

## СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© Н. М. Белей, В. П. Марценюк, В. В. Підгірний, Т. А. Groшовий

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме:** у статті наведено характеристику процесу і методів грануляції, які використовуються у виробництві таблетованих лікарських препаратів. Подано результати літературного огляду сучасного промислового обладнання і його виробників для гранулювання.

**Ключові слова:** процес грануляції, гранулят, лікарські і допоміжні речовини, таблетки, обладнання.

### Повідомлення 7. Характеристика процесу і методів грануляції у виробництві таблеток

У фармацевтичній технології визначальними для якості кінцевого продукту є властивості вихідного матеріалу [6]. Від них залежить вибір технологічної схеми, методів одержання, обладнання і режимів проведення процесу. При виробництві твердих лікарських форм покращити технологічні властивості порошкоподібних речовин можна за рахунок їх гранулювання [8, 17].

Грануляція – це сукупність спеціальних прийомів, за допомогою яких здійснюється збільшення розміру частинок: маленькі агломеруються, компактуються або перетворюються в більші, відносно стійкі структури, в яких первинні частинки не змінюють своїх хімічних властивостей [6, 18]. Одержані «зерна», так звані гранули, мають розміри від 0,2 до 4,0 мм, залежно від їх подальшого використання. У більшості випадків вони є напівпродуктами у виробництві таблеток або капсул [14].

Стадія грануляції здійснюється після змішування сухих порошкоподібних речовин до однорідної маси для рівномірного розподілу кожного компонента в суміші [18].

Основними завданнями, які дозволяє вирішити грануляція, є:

- попередження розшарування компонентів суміші, оскільки через різні розміри частинок і щільність менші і щільніші осідають на низ, більші і легші – концентруються зверху контейнера, що також важливо для однорідності дозування твердих лікарських форм;

- покращення властивостей сипучості порошкової суміші, оскільки багато порошоків, через їх маленькі розміри, нерівномірну форму і поверхневі характеристики, зчіплюються між собою, що погіршує плинність, тому гранульований матеріал має більш-менш ізодіаметричну форму частинок;

- покращення здатності до ущільнення і підвищення твердості отриманих таблеток, оскільки використовуються зв'язуючі розчини як гранулюючі рідини [8].

При роботі з токсичними речовинами грануляція дозволяє знизити пилоутворення. Одержані при цьому гранули повинні мати відповідну механічну міцність і не бути пухкими [4].

Також даний процес дозволяє вирішити проблему агломерації гігроскопічних речовин, які при вбиранні вологи втрачають здатність рівномірно висипатися під дією власної маси. Гранульований матеріал навіть при абсорбції певної кількості вологи зберігає форму і розміри, відповідно – плинність [1, 2, 11].

Важливо те, що гранули, будучи щільнішими, ніж порошкоподібна суміш, займають менший об'єм на одиницю маси. Тому вони зручніші для зберігання або транспортування [19].

Є два основних типи грануляції: волога, коли використовуються розчини зв'язуючих речовин, і суха – не використовуються рідкі системи – зв'язуючі речовини вводяться в масу у вигляді сухих порошоків [8, 17].

**Суха грануляція** – це процес ущільнення або агломерації порошоків за допомогою фізичного стиснення, який використовується для речовин, які мають погану здатність до пресування після вологої грануляції, а також чутливих до дії вологи і температури. В даному методі початкова порошкова маса укрупнюється під дією високого тиску [13].

Є два види сухої грануляції:

- а) брикетування – на високопотужних таблетних машинах виготовляються великі таблетки-брикети, які потім подрібнюються;

- б) валкове ущільнення – порошок стискається між двома валками для виготовлення матеріалу у вигляді пластів.

В обох випадках напівпродукт подрібнюють за допомогою відповідного обладнання для одержання гранульованого матеріалу, який, як правило, просіюється для відділення фракції з необхідними розмірами. Невикористана тонка фракція може перероблятися для уникнення втрат [18].

Процес сухої грануляції базується в основному на формуванні зв'язку між частинками і характеризується декількома етапами, які, як правило, ідуть в такій послідовності: орієнтація частинок, деформація частинок, фрагментація частинок, зв'язування частинок [20].

