, происходит дополнительное структурирование, вызванное рекомбинацией радикалов и образованием перекисных мостиков за счет диффузии кислорода в полимер.

Наряду с известным место окислением при облучении происходит увеличение ненасыщенности, на что указывает появление полосы поглощения при частоте 965 см^{-1} , свидетельствующей о появлении трансовиниленовых групп, и некоторое увеличение полосы при частоте 1627 см^{-1} (винилиденовые группы). Выявленные в результате облучения изменения связаны с известным место процессом деструкции.

Нами обнаружено, что в результате облучения незначительно изменяются некоторые физико-механические свойства полимеров. На 2-5% увеличивается твердость и прочность полимеров, на 10-15% снижаются

относительное удлинение и удельная ударная вязкость, увеличивается хрупкость. Однако следует отметить, что все эти изменения невелики и не могут оказать существенного влияния на работу аэрозольной упаковки.

При облучении пропеллентов указанными дозами происходит их частичное разложение (особенно у хладагента II), о чем свидетельствуют увеличение кислотности и появление непредельных соединений. После облучения все хладоны имели неприятный запах, а содержание сухого остатка в них увеличилось.

Облучение алюминиевых баллонов не привело к каким-либо изменениям их свойств. У облученных стеклянных баллонов изменился цвет - стекло стало светло-коричневым и произошел сдвиг pH в сторону увеличения (при норме 1,7 для стекла HC-2, после облучения он составил 2,14).

В связи с изложенным, радиационный метод может быть рекомендован для стерилизации клапано-распылительных систем, детали которых не претерпевают значительных изменений при облучении, и алюминиевых баллонов.

6. Контроль качества и технологические особенности производства фармацевтических аэрозолей

Качество аэрозольных упаковок зависит от многих факторов (правильного выбора состава препарата, пропеллента, баллона, клапана, распылителя или насадки и др.) и требует особой формы контроля. При этом эффективные методы и средства контроля качества на всех уровнях приобретают важное значение, так как позволяют влиять на технологический процесс изготовления и получать готовые упаковки с минимальной дефектностью и большим сроком эксплуатации.

Качество и надежность клапанов, медные детали которых в основном изготовлены из полимерных материалов, определяются совокупным действием большого количества производственных факторов, влияющих те или иные погрешности и обусловлены: природой выбранного материала, способом изготовления деталей с учетом их конструкции и стабильностью процесса переработки. Каждое из указанных свойств является функцией (Y_i) комплекса трех групп изменяющихся факторов $Y_i = f(M_i; T_i; K_i)$, где M_i - материальный фактор, учитывающий физико-химические особенности макромолекулярной системы (полидисперсность, разветвленность, наличие наполнителей и др.); T_i - технологический фактор - учитывает способ изготовления и параметры переработки полимера в изделие; K_i - конструктивный фактор, характеризующий конструкцию изделия и оснастки.

Очень высокие требования необходимо предъявлять к изготовлению баллонов, независимо от того, из каких материалов они изготавливаются. Особенно важными характеристиками являются прочность и геометрические размеры.

Для стеклянных баллонов очень важным показателем является параллельность горловины и дна. Во время герметизации баллоны подвергаются осевым и радиальным нагрузкам. Эти нагрузки добавляют баллоку напряжение на сжатие, что может привести к незаметному излому стекла у горловины баллона, которое в дальнейшем под действием внутреннего давления разрушится. Проведенные эксперименты показали, что допустимая непараллельность горловины и дна баллона не должна превышать 0,05 мм.

И, наконец, не менее важным является правильный выбор технологии наполнения аэрозольных упаковок, начиная со стадии приготовления концентрата, мойки баллонов, подачи их на линию наполнения, крепления клапана, введения пропеллента и др. и заканчивая контролем готовой продукции.

