

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

© Н. М. Белей

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті наведено характеристику факторів, що впливають на якість грануляту, а також способи і методи, які використовуються для контролю процесу вологої грануляції, визначення її кінцевої точки з метою оптимізації складу і технології таблеток, одержаних даним методом.

Ключові слова: кінцева точка вологої грануляції, фактори, що впливають на властивості грануляту.

Повідомлення 8. Характеристика факторів, що впливають на якість грануляту у виробництві таблеток. Визначення кінцевої точки грануляції.

Фармако-технологічні властивості спресованих таблеток зумовлюють властивості грануляту, з якого їх виготовляють [15]. При встановленні оптимальних режимів грануляції найважливішими показниками, які враховують, є в'язкість і щільність гранул, а також середній розмір частинок і фракційний склад [22].

Встановлено, що гранули із вищою пористістю мають більшу схильність до фрагментації і забезпечують одержання таблеток з більшою твердістю [9].

Різні значення спресованості можна пояснити зміною умов пресування. Тому для виготовлення гранул з бажаними властивостями необхідно правильно підбирати склад і режими проведення гранулювання [3].

Формування гранул при вологій грануляції у змішувачах з високим зусиллям зсуву залежить від рівня просоченості агломератів рідиною, який буде різним при різних кількостях гранулюючого розчину. До факторів, що впливають на цей рівень, можна віднести: змінні складу, процесу і обладнання [17].

Фізичні характеристики лікарських і допоміжних речовин, їх тип і кількість можуть впливати на швидкість і кінцевий ступінь ущільнення отриманих гранул [20].

Залежно від загальної площі поверхні вихідної сировини, яка пов'язана із розмірами частинок і їх пористістю, може бути необхідна різна кількість гранулюючого розчину. Здатність вихідного матеріалу адсорбувати рідину може також впливати на даний показник [10].

При зменшенні розміру частинок для одержання у калібраторі гранул однакового розміру необхідна більша кількість розчину для гранулювання [4, 9].

Також на процес грануляції і властивості отриманих гранул впливає кристалічність вихідного матеріалу. Якщо форму частинок лікарської речовини буде при кристалізації змінено від сферичних до пластинчастих, пресованість отриманих гранул помітно зменшиться [18].

Такі параметри процесу, як швидкість мішалки, метод і швидкість введення гранулюючої рідини, швидкість роботи сікача, рівень завантаження ємності змішувача і час вимішування після зволоження відіграють ключову роль при грануляції, оскільки вони впливають на розподіл зв'язуючого розчину в порошоків масі і на ступінь її ущільнення [17].

Встановлено, що пресованість гранул є дуже чутливою до умов процесу грануляції. Розмір гранул збільшується при збільшенні кількості рідини, швидкості мішалки і скороченні часу вимішування. Пористість при цьому зменшується, що викликає зменшення твердості таблеток. Однак при зростанні швидкості мішалки одержують однорідний гранулят з вузьким діапазоном фракційного складу [9].

Зміна дизайну калібратора може впливати на відносний об'єм, що захоплюється при грануляції, а це, в свою чергу, змінює ступінь ущільнення вологих гранул. У результаті оптимальна кількість гранулюючої рідини і фізичні властивості гранул можуть змінюватися. Ступінь просочення рідиною буде вищим при використанні вертикального калібратора, це дозволить отримати однаковий розмір частинок порівняно із горизонтальним [10].

Для оптимального проходження процесу грануляції в змішувачах рівень їх завантаження не повинен перевищувати 2/3 об'єму камери [2].

До інших факторів, які можуть впливати на якість гранул, відносять розміщення і тип форсунок, а також склад матеріалу для грануляції. Вплив таких змінних, як час змішування, параметри ємності змішувача і температура продукту

залежить від головних факторів, перелічених вище [1].

Визначення кінцевої точки при вологій грануляції

Властивості гранул визначають частково за якістю і характеристиками кінцевої лікарської форми. Найскладнішим завданням при проведенні вологій грануляції у змішувачах із високим зусиллям зсуву (наприклад, калібраторах) є встановлення кінцевої точки процесу та її відтворюваності, що досягається контролювання різних змінних процесу [11, 12].

Кінцевою точкою може вважатися момент досягнення необхідного середнього розміру частинок або розподілу частинок за розмірами – фракційного складу. Було встановлено, що при досягненні бажаної кінцевої точки властивості гранул і в подальшому таблеток є дуже подібними, незалежно від режимів грануляції таких, як швидкість сікача або крильчатки чи швидкості введення зв'язувального розчину [19].