Суха грануляція із використанням валкового ущільнення складається з таких стадій:

а) змішування лікарських і допоміжних речовин;  
б) ущільнення порошкової маси між валками з утворенням пластів;

в) продавлювання спресованої маси через сита.

Утворені пласти є дуже крихкими і одразу руйнуються на фрагменти різних розмірів, які обережно просіюють для одержання гранульованого матеріалу [6].

Обладнання, яке використовується для сухої грануляції, відрізняється за механізмом і силою, за допомогою яких здійснюється ущільнення. Найвідоміші фірми, що випускають обладнання для сухої грануляції: Alexanderwerk (США), Verex Hosokawa (Німеччина), Fitzpatrick (Бельгія), Freund (Німеччина), Vector (США) [28, 30].

**Волога грануляція** включає стадію вимішування сухої маси із гранулюючими розчинами, що містять розчинник, який повинен бути достатньо летким, щоб можна було його випарувати при сушінні, і не токсичним (вода, спирт, ізопропанол і їх суміші). Може використовуватися розчин зв'язуючої речовини для забезпечення кращої здатності частинок зчіплюватися між собою [17].

Процес вологої грануляції можна розділити на 5 етапів:

а) змішування порошоків;  
б) додавання зв'язуючого розчину, або гранулюючої рідини;  
в) зволоження порошоків і утворення ядер;  
г) об'єднання і ріст гранул, ущільнення порошку;  
д) тертя гранул і їх руйнування.

Зв'язуючий розчин або гранулююча рідина розподіляється в порошоків масі при механічному змішуванні мішалкою. На даному етапі відбувається ріст гранул за рахунок двох основних механізмів: коалесценції (злиття) або нашарування [8].

Тертя і розламування спричиняє зменшення розміру гранул і визначається їх міцністю і інтенсивністю змішування. Якщо сила ударів є більшою, ніж міцність гранул, то відбувається практично одночасне їх руйнування і злиття [6].

Виготовлення гранул вологою грануляцією може здійснюватися за двома напрямками, залежно від обладнання, що при цьому використовується. Є гранулятори, в яких для зволоження маси і одержання вологих гранул використовується деформація під дією різних зусиль зсуву: високих і низьких [5].

Обладнання для вологої грануляції з високим зусиллям зсуву (наприклад, калібратори) класифікується за геометричним розміщенням основного ротора, до якого монтується пристрій для перемішування. Він може бути встановленим зверху, знизу або з боку. Також є горизонтальні і вертикальні гранулятори [19].

Перевагами даного обладнання є те, що всі процеси (змішування, зволоження, вимішування і гранулювання) виконуються в одному апараті за короткий проміжок часу [26].

Машини з низьким зусиллям зсуву поділяються на три класи, залежно від моделі робочих елементів, що забезпечують деформацію маси шляхом бокових зміщень: роторні (планетарні), протинапрявленої місильної дії (вимішувальні) і гвинтові.

В обладнанні першого типу ротор коливається і лопать, що кріпиться до нього, проштовхує вологу масу крізь сито, розміри отворів якого визначають розміри отриманих гранул [25].

Використовуються перекидні гранулятори, які можуть відрізнитися геометричними розмірами і формою ємності для вимішування, а також типом розміщення вісі, до якої кріпляться і приводяться в рух робочі елементи [22, 23].

Світові виробники обладнання для вологої грануляції, яке працює за принципом високого зусилля зсуву: Littleford Day (Італія), Lodige (Велика Британія), Processal, Aeromatic-Fielder, GEA Niro (Данія), CEI-Collette (Бельгія) [32, 34, 35].

**Грануляція плавленням.** При грануляції плавленням використовуються зв'язуючі у вигляді твердих або м'яких при кімнатній температурі речовин, які плавляться при температурі, значення якої є нижчим за точку плавлення лікарських речовин і лежить в межах 30 – 100 °С [3].