Резкие термоудары при мойке холодных стеклянных баллонов могут привести к растрескиванию, что не видно под полимерной оболочкой. Такие баллоны на стадии наполнения пропеллентом или испытания на прочность и герметичность обязательно разрушатся. Удаление воздуха из баллонов перед наполнением является необходимой операцией. При креплении клапана на баллон важно выбрать такие условия, которые бы обеспечили необходимую герметичность, однако не разрушили горловину баллона. Скорость введения пропеллента должна быть такой, чтобы обеспечить заданную производительность, однако, при этом не нарушать целостности баллона и клапана. И, наконец, условия проверки аэрозольных упаковок на прочность и герметичность должны обеспечить их качество.

Испытание упаковок на прочность и герметичность производится после их наполнения в ванне с водой при температуре $45 \pm 5^\circ\text{C}$.

Расчет времени пребывания баллона в воде можно произвести теоретически, исходя из количества передаваемого тепла, коэффициента теплопроводности материала баллона, площади поверхности и толщины стенки, а также величины давления в баллоне. Следовательно, для алюминиевых баллонов время испытания в ванне должно составлять 6 мин., а для стеклянных с полимерным покрытием - 20 мин. Однако, проведенные нами эксперименты показали, что максимальное давление в упаковке при температуре воды 50°C достигается за 7-8 мин, а для стеклянных с полимерным покрытием толщиной 1,0 мм - за 14-15 мин.

Расчет минимальных утечек пропеллента из баллона (Δm) производили по формуле:

$$\Delta m = (m_1 - m_2) \cdot \frac{365 \cdot 24}{\tau} \quad (5),$$

где: m_1 - начальная масса упаковки (г); m_2 - масса упаковки (г) после выдержки в течение испытания τ (час.); $365 \cdot 24$ - время в часах за год. Установлено, что теоретическая и фактическая минимальные утечки в год составляют 2,5-3,6г при применении в качестве материала для изготовления уплотнительных деталей клапана резины марок 3826с, МА-160 и ПЭВД (акт испытаний от 2.03.1982 и 5.06.1982).

Величину дозы (m), выдаваемую дозирующим клапаном, необходимо определять предварительным нажатием 3-5 раз на сток клапана. Затем упаковку взвешивают (m_2), нажимают 5 раз с интервалом 10-15 сек. и вновь взвешивают (m_3). Масса одной дозы определяется по формуле:

$$m = \frac{m_2 - m_3}{5} \quad (6)$$

Для дозирующих клапанов "КНД-01" и "КНДПА-0,1" доза составляет $0,1 \text{ см}^3 \pm 1\%$ (протокол испытаний от 02.03.1982).

Процент выхода содержимого (X) рассчитывался нами по формуле:

$$X = \frac{m_1 - m_4}{5} \cdot 100, \quad (7)$$

где m_4 - масса упаковки после удаления из нее содержимого (г);

m_5 - масса содержимого, указанного на упаковке (г).

Кроме того, нами были разработаны методы определения качества полимерных материалов, коррозионных испытаний алюминиевых баллонов, наружных и внутренних (антикоррозионных) полимерных покрытий (прочность, толщина, проницаемость, твердость, эластичность, оптические свойства, химическая устойчивость и др.), рекомендации для включения в нормативно-техническую документацию.

В результате проведенных работ разработаны разделы "Упаковка" в ФС и ВФС на аэрозольные препараты и проект общей статьи "Аэрозоли" для Государственной фармакопеи СССР XI издания.

Для организации промышленного производства деталей аэрозольных упаковок (баллонов и клапанный-распылительных систем), наполнения аэрозольных упаковок, нанесения печати на них были разработаны и выданы исходные данные проектной организации (Киевскому филиалу Гипромедпром, Гипромедпрому, НИО "Прогресс") и предприятиям по изготовлению баллонов и клапанный-распылительных систем (ХЗ ЖИИС, Солнечногорскому и Ковровскому стекольным заводам), а также напоя-

нения аэрозольных упаковок (справки и акты заводов и ВНИИХТЭС, указанные выше и справки ПХХО "Октябрь" от 14.02.89 № 16-14 и НПО "Гидролизпром" от 10.02.89 № 2/30-11-1584).

ВЫВОДЫ

1. Впервые в отечественной практике осуществлен комплексный подход к разработке, созданию и внедрению в промышленное производство специфических видов упаковок для лекарственных средств - фармацевтических аэрозолей.

