

ЕКОЛОГІЧНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ УПАКОВКИ З НАПОВНЕНОГО ТЕРМОРЕАКТИВНОГО ФЕНОЛ-ФОРМАЛЬДЕГІДНОГО ПОЛІМЕРУ

Становська І.І.¹, Кравченко І.А.¹, Науменко Є.О.¹, Монова Д.А.²

¹Одеський національний політехнічний університет
пр. Шевченка, 1, 65044, м. Одеса
stanovskairaida@gmail.com;

²Черкаський державний технологічний університет
бульв. Шевченка, 460, 18006, м. Черкаси

Розглянуто і систематизовано наукові підходи, принципи і критерії аналізу та дослідження таблетованих лікарських засобів, що надходять до лікарських установ та в аптечну мережу, упакованих у так звані блістери. Блістери – це контурно-чарункове пакування, яке виконане з полімерної плівки і має форму, близьку до форми таблетки. Блістери найчастіше виготовляють із полімерної плівки, яка, як правило, утворює досить жорсткий каркас. Завдяки таким властивостям вона захищена від механічних пошкоджень, потрапляння вологи і забруднень. Матеріали для виготовлення полімерної плівки можуть бути різні: поліпропілен, поліетилен, полівінілхлорид, полівінілденхлорид та інші. На жаль, термопластичні поліетиленові вироби завдають величезної шкоди екології довкілля, адже період розпаду, наприклад, поліетилену перевищує 100 років, тоді як час використання цього ж широко поширеного матеріалу становить у середньому не більше 30 хвилин. При цьому, згідно з дослідженнями, в Україні на одну людину припадає понад 500 поліетиленових виробів на рік, тоді як, наприклад, житель Німеччини використовує всього близько 40. Поліетиленові вироби в усьому світі вже визнані шкідливими і небезпечними. Залежно від щільності вони розкладаються від 100 до 400 років і водночас призводять до загибелі риб і тварин. Багато країн або взагалі заборонили поліетилен як тару і упаковку, або ввели обмеження на нього. У роботі для розв'язання поставлених завдань рекомендовано перехід від використання стовідсоткового (суцільного, наповненого) полімеру до полімеру, наповненого відносно хімічно нейтральним і міцним мінеральним наповнювачем, наприклад пудроподібним окисом кремнію. Рекомендація випливає з того безсумнівного факту, що зменшення кількості полімеру, який у підсумку опиняється в довкіллі, пропорційне його зменшенню в складі полімерних виробів, що викидаються. Цій мінімізації протидіють кілька чинників, найголовнішими з яких є механічні властивості пакувального матеріалу та газопроникність плівок із нього. Проведено огляд різних видів первинної лікарської упаковки. Створено лабораторні установки для експериментального дослідження механічних і герметичних властивостей наповнених полімерів різного складу. Рекомендовано оптимальний склад пакувальної фармацевтичної плівки: основа – 10% термореактивної фенолформальдегідної смоли; наповнювач – 90% порошок оксиду кремнію (SiO₂).
Ключові слова: полімерні блістери, загроза довкіллю, наповнені полімери, оптимальний склад, герметичність, міцність.

Environmental pharmaceutical packaging from filled thermoreactive phenol-formaldehyde polymer. Stanovska I., Kravchenko I., Naumenko Y., Monova D.