До переваг методу грануляції плавленням можна віднести:

– можливість отримати гранули із чутливих до води речовин, оскільки вода і органічні суміші як зв'язуючі розчини в даному методі не використовуються;

– зменшення собівартості продукції, тому що стадія висушування виключається, а гранули одержуються при охолодженні розплавленої маси;

– в даному методі чітко регулюється кількість зв'язуючої речовини, за рахунок чого зменшуються витрати на виробництво;

– можна отримати гранули і з контрольованим і модифікованим вивільненням речовин, а також покращити профіль розчинності і біодоступності важкорозчинних у воді речовин шляхом формування твердих дисперсій [16].

Але грануляція плавленням не застосовується для термолабільних препаратів. Крім того, в даному методі як зв'язуючі можна використовувати лише речовини з чітким діапазоном температури плавлення (Поліетиленгліколі марок 2000, 3000, 6000, 8000, поллоксамер 188 та ін.) [15, 19].

**Грануляція в псевдозрідженому шарі** – це процес, при якому тонкий порошок переходить у так званий «киплячий» стан при контакті із повітрям [9].

В установках псевдозрідженого шару суміш лікарських і допоміжних речовин поміщають в циліндричну камеру із перфорованим дном, крізь яке пропускають повітря, азот або діоксид вуглецю із швидкістю, що поступово зростає. Коли газ починає барботувати крізь порошкоподібну суміш, утворюється так званий «киплячий шар», який забезпечує рівномірне перемішування, зволоження суміші, висушування гранул, опудрювання – і все це в одному апараті [6]. Псевдозріджений шар забезпечує короткочасну взаємодію ЛР із зволожуючим розчином і нагрітим повітрям, що є позитивним для нестабільних препаратів. Одержані гранули є міцними, мають гладеньку поверхню, добру плинність [8].

Грануляція в установці псевдозрідженого шару дозволяє збільшити стійкість таблеток до стирання та роздавлювання, пролонгувати вивільнення лікарських речовин з таблеток, знизити гігроскопічність сухих екстрактів. Крім того, у випадку роботи з чутливими до вологи речовинами є можливість здійснювати грануляцію гарячого розплаву в даному обладнанні [15, 27].

Світові виробники установок псевдозрідженого шару, які можуть використовуватися не лише для грануляції, а також для висушування напівпродуктів і покриття таблеток оболонкою: BWI Huttlin, Thomas Engineering (США), Aeromatic-Fielder, GEA Niro (Данія), Fitzpatrick (Бельгія), Glatt (Німеччина), Vector (США), Heinen (Німеччина), Diosna (Німеччина) та ін. [30, 31, 32, 33].

**Екструзія/сферонізація як метод грануляції** широко використовується у фармацевтичній промисловості – це багатостадійний процес, який дозволяє отримати сферичні частинки однакового розміру – пелети, діаметр яких лежить в межах 0,25 – 1,5 мм. Вони використовуються як наповнювачі твердих желатинових капсул або для одержання таблеток, які після вживання розпадаються на окремі пелети [8].

Даний метод складається із таких стадій:

а) змішування порошкоподібних речовин;

б) волога грануляція, для одержання достатньої пластичності маси;

в) екструзія – одержуються стрижнеподібні гранули;

г) сферонізація, здійснюється для перетворення видовжених гранул у сферичні кулясті частинки;

д) висушування;

е) просіювання – відділення фракції з необхідними розмірами [6].

При використанні екструзії/сферонізації є можливість одержати продукт з необхідними показниками: задовільна плинність, невеликий вміст дрібної фракції (низьке пилоутворення), висока міцність, простота нанесення оболонки, можливість перепакування пелет з капсул. Крім того, отримані пелети мають також переваги з фармакологічної точки зору: менше подразнюють шлунково-кишковий тракт, знижують ризик побічних ефектів за рахунок дозованого вивільнення і підтримування концентрації лікарських речовин в крові [24].

Перевагою даного методу є виключення використання органічних розчинників і води, а також деяких етапів, що спрощує виробництво, збільшує ефективність; процес проходить безперервно. Недоліком даного методу є складність і необхідність використання високої температури. Він використовується для збільшення розчинності важкорозчинних лікарських речовин, маскування гіркої смаку і, в основному, з метою одержання засобів з контрольованим вивільненням лікарських речовин, біодоступність яких у лікарській формі, одержаній екструзією плавленням, є вищою [3].