2. Исследовано влияние состава стекла, формы баллонов, толщины стенки и др. на свойства аэрозольных баллонов. Разработано 4 типа-размера стеклянных баллонов из стекла марки НС-2 и требования, предъявляемые к ним.

Впервые в мировой практике разработана и внедрена технология покрытия стеклянных аэрозольных баллонов пористообразным полиэтиленом высокого давления. Изучено влияние наполнителей, красителей, внешних факторов и режимов переработки на физико-химические и физико-механические свойства покрытий.

Разработаны и внедрены рецептуры и технологии покрытия стеклянных баллонов пластизолом на основе поливинилхлорида. Исследованы и выбраны пластификаторы, модификаторы и термостабилизаторы ПВХ-пластизольной. Изучено влияние природы пластификатора, размеров частиц ПВХ и др. на реологические характеристики пластизолов. Исследована термостабильность и ее влияние на процесс переработки ПВХ-пластизолов в покрытия.

3. Разработаны научно обоснованные рекомендации по применению алюминиевых баллонов для фармацевтических аэрозолей. Исследовано течение коррозии в аэрозольных упаковках из алюминия для прогнозирования коррозионных процессов при разработке составов препаратов. Изучен ряд лакокрасочных материалов и внесен в НТД лак СЛ-559 с целью антикоррозионной защиты алюминиевых баллонов.

На основании проведенных исследований доказана стабильность препаратов Каметон, Камфосен, аэрозоль Интазола в алюминиевых баллонах.

4. Разработаны, исследованы и внедрены в практику 7 типов клапанов и 14 типов распылителей и насадок для аэрозольных препаратов различных направленности действия и путей введения.

Изучен механизм распыления лекарственных средств с помощью аэрозольных упаковок и разработаны потребительские свойства аэро-

зольных препаратов (качество распыления, доза и др.).

Проведены исследования по изучению взаимодействия модельных сред и лекарственных препаратов с полимерными материалами (пласт-массами и резинами), позволившие рекомендовать их для изготовления деталей клапано-распылительных систем (полиолефины, резины марок 3826с и МА-160).

5. Исследовано влияние радиационного метода стерилизации на свойства аэрозольных упаковок. Показано, что при облучении полимеров соответствующими стерилизующими дозами, физико-механические свойства материалов не претерпевают значительных изменений. Обоснована возможность использования этого метода для стерилизации клапано-распылительных систем и алюминиевых баллонов.

6. Исследованы режимы испытания готовых упаковок и характеристики, определяющие их свойства. Разработаны методы контроля качества аэрозольных упаковок к технологические параметры их производства, вошедшие в проект общей статьи "Аэрозоли" для ГФ СССР XI издания.

7. Разработано 28 технических заданий на аэрозольные баллоны, клапано-распылительные системы, беспроPELLентные упаковки, установки для нанесения покрытий на баллоны и др.; 2 промышленных регламента; 7 технических условий; разделы "Упаковка" в ВФС и ФС на аэрозольные препараты, выпускаемые промышленностью; ведомости изменений к ФС на препараты Каметон, Камбомен и аэрозоль Нитазола для их выпуска в алюминиевых баллонах.

8. Разработаны и выданы проектными организациями и промышленным предприятиям исходные данные для проектирования и организации промышленного производства аэрозольных упаковок и лекарственных средств в них мощностью более 20 млн в год. Оказана помощь в организации промышленного производства.

Общий экономический эффект, полученный народным хозяйством от внедрения разработок, составил 2 млн. 648,7 тыс.руб. Экономическая эффективность на 1 руб. затрат составила около 3 руб.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях

1. А.С. 355056 СССР, МКИ В 44d 1/095. Подвеска для крепления стеклянных баллонов /Н.Г.Аврутин, А.Ф.Афанасьева, Ю.В.Дроздов, Г.К.Дегрибо, Н.Г.Телятников, Л.С.Теллерман-Великий (СССР). - № 1340347/23-0; Заявлено 09.06.69; Опубл. 16.10.72 //Открытие. изобретения. - 1972. - № 31. - С. 19.