Для визначення кінцевої точки застосовують виявлення змін протягом грануляції. Це дозволяє оптимізувати процес, оскільки оцінюється вихідна сировина і оптимальна тривалість процесу; вдається досягти відтворюваності технології кожної серії (однорідність) за рахунок узгодженості між режимами їх проведення і дотримання протоколів серії. Можна усунути несправності шляхом виявлення механічних проблем і визначення порушень при змішуванні [5, 12].

Є різні підходи встановлення кінцевої точки грануляції. Вони згруповані в дві категорії: непрямі і прямі вимірювання. При непрямому контролюються електричні і механічні параметри двигуна гранулятора, оскільки їх зміна пов'язана із зміною консистенції порошкової маси при вологій грануляції. Існує тісний зв'язок між консистенцією вологій маси і фізико-технологічними властивостями отриманих гранул: розмірами, фракційним складом, щільністю, плинністю і крихкістю. Зміни складу і режимів процесу пов'язані із консистенцією і властивостями сухих гранул, а також із енергоємністю мішалки гранулятора [2, 7, 9].

При прямому вимірюванні в процесі грануляції контролюються фізико-хімічні властивості порошкової маси. Для цього використовують відповідні вимірювальні прилади, які допомагають досягнути відтворюваності процесу [3, 11].

До електричних характеристик двигуна відносять швидкість його роботи і енергоємність. Механічні – крутний момент і тахометрія [6].

До режимів процесу грануляції, які впливають на його кінцеву точку, відносять швидкість роботи сікача і крильчатки, швидкість потоку і метод введення гранулюючого розчину, наванта-

ження крильчатки (лопаті), час змішування після зволоження [5].

Параметри продукту, що піддається грануляції, які впливають на її завершеність – кількість і тип гранулюючого розчину, поверхневий натяг, в'язкість, здатність до адгезії, фракційний склад, розчинність, змочуваність суміші, а також схильність до поліморфізму, утворення гідратів і сольватів, форма частинок і, відповідно, їх здатність до ущільнення [13, 14].

Параметри і структура обладнання, які необхідно враховувати при грануляції – розміри і форма камери змішувача, лопаті мішалки і сікача [4, 19].

Споживання енергії двигуном гранулятора пов'язано із опором суміші лопатям мішалки, який змінюється при зміні консистенції порошкової маси. Енергоємність використовується для визначення кінцевої точки грануляції за рівнем просоченості агломератів рідиною, ущільненням маси і ростом гранул [1, 20].

Для визначення кінцевої точки грануляції є актуальним вимірювання **крутного моменту** для контролювання характеристик пресованих таблеток: твердість, крихкість, час їх розпадан-ня [6, 21].

Властивості гранул для певного складу є функцією режимів процесу, таких, як швидкість крильчатки, кількість гранулюючої рідини і **часу вимішування після зволоження**. Тому час, необхідний для завершення грануляції, є критичною величиною [2].

Швидкість введення рідини у масу, що гранулюється, необхідно підбирати таким чином, щоб уникнути локального перезволоження порошкової маси і, разом з тим, швидкість додавання розчину повинна бути достатньою для того, щоб час обробки не перевищував 2 – 5 хв [10].

Різні статті були опубліковані стосовно виявлення кінцевої точки вологій грануляції в змішувачах із високим зусиллям зсуву за допомогою звукових і вібраційних сигналів, а також інфрачервоних (ІЧ) датчиків [7, 8].

Кінцева точка може бути визначена кількісно за допомогою безрозмірних величин, які приймають певне числове значення для кожного стану грануляту. До них відносяться число Ньютона, Фруда і Рейнольда [17].

Отже, на основі аналізу літературних даних можна виділити декілька загальних правил проведення вологій грануляції:

1. При гранулюванні частинки з більшими розмірами час вимішування зменшується.

2. При використанні більшої кількості зв'язуючого розчину необхідно менше часу для перемішування, що дозволяє отримати гранули з більшими розмірами.

3. Частинки лікарських речовин з меншими розмірами мають більшу площу поверхні і вимагають більше зв'язувального розчину і /або часу вимішування.

4. При збільшенні часу вимішування і, відповідно, кількості введеного зв'язувального розчину одержують гранули із більшим ступенем ущільнення (в певній точці).