Обладнання для екструзії можна розділити на три класи, залежно від способу завантаження маси в ділянку екструзії.

Гвинтові екструдери, що, в свою чергу, поділяються на: осьові або з торцевою пластиною, обтічні і радіальні або з кошиком.

*Екструдери із завантаженням під дією сили тяжіння.* До них належать: вальцеві із циліндричною поверхнею, з вальцями, що виконані за типом шестерні, і радіальні екструдери, які найчастіше використовуються у фармацевтичній промисловості [11].

Для науково-дослідних робіт як аналітичний пристрій використовується плунжерний екструдер із реометром для контролю плинності грануляту, а також для характеристики кількісного реологічного ефекту суміші і змінних величин в процесі грануляції [18].

Є дві моделі сферонізаторів, які відрізняються типом рифлення дисків – в одній моделі жолоби дна пересікаються і розміщуються під кутом з одного боку до іншого; в іншій – жолоби

розміщені радіально від центру диску до периферії. Також обладнання для даного процесу може бути вертикальним із відкритим і закритим верхом, аналогічно як в сушарках псевдозрідженого шару [19].

Обладнання для екструзії і сферонізації випускається такими фірмами, як Glatt (Німеччина), GEA Niro (Данія), Freund (Німеччина), Vector (США), Aeromatic-Fielder (Данія), Verex Hosokawa (Німеччина) та ін. [29, 31, 32, 33].

**Розпилювальне висушування** є близьким до грануляції як процес агломерування крапель, що затверділи [6].

Даний метод є найстарішою формою сушіння і один із декількох способів, що дають можливість перетворити рідину, суспензію або нев'язку пасту у сухе тверде тіло із задовільною плинністю в одному обладнанні. Простота і гнучкість даного процесу робить його зручним для одержання різноманітних фармацевтичних продуктів: ферментів, антибіотиків, вітамінів і допоміжних речовин, призначених для прямого пресування, таких, як лактоза, манітол, мікрокристалічна целюлоза та ін. [8].

Перевагами розпилювального висушування є:

- безперервність процесу: поки завантажується рідина, доти проходить процес висушування і утворення твердих порошкоподібних частинок;

- фізичні властивості отриманих продуктів (розмір частинок, форма, вміст вологи, плинність) можна контролювати шляхом підбору типу обладнання і режимів процесу;

- фактично, процес розпилювального висушування проходить миттєво, так як випаровування відбувається за короткий час – мілісекунди або декілька секунд, залежно від моделі обладнання і умов процесу;

- даний метод застосовується для термолабільних речовин;

- можна висушувати абразивні матеріали і речовини, що викликають корозію, оскільки контакт між сумішшю, що висушується, і елементами обладнання мінімальний порівняно із іншими методами грануляції;

- обладнання має незначну кількість елементів, що обертаються, режими роботи не залежать від габаритів машини;

- розпилювальне висушування не вимагає великих затрат праці навіть при великих масштабах роботи, процес може бути повністю автоматизованим: контролюється витрата температури і вміст вологи [9].

Як і всі процеси гранулювання, даний метод також має обмеження. Він не використовується для виробництва гранул із середнім розміром частинок більше 200 мкм. Він також вимагає складнішого теплообмінного обладнання для відведення тепла [24].

Процес розпилювального висушування проходить в три основні стадії:

а) розпилювання рідини, що подається, на дрібні краплини;

б) розпилені краплини змішуються із потоком гарячого газу і відбувається висушування частинок, що одержуються при випаровуванні рідини з краплин;

в) відділення висушеного порошку від газового потоку і збір його у камері.

Перший етап здійснюється за допомогою або роторного розпилювача, або форсунок, вмонтованих в камері апарата. Є три типи роторних розпилювачів: лопатеві, з колесом на підшипниках і дискові (безлопатеві). Форсунки можуть бути акустичними, пневматичними, а також працювати під тиском [7].