2. А.с. 732325 СССР, МКИ С 08 L 27/06, С 08 I 63/02. Полимерная композиция для покрытий /Д.С.Великий, Н.В.Прилуцкая, О.Ф.Трухачев, И.Л.Солнцева (СССР). - № 2554130/23-05; Заявлено 16.12.77; Опубл. 05.05.80 //Открытия. Изобретения. 1980. - № 17. - С. 103.
3. А.с. 1183315 СССР, МКИ С 08 L 27/06, С 08 K 5/00. Полимерная композиция на основе поливинилхлорида /Д.С.Великий, В.В.Мальцев, О.Ф.Трухачев и др. - № 3685550/23-05; Заявлено 02.01.84; Опубл. 07.10.85 //Открытия. Изобретения. - 1985. - № 37. - С. 106.
4. Антикоррозионная защита алюминиевых баллонов для медицинских препаратов /Л.В.Себенко, Г.С.Башура, Д.С.Теллерман-Великий, О.Ф.Трухачев //Материалы мед. секции и секции "аэрозольные баллоны" II Всесоюз. "конф. по аэрозолям, Одесса, 25-28 сент.1972 г. - М., 1972. - С. 192-193.
5. Башура Г.С., Великий Д.С., Башура А.Г. Вопросы терминологии лекарственных аэрозолей //III Всесоюз. съезд фармацевтов: Тез. докл., Кишинев, 14-17 окт. 1980. - Кишинев, 1980. - С. 328-329.
6. Башура Г.С., Теллерман-Великий Д.С., Себенко Л.В. Изучение возможности применения металлических баллонов для фармацевтических аэрозолей //Хим.-фармац.журн. - 1977. - Т. II, № 7. - С. 115-121.
7. Башура Г.С., Теллерман-Великий Д.С., Себенко Л.В. Металлические аэрозольные баллоны и защита их от коррозии //Пробл. антибиотиков. - 1969. - № 2-3 (27-28). - С. 61-91.
8. Башура Г.С., Теллерман-Великий Д.С., Себенко Л.В. Металлические баллоны для упаковки фармацевтических аэрозолей //Хим.-фармац. пром-сть: Обзор. информ. ЦЕНТИ Медпром. - М., 1975. - Вып. 3. - 37 с.
9. Башура Г.С., Теллерман-Великий Д.С., Зайцева И.Г. Применение полимеров для изготовления фармацевтических аэрозолей //III науч. симпозиум. "Синтетические полимерные материалы медицинского назначения", 13-15 сент. 1977 г., Белгород-Днестровский: Тез.докл. - М., 1977. - С. 11.
10. Башура Г.С., Теллерман-Великий Д.С., Трухачев О.Ф. Стерилизация аэрозольных упаковок //Пробл. антибиотиков. - 1969. - № 2-3 (27-28). - С. 72-81.
11. Великий Д.С., Оридородо Л.М., Берлин А.Н. Беспроцентные упаковки для распыления лекарственных средств //Оптимизация лекарств. обеспечения и пути повышения эффективности фармац. науки: Тез. докл. республ. науч. конф., 21-22 окт. 1986 г. - Харьков, 1986. - С. 49-50.
12. Великий Д.С. Вопросы качества и надежности аэрозольных упаковок //Тез. докл. науч.-техн. конф. "Основные направления работ