The scientific approaches, principles and criteria for the analysis and research of tableted medicinal products supplied to medical institutions and the pharmacy network packaged in so-called blisters have been considered and systematized. Blisters are a contour-cell pack that is made of polymer film and has a shape similar to a tablet. Blisters are often made of polymer film, which usually forms a rather rigid frame. Thanks to these properties, it is protected from mechanical damage, moisture and contaminants. The materials used to make the polymer film may be different: polypropylene, polyethylene, polyvinyl chloride, polyvinyl chloride, and the like. Unfortunately, thermoplastic polyethylene products do a great deal of damage to the environment. After all, the decay period, for example, of polyethylene exceeds 100 years, while the use of the same widespread material is on average not more than 30 minutes. At the same time, according to research, in Ukraine, more than 500 polyethylene products per year are used per person, whereas, for example, a German resident uses only about 40. Polyethylene products worldwide are already recognized as harmful and dangerous. Depending on their density, they decompose from 100 to 400 years, and at the same time lead to the death of fish and animals. Many countries either banned or imposed polyethylene as packaging or packaging at all. In order to solve these problems, it is recommended to switch from using 100% (solid, unfilled) polymer to a polymer filled with a relatively chemically neutral and strong mineral filler, such as powdered silicon oxide. The recommendation follows from the undoubted fact that the decrease in the amount of polymer that is ultimately found in the environment is proportional to its decrease in the composition of the emitted polymer products. This minimization is counteracted by several factors, the most important of which are the mechanical properties of the packaging material and the gas permeability of the films from it. Various types of primary medicinal product have been reviewed. Laboratory installations for experimental investigation of mechanical and hermetic properties of filled polymers of different composition have been created. The optimal composition of the pharmaceutical packaging film is recommended: the base is 10% thermosetting phenol-formaldehyde resin, the filler is 90% silicon powders (SiO₂).
Key words: polymer blisters, threat to the environment, filled polymers, optimal composition, tightness, durability.

Постановка проблеми. В Україні на одну людину припадає понад 500 поліетиленових виробів на рік, тоді як, наприклад, житель Німеччини використовує всього близько 40. Поліетиленові вироби в усьому світі вже визнані шкідливими і небезпечними. Залежно від щільності вони розкладаються від 100 до 400 років, призводять до загибелі риб і тварин [1].

Багато країн або взагалі заборонили поліетилен як тару і упаковку, або ввели обмеження на нього. Ці країни поступово відмовляються від використання поліетилену. Наприклад, в Європейському Союзі введено норму: 90 виробів на рік для однієї людини, до 2025 року норма зменшиться до 40 виробів.

У деяких країнах поліетилен повністю заборонений. Наприклад, у Китаї такі вироби заборонені ще з 1992 р. Також не можна використовувати поліетиленові вироби в країнах Індокитаю. З 1 липня у двох австралійських штатах набула чинності заборона на використання одноразових пластикових виробів. Штрафи за порушення цієї норми можуть досягати 4,6 тис. доларів.

Трохи раніше заборонили поліетиленові вироби і в Бельгії. Утім, за даними ООН, у світовий океан щорічно викидають 8 млн тон пластику, а екологи побоюються, що до 2050 р. пластику там буде більше, ніж риби.

Актуальність дослідження. Сьогодні велика частина таблетованих лікарських засобів, що надходять до лікарських установ та в аптечну мережу, упакована в так звані *блістери*. Блістери – це контурно-чарункове пакування, яке виконане з полімерної плівки або алюмінієвої фольги та має форму, близьку до форми таблетки [2]. Основна частина капсул і таблеток пакується тільки таким чином. Блістери найчастіше виготовляють із полімерної плівки, яка, як правило, утворює досить жорсткий каркас. Завдяки таким властивостям вона захищена від механічних пошкоджень, потрапляння вологи і забруднень. Матеріали для виготовлення полімерної плівки можуть бути різними: поліпропілен, поліетилен, полівінілхлорид, полівінілденхлорид та інші, що дає простір для прийняття оптимального рішення залежно від результатів вивчення стабільності лікарського засобу.

Але, як сказано вище, такі вироби несуть величезну небезпеку довкіллю. Річ у тому, що період розпаду поліетиленових пакетів, як уже говорилося, перевищує 100 років, тоді як час використання цього ж пакета становить не більше 30 хвилин [3]. Тому навіть зберігання та транспортування великої кількості відпрацьованого поліетилену потребують підвищеної уваги з погляду екологічного навантаження [4].

Зв'язок авторського доробку з важливими науковими та практичними завданнями. Проблема екології в частині забруднення довкілля фармацевтичними упаковками (блістерами) з поліетилену, які розкладаються вельми повільно. Блістер-упаковка – упаковка з термопластичних матеріалів, найчастіше з поліетилену [5]. Вона належить до конструкційних полімерів [6; 7]. Зазвичай блістер-упаковка повторює об'ємну форму виробу або продукту.