На етапі використовуються горизонтальні і вертикальні камери для висушування, з конічною або плоскою основою. Обладнання для розпилювального висушування може відрізнятися не лише геометричними параметрами, а й робочими режимами. Воно випускається такими фірмами, як Allgaier, Glatt і Heinen (Німеччина), GEA Niro (Данія) [32, 33].

За останній період часу з метою вдосконалення процесу грануляції, для збільшення продуктивності виробництва твердих лікарських форм розроблено нові методи і підходи до проведення гранулювання порошкових сумішей. До них належать: парова грануляція, термопластична грануляція плавленням, суха грануляція з активацією вологи, вологий метод гранулювання, термічний адгезійний процес грануляції, пінна грануляція [19].

**Парова грануляція:** чиста пара (не суміш пари із повітрям) використовується як зв'язувальний агент замість води.

Переваги методу:

- рівномірності розподілу частинок в порошковій масі;

- більша швидкість дифузії в порошках;

- більш сприятливий тепловий баланс під час сушіння;

- одержані гранули більш сферичні, мають велику площу поверхні, отже, збільшується швидкість розчинення і вивільнення лікарської речовини з гранул;

- короткий час обробки, тому більша кількість таблеток одержуються за одне завантаження;

- порівняно з органічними розчинниками водяна пара є екологічно чистою, немає шкідливого впливу на здоров'я операторів;

- можливість забезпечення стерильності матеріалу при використанні обробки парою;

- можна контролювати швидкість розчинення, а також маскування смаку без зміни біодоступності лікарських речовин;

– забезпечує відповідність процесу і отриманого продукту нормативним вимогам.

Але даний метод непридатний для термолабільних препаратів, а також для зв'язуючих речовин, що втрачають свої склеюючі характеристики при контакті з водяною парою. Для даного методу необхідне спеціальне обладнання, щоб отримувати водяну пару, яке вимагає значних затрат енергії [36].

**Суша грануляція з активацією вологи** характеризується активним формуванням гранул при зволоженні без застосування нагрівання і висушування маси. Даний метод складається із таких етапів, як розподіл вологи шляхом абсорбції та агломерація. Одержані таблетки мають кращу однорідність вмісту; використовується дуже мало гранулюючого розчину, за рахунок чого зменшується час висихання і одержуються гранули із задовільною плинністю.

Під час агломерації лікарські речовини змішуються з наповнювачами і склеюючими допоміжними до однорідності. Одержана порошкова суміш становить 50–80 % складу маси для грануляції. Після чого при перемішуванні розплюється вода (1–4 %). Склеюючі речовини, контактуючи з краплями води, адсорбують їх і стають клейкими, що при круговому перемішуванні мішалкою сприяє зв'язуванню лікарських і допоміжних речовин. В даному процесі утворюються агломерати невеликих розмірів (150–500 мкм), так як використовується невелика кількість води, порівняно з іншими методами грануляції [26].

Для адсорбування вологи використовують спеціальні наповнювачі: мікрокристалічна целюлоза, кремнію діоксид, крохмаль картопляний. При контакті з водою вони вбирають її із зволених агломератів, внаслідок чого відбувається рівномірний розподіл вологи і отримана суміш стає відносно сухою. Рівномірний фракційний склад одержаного грануляту забезпечується також тим, що великі агломерати при адсорбуванні вологи руйнуються [19].

**Метод грануляції зволоженням** має аналогічний до вищеописаного принцип активації склеюючої речовини шляхом додавання невеликої кількості рідини. Для видалення надлишку вологи додаються адсорбенти типу мікрокристалічної целюлози, що дозволяє виключити стадію висушування.

#### Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІПЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр

**Процес термічної грануляції** складається із таких стадій: змішування лікарських і допоміжних речовин до однорідної маси, додавання невеликої кількості рідини, формування гранул при нагріванні до температури 30–130 °С і обертанні закритого корпусу гранулятора. В більшості випадків висушування не проводиться, оскільки додається незначна кількість рідини. Після охолодження і просіювання одержується гранулят бажаного розміру, який має задовільну плинність і пресованість для одержання таблеток з низьким значенням крихкості, необхідною міцністю, які можуть містити у великій кількості лікарські речовини з низькою здатністю до пресування.