- в области создания лекарственных средств в аэрозольных упаковках и перспективы их производства", Ленинград, 28-29 мая, 1981. - М., 1981. - С. 17-20.
13. Великий Л.С. Механічні насосно-дозувачі клапани для розпилення ліків // Фармац. журн. - 1987. - № 1. - С. 32-35.
 14. Великий Л.С., Башура Г.С. Новые аэрозольные упаковки // Хим.-фармац. журн. - 1979. - Т. 13, № 1. - С. 79-84.
 15. Великий Л.С., Берлин А.Н., Трухачев О.В. Связь реологии и качества пластмассовых деталей клапано-распылительных систем фармацевтических аэрозолей // Осн. направл. работы по улучшению качества лекарств. средств: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф., 18-19 окт. 1983 г. - Харьков, 1983. - Ч. II. - С. 26-27.
 16. Великий Л.С. Состояние и перспективы производства аэрозольных упаковок для лекарственных средств // Оптимизация лекарств. обеспечения и пути повышения эффективности фармац. науки: Тез. докл. республ. науч. конф., 21-22 окт. 1986. - Харьков, 1986. - С. 113.
 17. Влияние ионизирующих излучений на свойства материалов, используемых для изготовления фармацевтических аэрозолей / Г.С. Башура, Л.С. Великий, В.А. Мдгварели, Л.И. Мартыненко // Тез. докл. I Всесоюз. науч.-техн. конф. по радиационной стерилизации мед. продукции, 24-26 окт. 1978 г. - М., 1978. - С. 56-57.
 18. Влияние радиационной стерилизации на свойства некоторых полимерных материалов, применяемых для изготовления аэрозольных упаковок / Г.С. Башура, Л.С. Теллерман-Великий, В.А. Мдгварели, И.Г. Зайцева // Пром-сть мед. стекла и пластич. масс: Реф. информ. / ЦЕНТИ Медпром. - М., 1974. - Вып. 3. - С. 5-8.
 19. Вспомогательные материалы в производстве упаковки фармацевтических аэрозолей / Л.С. Великий, Л.В. Савенко, И.Г. Зайцева и др. // Тез. докл. IV съезда фармацевтов Украинской ССР, 23-25 окт. 1984. - Запорожье, 1984. - С. 108-109.
 20. Дневные флуоресцентные пигменты для полистилена / Л.Н. Сальвинская, Д.Г. Парясллова, М.М. Гернер, Л.С. Теллерман-Великий, Л.И. Кормилова // Тез. докл. Всесоюз. совещ. по орган. ламинофорам, 15-17 сент. 1976 г. - Харьков, 1976. - С. 47.
 21. Использование эпоксифиров для стабилизации поливинилхлорида / Л.С. Теллерман-Великий, Н.В. Прилуцкая, И.Д. Солнцева и др. // Вестн. Харьковского политехн. ин-та, - Харьков, 1978. - Вып. II. Химия и хим. технология орган. веществ. - С. 34-37.
 22. К вопросу упаковки фармацевтических аэрозолей / Л.С. Великий,

- Г.С.Башура, И.Г.Зайцева и др. //Тез. докл. III съезда фармацевтов Украинской ССР, 5-7 сент. 1979 г. - Харьков, 1979. - С. 117-118.
23. К контролю качества аэрозольных упаковок /Г.С.Башура, Л.С.Теллерман-Великий, В.А.Мцгварели и др. //Мед. аэрозоли: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. - М., 1971. - Ч. I. - С. 33-37.
24. Крашение порошкообразного полиэтилена дневными флуоресцентными пигментами /Л.Н.Сальвицкая, Л.С.Теллерман-Великий, Д.Г.Переядлова, О.Ф.Трухачев //Хим.-фармац. журн. - 1976. - Т. 10, № 6. - С. 104-107.
25. Люминисцентное окрашивание пластизолов на основе поливинилхлорида /Л.С.Великий, Л.Н.Сальвицкая, Т.В.Чумак, О.Ф.Трухачев //Тез. докл. Всесоюз. конф. "Органические хлориформы и их применение в народном хозяйстве, 5-7 дек. 1984 г. - Харьков, 1984. - С. 31.
26. Некоторые достижения в области создания тары для аэрозольных упаковок /Л.С.Великий, Г.С.Башура, Л.В.Себенко, О.Ф.Трухачев //Тез. докл. науч.-техн. конф. "Основные направления работ в области создания лекарственных средств в аэрозольных упаковках и перспективы их производства", Ленинград, 28-29 мая 1981. - М., 1981. - С. 21-22.
27. О стерилизации аэрозольных упаковок /Г.С.Башура, Л.С.Теллерман-Великий, В.А.Мцгварели, И.Г.Зайцева //Хим.-фармац. пр-сть: Реф. информ. /ЦЕНТИ Медпром. - М., 1975. - Вып. I. - С. 3-13.
28. Определение качества распыления аэрозольных препаратов по статическим отпечаткам факелов /О.Ф.Трухачев, Л.С.Теллерман-Великий, Г.С.Башура, В.А.Мцгварели //Мед. аэрозоли: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. - М., 1971. - Ч. I. - С. 51-55.
29. Оптимизация рецептуры пластизола на основе поливинилхлорида для покрытия стеклянных аэрозольных баллонов /И.Л.Солнцева, С.М.Калпун, О.Ф.Трухачев, Л.С.Великий, Н.В.Прилуцкая //Хим.-фармац. журн. - 1980. - Т. 14, № 4. - С. 76-78.
30. Пластификация хлорсодержащих полимеров монооксифирами /Н.В.Прилуцкая, И.Л.Солнцева, Л.С.Великий, О.Ф.Трухачев //Материалы науч.-техн. конф. по пластификации полимеров. - Казань, 1980. - С. 132.
31. Пластмассы для аэрозольных упаковок /И.Г.Зайцева, Г.С.Башура, О.Ф.Трухачев, Л.С.Теллерман-Великий //Пластмассы со специальными свойствами (термо-, тепло-, морозо-, водо- и химстойкостью, устойчивостью к действию пищевых продуктов) и их применение /