У нашій країні набули подальшого розвитку різні види упаковок. Для збереження якості готових лікарських засобів (далі – ГЛЗ) застосовуються первинна та вторинна упаковки. Головний вплив на ГЛЗ має

первинна упаковка, оскільки вона безпосередньо контактує з лікарським засобом [8; 9].

Отже, головне призначення блістерів – механічна підтримка таблетованих ГЛЗ та захист останніх від небажаних хімічних контактів і світла. Одночасно поліетиленові блістери після використання, як правило, викидаються, поповнюючи довкілля сміттям.

Очевидно, якщо відсоток поліетилену в матеріалі блістера зменшити, то, відповідно, зменшується і негативне екологічне навантаження на довкілля.

Найкоротший і найефективніший шлях до такого зменшення – армування матеріалу для блістерів екологічно безпечними наповнювачами природного походження. Один із шляхів до цього – багаточастинні блістери, в яких полімерна упаковка за допомогою термомпресування з'єднується з картоном або фольгою, що одночасно розв'язує і гігієнічні проблеми, які виникають під час довгого контакту ГЛЗ із полімером [10].

Широко відомі також вироби з наповненого полімеру, в яких наповнювач являє собою різні дисперсні фракції різної форми та розмірів [11], серед яких представлені навіть наноконструкції [12]. Фізико-хімічні явища, які спостерігаються під час виготовлення таких композитів [13], суттєво впливають на властивості готових виробів із них [14].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття.

Зменшення кількості поліетилену в елементах упаковки. Очевидно, що згаданий шлях дасть змогу розв'язати проблему утилізації відпрацьованих медичних упаковок. Треба тільки розробити такий склад наповненого полімеру, щоб останній мав достатню міцність і герметичність для дієвого захисту лікарської форми від дії навколишнього середовища.

Тому **метою роботи** є значне підвищення екологічних показників фармацевтичних упаковок шляхом заміни суцільного матеріалу для останніх на наповнені полімери із двадцятикратним зменшенням витрат полімерів і збереженням їхніх споживчих характеристик.

Для досягнення цієї мети в роботі необхідно розв'язати такі **завдання**:

1. Сформулювати завдання оптимізації складу наповненого полімеру для фармацевтичних застосувань.

2. Дослідити міцність композиційних термопластичних полімерних плівок на розрив і визначити придатність наповнених термопластичних полімерів типу поліетилену до виготовлення з них екологічно безпечних фармацевтичних упаковок (блістерів).

3. Дослідити газопроникність наповненого терморективного полімеру та визначити склад і матеріали екологічно безпечних елементів первинних фармацевтичних упаковок для забезпечення механічного та хімічного захисту вмісту готового лікарського засобу від шкідливого впливу навколишнього середовища.

Об'єкт і предмет дослідження. Предмет дослідження – процеси виготовлення блістерних лікарських упаковок із наповненого полімеру.

Об'єкт дослідження – матеріали для виготовлення лікарських упаковок із наповненого полімеру.

Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що вперше запропоновано використовувати для вироблення лікарських упаковок (блістерів) наповнені полімери на основі термопластичного поліетилену або термореактивного фенол-формальдегіду шляхом забезпечення їхньої герметичності, що дало змогу запропонувати екологічно чисті упаковки із значно збільшеною ефективністю їх утилізації.

Виклад основного матеріалу.

1. Постановка завдання оптимізації складу наповненого полімеру для фармацевтичних застосувань

Як сказано вище, в роботі для розв'язання поставлених завдань було рекомендовано перейти від використання стовідсоткового (суцільного, ненаповненого) поліетилену до поліетилену, наповненого відносно хімічно нейтральним і міцним мінеральним наповнювачем, наприклад порошкоподібним окисом кремнію.

Висновки когнітивних розмірвань впливають із того безсумнівного факту, що зменшення кількості поліетилену, який у підсумку опиняється в доквіллі, пропорційне його зменшенню в складі поліетиленових виробів, що використовуються, а потім викидаються в навколишнє середовище. На практиці цьому зменшенню протидіють кілька чинників, найголовнішими з яких для фармацевтичних пакувальних матеріалів є *механічні властивості наповнених полімерів* і *газопроникність* плівок із них.