**Пінна грануляція** є особливою тим, що зв'язуючі розчини додаються у вигляді піни. До переваг даного методу можна віднести те, що немає необхідності застосовувати форсунки для розпилювання зв'язуючого розчину, використовується менша кількість води для грануляції, коротший технологічний цикл, тому нижча собівартість продукції, зв'язуючий розчин у вигляді піни рівномірно розподіляється, не відбувається перезволоження маси для грануляції. Крім того, даний метод дозволяє отримати гранулят із лікарських речовин, які є чутливими до дії вологи.

При використанні пінної грануляції одержують структурну частинку правильних розмірів і форми, забезпечують покращені властивості текучості для дозування, зовнішній вигляд, знижують схильність до злежування, покращують об'ємну щільність протягом зберігання. Гранульована суміш не розшаровується, з'являється можливість контролювати розчинність, пористість, твердість, насипну густину і розмір частинок [36].

Широкий вибір методів грануляції дає можливість отримати масу для таблетування і наповнення капсул з лікарських речовин з різними фізико-хімічними і технологічними властивостями [1, 2, 10, 21]. На фармацевтичному ринку пропонується обладнання з різними режимами роботи, ємністю і продуктивністю [21, 28–36]. Все це при правильному підході щодо вибору складу і технології дозволяє забезпечити відповідну якість твердих лікарських форм і рентабельність фармацевтичних підприємств.

- якості лікарських засобів». – 1-ше вид., Доп. 4. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
3. Chokshi R. Hot melt extrusion technique: a review /