- /Под ред. проф. А.Ф.Николаева. - Л., 1972. - С. 9-14.
32. Покрытие стеклянных аэрозольных баллонов защитными оболочками /П.П.Неугодов, Г.С.Башура, Л.С.Теллерман-Великий, В.А.Мдгварели //Хим.-фармац. журн. - 1970. - Т. 4, № 2. - С. 37-42.
 33. Покрытие стеклянных аэрозольных баллонов защитными оболочками. III. Влияние режимов охлаждения на структуру и свойства покрытий /П.П.Неугодов, Л.С.Теллерман-Великий, О.Ф.Трухачев и др. //Хим.-фармац. журн. - 1972. - Т. 6; № 9. - С. 32-37.
 34. Полимерное покрытие стеклянных аэрозольных баллонов вихревым напылением. Сообщ. 2 /П.П.Неугодов, Л.С.Теллерман-Великий, О.Ф.Трухачев, Г.С.Башура // Хим.-фармац. журн. - 1972. - Т.6, № 3. - С. 38-42.
 35. Полимерные покрытия для стеклянных аэрозольных баллонов /А.Ф.Афанасьева, З.Д.Корягина, А.Ф.Стреленко, М.Я.Забара, В.В.Дроздов, Л.С.Теллерман-Великий //Пластические массы. - 1971. - № II. - С. 65.
 36. Полимеры для упаковки ГИС /Л.С.Великий, Г.С.Башура, О.Ф.Трухачев и др. //III Всесоюз. съезд фармацевтов: Тез. докл., Кишинев, 14-17 окт. 1980. - Кишинев, 1980. - С. 106.
 37. Применение полимерных покрытий для защиты стеклянных аэрозольных баллонов /А.Ф.Афанасьева, З.Д.Корягина, А.Ф.Стреленко, М.Я.Забара, В.Ф.Дроздов, Л.С.Теллерман-Великий //Информация о научно-техническом сотрудничестве СЭВ. - 1971. - № 30. - С. 34-36.
 38. Применение полиэтилена для покрытия стеклянных аэрозольных баллонов /Л.С.Теллерман-Великий, О.Ф.Трухачев, Г.С.Башура, Н.П.Бублик //Пластические массы на основе полиолефинов, фторолонов, пентааласта /Под ред. проф. А.Ф.Николаева. - Л., 1972. - С. 14-18.
 39. Пути повышения качества фармацевтических аэрозолей /Л.С.Великий, Г.С.Башура, Л.В.Себенко и др. //Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф., 18-19 окт. 1983 г. - Харьков, 1983. - Ч. II. - С. 24-25.
 40. Радиационная стерилизация пластмассовых деталей аэрозольных упаковок /О.Ф.Трухачев, Л.С.Теллерман-Великий, Г.С.Башура, И.Г.Зайцева //Материалы медицинской секции и секции "аэрозольные баллоны" II Всесоюз. конф. по аэрозолям, Одесса, 25-28 сент. 1972 г. - М., 1972. - С. 195.
 41. Себенко Л.В., Башура Г.С., Теллерман-Великий Л.С. Влияние по-