Застосуванням наповнювачів різного хімічного складу (метали, мінерали, органічні матеріали природного та штучного походження) та фізичного стану (порошки, волокна тощо) в широкому діапазоні розмірів фракцій таких наповнювачів можна забезпечити будь-який перехід від властивостей ненаповненого полімеру до властивостей гранично наповнених, за яких відповідний виріб ще зберігає свою форму та здатність підтримувати фізично та хімічно ГЛЗ, який у ньому зберігається.

Це надає можливість ставити та розв'язувати завдання оптимізації складу наповнених полімерів для фармацевтичного застосування, цільовою функцією яких є ступінь забрудненості доквілля.

Такий підхід дає змогу обирати та застосовувати велику кількість варіантів складу наповнених полімерних упаковок залежно від конкретного ГЛЗ, а також форми

та хімічного складу останнього та умов зберігання. Розглянемо конкретний приклад.

Оптимізаційне завдання. Встановити за допомогою експерименту оптимальний склад фармацевтичної упаковки (блістера) з наповненого полімеру, яка забезпечує максимальний екологічний ефект.

Цільова функція – мінімізація вмісту полімеру за обмежень на міцність блістера та його проникність (негерметичність) для небажаних компонент із навколишнього середовища.

2. Дослідження міцності композиційних термопластичних полімерних плівок на розрив

Для отримання експериментальних значень міцності зразків плівки наповненого полімеру та дослідження залежності цієї міцності від складу композиційного матеріалу (за інших рівних умов) використовували прилад ТТ-1100. Це вимірювальний прилад, розроблений для випробування різних матеріалів, надає широкий діапазон можливостей, включно з вимірюванням міцності на розрив, подовження, напруження під час розтягування, відрив і липкість плівок.

Результати дослідження міцності плівок із наповненого поліетилену наведено на рис. 1.

Вони отримані за таких умов: склад і форма ГЛЗ – таблетований *норматенс*, який за наявної технології пакується в поліетиленові блістери по 20 таблеток в одному блістері, які після використання хворими, як правило, викидаються.

На першому етапі дослідження було експериментально встановлено, як поліетилен високого тиску, межа міцності під час розриву плівки товщиною 0,03 см, з якого не менше 113–137 Па, втрачає цю міцність під час додавання наповнювача з меленого плавленого кварцу фракції 0,01 см (рис. 1). Як видно з рис. 1, додавання до поліетилену навіть незначної

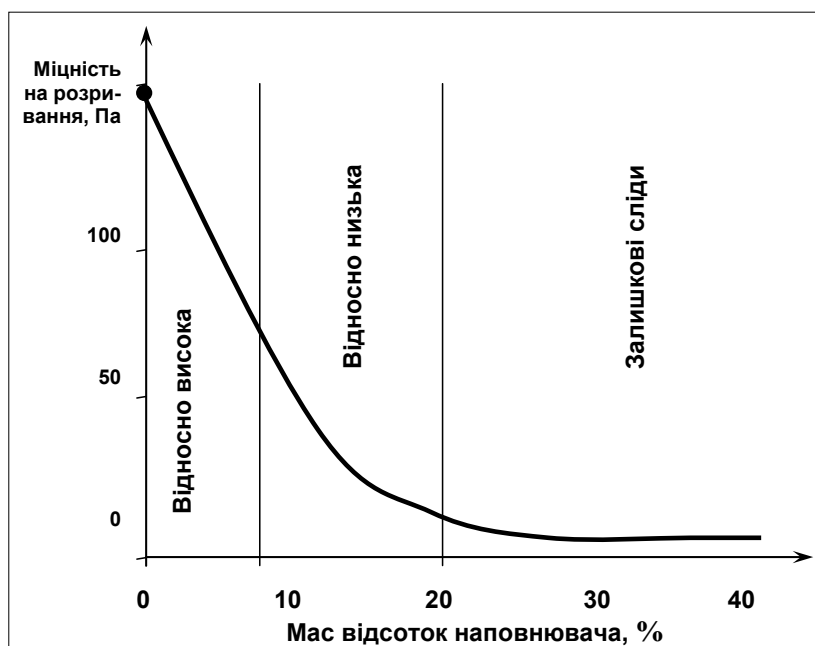


Рис. 1. Залежність міцності композиційної поліетиленової плівки від масового відсотка наповнювача

частки наповнювача швидко призводить до втрати міцності упаковки (уже 8 % наповнювача зменшують початкову міцність удвічі, а за відсотка, який становить 20 і більше, міцність армованого таким чином поліетилену практично падає до вельми низьких значень), що унеможливило використання наповненого поліетилену як екологічного матеріалу для виготовлення фармацевтичних блістерів.