- R. Chokshi, H. Zia // *Iranian Journal Pharmaceutical Res.* – 2004. – № 3. – P. 3 – 16.
4. Compressibility and compatibility of granules produced by wet and dry granulation / C. Bacher, P. M. Olsen, P. Bertelsen [et al.] // *Int. Journal Pharmaceutics.* – 2008. – Vol. 237, № 1 – 2. – P. 69–74.
5. Development of a novel vertical high shear kneader and its performance in wet kneading of pharmaceutical powders / Watano Satoru, Okamoto Takumi, Tsuchi Masamitsu [et al.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* – 2002. – Vol. 50, № 3. – P. 341–345.
6. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third Edition. Volume 1-6. / [James Swarbrick]. – New York – London: Pharmaceu Tech, Inc. Informa Healthcare USA, Inc. Informa Healthcare is an Informa business, 2007. – 4128 p.
7. Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation / J. Z. H. Gao, A. Jain, R. Motheram [et al.] // *M. Int. Journal Pharmaceutics.* – 2002. – № 237. – P. 1 – 14.
8. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. [Larry L. Augsburger, Jennifer B. Dressman, Jeffrey A. Hughes, Harry G. Brittain and ath.] – Pharmaceutech, Inc. Pinehurst, North Carolina, 2005, – 614 p.
9. Hausman D. S. Comparison of Low Shear, High Shear, and Fluid Bed Granulation during Low Dose Tablet Process Development / D. S. Hausman // *Drug development and industrial pharmacy.* – 2004. – Vol. 30, № 3 – P. 259–266.
10. Herting M. G. Roll compaction/dry granulation: effect of raw material particle size on granule and tablet properties / M. G. Herting, P. Kleinebudde // *International Journal Pharmaceutics.* – 2007. – № 338. – P. 110 – 118.
11. Hinak T. Granulation and scale-up issue in solid dosage forms development / T. Hinak // *An Pharmaceutical Review.* – 2000. – Vol. 3, № 4. – P. 33–36.
12. Ismat U. Moisture-activated dry granulation: The one pot process / U. Ismat, W. Jennifer // *Pharmaceutical Technology Europe.* – 2010. – V. 22, № 3.
13. Kleinebudde P. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications / P. Kleinebudde // *Europe Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics.* – 2004. – № 58. – P. 317–326.
14. Leuenberger H. New trends in the production of pharmaceutical granules: batch versus continuous processing / H. Leuenberger // *Europe Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2001. – № 52. – P. 289–296.
15. Melt fluidized bed granulation of pharmaceutical powders: Improvements in Drug Bioavailability / G. M. Walker, S. Bell, P. Douglas [et al.] // *Chemical Engineering Science.* – 2007. – Vol. 62. – P. 451–462.
16. Melt granulation using a twin-screw extruder: a case study / B. Van Melkebeke, B. Vermeulen, C. Vervaet [et al.] // *International Journal Pharmaceutics.* – 2006. – № 326. – P. 89 – 93.
17. Pharmaceutical dosage forms. Tablets. Second edition, revised and expanded. Vol 2 / [Larry L. Augsburger, Stephen W. Hoag]; – Informa Healthcare USA, Inc., 2008. – P. 227–273.
18. Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and Processes / [C.G. Shayne]; – Wiley-Interscience, 2008. – 1370 p.
19. Rajesh Agrawal. Pharmaceutical processing – a review on wet granulation technology / Rajesh Agrawal, Yadav Naveen // *International journal of pharmaceutical frontier research.* – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 65–83.
20. Roll compaction granulation of a controlled-release matrix tablet formulation containing HPMC: effect of process scale-up on robustness of tablets, tablet stability, and predicted in vivo performance / P. Sheskey, K. Pacholke, K. Sackett [et al.] // *Pharmaceutical Technology.* – 2000. – Vol. 24, № 11. – P. 30–52.
21. Rundgren K. Improving Powders with Freeze Granulation / K. Rundgren, O. Lyckfeldt, M. Sjostedt // *Ceramic Industry.* – 2003. – P. 40–44.
22. Saleh K. Wet granulation in a batch high shear mixer / K. Saleh, L. Vialatte, P. Guigon // *Chemical Engineering Science.* – 2005. – № 60. – P. 3763–3775.
23. Scale-up of high shear granulation based on the internal stress measurement / Watano Satoru, Okamoto Takumi, Sato Yoshinobu [et al.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 351–354.
24. Tousey M. D. The granulation process 101: Basic technologies for tablet making / M. D. Tousey // *Pharmaceutical Technology.* – 2002. – P. 8–13.
25. Twin-screw granulation as a simple and efficient tool for continuous wet granulation / E. I. Keleb, A. Vermeire, C. Vervaet [et al.] // *International Journal Pharmaceutics.* – 2004. – № 273. – P. 183 – 194.
26. Vervaet C. Continuous granulation in the pharmaceutical industry / C. Vervaet, J. P. Remon // *Chemical Engineering Science.* – 2005. – № 60. – P. 3949–3957.
27. Zhaoand N. The influence of granulation on superdisintegrant performance / N. Zhaoand, L. L. Augsburger // *Pharmaceutical Development Technology.* – 2006. – № 11. – P. 47–53.
28. <http://www.alexanderwerk.com/en/company/alexanderwerk-inc.html>
29. <http://www.hosokawa.co.uk/brcompactors.php>
30. <http://www.fitzpatrick.com.au/>
31. <http://www.freund-vector.com/>
32. <http://www.gea-ps.com/npsportal/cmsdoc.nsf/WebDoc/ndkw74j9fc>
33. <http://www.glatt.com/cm/en/navigation-top/jobs.html>
34. <http://www.littleford.com/>
35. [http://www.lodge.com/Startseite\\_lodge\\_group-01.html](http://www.lodge.com/Startseite_lodge_group-01.html)
36. <http://www.rottdorf.de/>

---

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Н. Н. Белей, В. П. Марценюк, В. В. Пидгирный, Т. А. Грошовый**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** в статье приведены характеристика процесса и методов грануляции, которые используются в производстве таблетированных лекарственных препаратов. Представлены результаты литературного обзора современного промышленного оборудования и их производителей для гранулирования.

**Ключевые слова:** процесс грануляции, гранулят, лекарственные и вспомогательные вещества, таблетки, оборудование.

## CURRENT STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET DRUGS

**N. M. Beley, V. P. Martsenyuk, V. V. Pidhirnyi, T. A. Hroshovi**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** the characteristic of the process and methods of the granulation that are used at the tablet production are listed in the article. The results of literature review of modern industrial equipment used for granulation and producers are presented.

**Key words:** the process of granulation, granules, equipment, drugs and excipients, tablets, equipment.