Література

1. Betz G. Power consumption measurement and temperature recording during granulation/ G. Betz, P.J. Burgin, H. Leuenberger // *International Journal Pharmacy*. – 2004. – № 272 (1-2). – P. 137–149.
2. Chetan Pujara. Granulation: Preparation, Evaluation & Control / Chetan Pujara // 5th Annual Garnet E. Peck Symposium, (25 October West Lafayette) West Lafayette. – 2007.
3. 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.
4. 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 pp.
5. Faure A. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review / A. Faure, P. York, R.C. Rowe // *Europe Journal Pharmacy Biopharmacy*. – 2001. – № 52 (3). – P. 269–277.
6. Formulation design for optimal high-shear wet granulation using on-line torque Measurements / Mauro Cavinato, Massimo Bresciani, Marianna Machi [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2010. – № 387. – P. 48–55.
7. Ganguly S. Application of On-line Focused Beam Reflectance Measurement Technology in High Shear Wet Granulation / S. Ganguly, J. Z. Gao // *AAPS General Meeting, Contributed Paper*. – 2005.
8. Gavin P. A. Advances in solid dosage form manufacturing technology / P.A. Gavin // *Philosophical Transactions of Royal Society A*. – 2007. – № 365. – P. 2935–2949.
9. 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 pp.
10. Heinn Valporsson. PAT Implementation in Pharmaceutical Manufacturing and its Economical Impact // *Inauguraldissertation*, Island, Basel. – 2006. – 310 pp.
11. Holm Per. End-point detection in a wet granulation process / Holm Per Schaefer Torben, Larsen Crilles // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2001.

5. Збільшення гідрофобності або зменшення змочуваності вимагає більшої кількості зв'язувального розчину і /або часу вимішування.

6. Правильно встановлена кінцева точка грануляції необхідна для спресування таблетки з відповідними показниками (розчинення, розпадання) [2, 15, 16, 22].

– Vol. 6, № 2. – P. 181–192.

12. In-line techniques for end-point determination in large scale high shear wet granulation / S.E. Dilworth, L.A. Mackin, S. Weir [and oth.] // 142nd British Pharmaceutical Conference, 2005.
13. Laurent B.F.C. Structure of powder flow in a planetary mixer during wet-mass Granulation / B.F.C. Laurent // *Chemical Engineering Science*. – 2005. – № 60 (14). – P. 3805 – 3816.
14. Minakshi Marwaha. Coprocessing of excipients: a review on excipients development for improved tableting performance / Minakshi Marwaha, Deepak Sandhu, Rakesh Kumar Marwaha // *International journal of applied Pharmaceutics*. – 2010. – V. 2, № 3. – P. 41–47.
15. 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.
16. Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and Processes. / [C.G. Shayne]; – Wiley-Interscience, 2008. – 1370 pp.
17. Rajesh Agrawal. Pharmaceutical Processing – A Review on Wet Granulation Technology / Rajesh Agrawal, Yadav Naveen // *International Journal of Pharmaceutical*. – 2011. – № 1 (1). – P. 65–83.
18. Ohnishi Yoshito. Prediction of granule physical property by a novel compression energy of wet powder / Ohnishi Yoshito, Watano Satoru // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2006. – V 54, № 9. – P. 1244–1247.
19. Saleh K. Wet granulation in a batch high shear mixer / K. Saleh, L. Vialatte, P. Guigon // *Chemical Engineering Science*. – 2005. – № 60. – P. 3763–3775.
20. Scale-up of high shear granulation based on the internal stress measurement / Watano S., Okamoto T., Sato Y. [and oth.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2005. – V. 53, № 4. – P. 351–354.
21. The relation between granule size, granule stickiness, and torque in the high-shear granulation process / A. M. Bouwman, M. J. Henstra, J. J. M. Hegge [et al.] // *Pharmaceutical Res*. – 2005. – V. 22, № 2. – P. 270–275.
22. Tousey M. D. The granulation process 101: Basic technologies for tablet making / M. D. Tousey // *Pharmaceutical Technology*. – 2002. – P. 8–13.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н. Н. Белей

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье приведены характеристика факторов, которые влияют на качество гранулята, а также способы и методы, используемые для контроля процесса влажной грануляции, определения ее конечной точки с целью оптимизации состава и технологии таблеток, полученных данным методом.

Ключевые слова: конечная точка влажной грануляции, факторы, которые влияют на качество гранулята.

CURRENT STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET DRUGS

N. M. Beley

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the characteristic of the factors influenced on the granules quality are described. Methods of the control wet granulation for the determination of the granulations end point and optimization tablets composition and technology are listed in the article.

Key words: end point of the wet granulation, granules, factors influenced on the granules quality.