Тому в роботі було запропоновано використання для таких потреб іншого полімеру – термореактивної фенолформальдегідної смоли [15]. Її міцнісні характеристики набагато вищі, наприклад, у ливарному виробництві, де всього 5% цього полімеру виявляються достатніми для механічної підтримки піщаної форми за ударного навантаження та нагріву під час заливання.

Результати дослідження міцності плівок із наповненого фенолформальдегіду наведено на рис. 2 (крива 1).

Вони отримані під час випробування плівки з бакеліту із відповідним відсотком наповнювача: під час додавання наповнювача з меленого плавляного кварцу фракції 0,01 см.

3. Газопроникність наповненого полімеру ($M^4/(H \cdot c)$) – це його здатність пропускати крізь себе задану кількість газів під стандартним тиском.

Вимірювання газопроникності виконували на оригінальному приладі. Під час його створення за основу було взято стандартний прилад для вимірювання газопроникності матеріалів піщаних ливарних форм [16].

Результати дослідження газопроникності плівок із наповненого поліетилену також наведено на рис. 2 (крива 2).

Суміщаючи на цьому рисунку дві криві – 1 та 2, отримуємо можливість когнітивно обрати оптималь-

ний склад упаковки. Зокрема, для нашого прикладу це 20 ± 5 % смоли, інше – наповнювач.

Головні висновки.

1. Для забезпечення якості ЛЗ за міжнародними стандартами потрібно використовувати матеріали, дозволені до застосування під час виробництва первинної упаковки для фармацевтичних препаратів і продуктів харчової промисловості, які відповідають вимогам Європейських директив та FDA, проводити вивчення стабільності ГЛЗ в обраній упаковці з урахуванням регуляторних вимог.

2. Запропоновано заміну суцільного матеріалу для виготовлення полімерних упаковок різного призначення на наповнені полімери, що суттєво (до 20 разів) зменшує екологічне навантаження на довкілля. Експериментально встановлено, що така пропозиція не підходить до поліетиленових упаковок, оскільки вони швидко втрачають свої фізико-хімічні властивості під час додавання наповнювача.

3. Запропоновано перехід від термопластичного полімеру типу поліетилену до термореактивного типу бакеліту, який завдяки підвищеним механічним властивостям забезпечує необхідну стійкість упаковок за екологічно низького вмісту в останніх.

4. Наведено приклад розв'язання завдання оптимізації складу фармацевтичної упаковки для ГЛЗ «Норматенс».

Перспективи використання результатів дослідження. Результати дослідження можуть бути використані в будь-яких галузях, де застосовуються великі об'єми поліетиленових виробів і пакувань (хімічна промисловість, фармакологія, роздрібна торгівля тощо), які в підсумку викидаються та суттєво забруднюють довкілля.