- верхностно-активных веществ на коррозию аэрозольных баллонов //Тез. 3-й Всесоюз. конф. по аэрозолям, Ереван, окт. 1977 г. - М., 1977. - Т. 2. - С. 250-251.
42. Себенко Л.В., Трухачев О.Ф., Теллерман-Великий Л.С. Коррозия в металлических баллонах аэрозольных упаковок и пути ее устранения //Мед. аэрозоли: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. - М., 1971. - Ч. 1. - С. 12-15.
43. Себенко Л.В., Теллерман-Великий Л.С., Башура Г.С. Металлические баллоны в аэрозольных упаковках //Хим.-фармац. журн. - 1976. - Т. 10, № 4. - С. 94-99.
44. Себенко Л.В., Неугодов П.П., Теллерман-Великий Л.С. Электрохимические тесты исследования аэрозольных упаковок //Тез. 3-й Всесоюз. конф. по аэрозолям, Ереван, окт. 1977. - Т. 2. - С. 251-252.
45. Состояние конструкторских и технологических работ в области создания клапано-распылительных систем для фармацевтических аэрозолей /Л.С.Теллерман-Великий, Г.С.Башура, И.Г.Зайцева и др. //Хим.-фармац. журн. - 1975. - Т. 9, № 12. - С. 46-54.
46. Теллерман-Великий Л.С. Исследования в области разработки технологии покрытий стеклянных баллонов для фармацевтических аэрозолей: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. - Ставрополь, 1973. - 27 с.
47. Теллерман-Великий Л.С., Себенко Л.В., Трухачев О.Ф. Исследование коррозии в аэрозольных упаковках //Сопр. пробл. фармацевтической науки и практики: Тез. докл. II съезда фармацевтов Украинской ССР. - Киев, 1972. - С. 305-307.
48. Теллерман-Великий Л.С., Башура Г.С., Трухачев О.Ф. К вопросу определения цвета покрытий на стеклянных аэрозольных баллонах //Хим.-фармац. журн. - 1974. - Т. 8, № 3. - С. 32-37.
49. Теллерман-Великий Л.С. К вопросу производства стеклянных аэрозольных баллонов //Мед. аэрозоли: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. - М., 1971. - Ч. 1. - С. 16-21.
50. Теллерман-Великий Л.С., Себенко Л.В. К вопросу электрохимической коррозии в аэрозольных упаковках медицинского назначения //Тез. 3-й Всесоюз. конф. по аэрозолям, Ереван, окт. 1977 г. - М., 1977. - Т. 2. - С. 252-254.
51. Теллерман-Великий Л.С., Трухачев О.Ф. Создание защитных полимерных оболочек на стеклянных аэрозольных баллонах //Мед. аэрозоли: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. - М., 1971. - Ч. 1. - С. 21-23.

52. Теллерман-Великий Л.С., Трухачев О.Ф., Башура Г.С. Стекланные баллоны для медицинских аэрозолей //Материалы медицинской секции и секции "аэрозольные баллоны" II Всесоюз. конф. по аэрозолям, Одесса, 25-26 сент. 1972 г. - М., 1972. - С. 193-194.
53. Трухачев О.Ф., Теллерман-Великий Л.С., Башура Г.С. Пластизоли для покрытия стеклянных аэрозольных баллонов //Тез. 3-й Всесоюз. конф. по аэрозолям, Ереван, окт. 1977 г. - М., 1977. - Т. 2. - С. 255-257.
54. Фармацевтические аэрозоли /Г.С.Башура, П.П.Неугодов, Я.И.Хаджай, Л.С.Теллерман-Великий. - М.: Медицина, 1978. - 272 с.

А.В.В.

Подписано к печати 22.II.91г., формат 60х84
I/16, бумага для множительных аппаратов, печать
офсетная, ротاپринт, Ш ХУС, зак. № 2021, т.100,
310002, г. Харьков, ул. Маршала Бажанова, № 28.