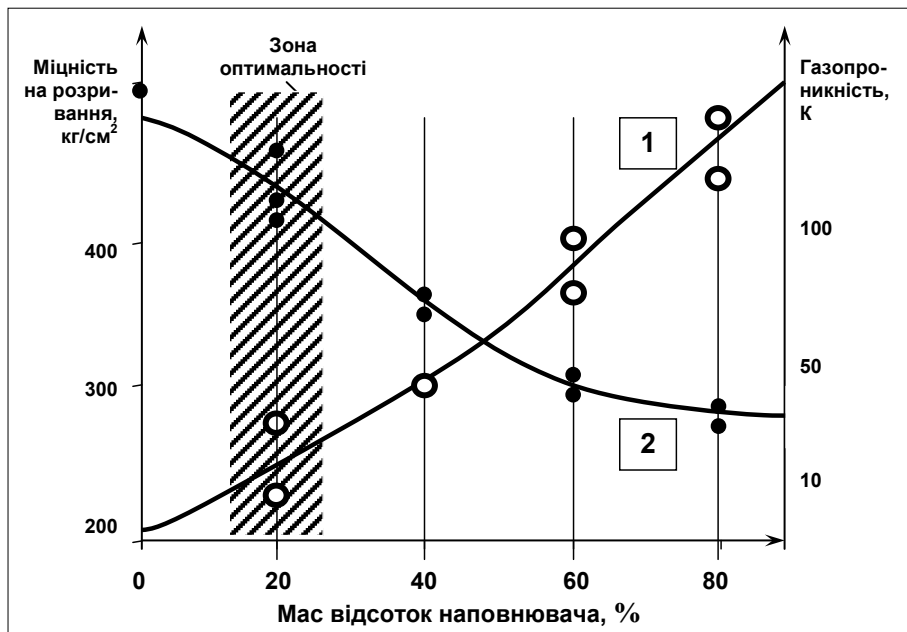


Рис. 2. Залежність міцності (1) та газопроникності (2) композиційної фенолформальдегідної плівки від масового відсотка наповнювача

Література

1. How harmful is Plastic for Humans and Nature? URL: <https://h2oplus.co/2017/02/23/how-harmful-is-plastic-for-humans-and-nature> (дата звернення: 10.12.2019).
2. Гридасов В.І., Оридорога Л.М., Винник О.В. та ін. Лікарські засоби і готові лікарські форми. Організація зберігання фармацевтичних товарів на аптечних складах і в аптечних умовах. Харків, 1999. 72 с.
3. Mierzwa-Hersztek M., Gondek K., Kopeć M. Degradation of Polyethylene and iocomponent-Derived Polymer Materials. *Journal of Polymers and the Environment*. 2019. Vol. 27. P. 600–611.
4. Становська І.І., Кошуляк С.В. Управління проектами будівництва шляхом оптимізації процесів постачання небезпечних вантажів. *Науково-практичний журнал «Екологічні науки»*. 2018. № 1 (20). Т. 2. С. 121–125.
5. Чупрова Л.В., Муллина Э.Р. Технологические особенности производства упаковки из вторичного полиэтилентерефталата (ПЭТ). *Молодой учёный*. 2013. № 5. С. 123–125.
6. Адаменко Н.А., Фетисов А.Ф., Агафонова Г.В. Конструкционные полимерные композиты. Волгоград : ВГТУ, 2010. 99 с.
7. Барашков Н.Н. Полимерные композиты: получение, свойства, применение. Москва : Наука, 1984. 128 с.
8. Гридасов В.І., Винник О.В., Оридорога Л.М. Фармацевтичне товарознавство. Харків, 2002. 171 с.
9. Дем'яненко В.Г., Афанасьєва В.А., Проскочило А.В., Бреусова С.В. Медичне та фармацевтичне товарознавство. Київ : ВСВ – Медицина, 2010. 296 с.
10. Гигиенические нормативы ГН 2.3.3.972-00 «2.3.3. Тара, посуда, упаковка, оборудование и другие виды продукции, контактирующие с пищевыми продуктами. Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами».
11. Спорягін Е.О., Варлан К.С. Теоретичні основи та технологія виробництва полімерних композиційних матеріалів. Дніпропетровськ : Вид-во ДНУ, 2012. 188 с.
12. Optimization of Polymer Nanocomposite Properties. Edited by Vikos Mittol © 2010 WILEY VCH VerlagGmbH & Co. KGaA, Weinheim.
13. Шевченко В.Г. Основы физики полимерных композиционных материалов. Москва, 2010. 99 с.
14. Ершова О.В., Муллина Э.Р., Чупрова Л.В., Мишурина О.А., Бодьян Л.А. Изучение влияния состава неорганического наполнителя на физико-химические свойства полимерного композиционного материала. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 12. С. 487–492.
15. Фенол-альдегидные смолы. Москва : Большая российская энциклопедия, 2000. Кн. 2. С. 16–63.
16. Оборский Г.А., Становский А.Л., Прокопович И.В., Духанина М.А. Выбор метрологического обеспечения управления сложными объектами литейного производства с трудноизмеримыми параметрами. *Восточно-европейский журнал передовых технологий. Информационные технологии*. Харьков, 2014. № 6/3 (72). С. 41–47.