

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим

УДК 615.453.6.014/07

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© О. І. Єзерська, М. М. Васенда¹, Т. А. Groшовий¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті представлено літературний огляд з питань сушіння гранул, наведені деякі види сушарок, які використовують у фармацевтичній промисловості, а також при створенні та виробництві таблетованих лікарських препаратів.

Ключові слова: процес сушіння, грануляція, технологія.

Повідомлення 9. Характеристика процесу сушіння гранул при виробництві таблетованих лікарських препаратів.

Вступ. У виробництві таблеток однією із стадій технологічного процесу є висушування вологої маси для таблетування з подальшим гранулюванням. При цьому збільшується насипна маса і густина, покращуються об'ємні характеристики і однорідність маси таблеток, збільшується точність дозування при задовільній плинності і фракційному складі. Масу для таблетування, яку попередньо зволожують та гранулюють, необхідно висушити. При цьому механічне видалення рідини не є можливим, але його можна використовувати в якості попередньої стадії сушки для інших фармацевтичних процесів сушіння, не зацікавлених в підтримці певного розміру частинок [8].

Висушування – один з найпоширеніших технологічних процесів видалення вологи шляхом випаровування з твердих або пастоподібних матеріалів, а також із суспензій, емульсій та розчинів, який супроводжується тепло- і масообміном між сушильним агентом і вологою продукту. З фізичної точки зору, сушіння є складним дифузійним процесом, швидкість якого визначається інтенсивністю подачі тепла, випаровування вологи, дифузії її з глибини матеріалу та перенесення з поверхні матеріалу в навколишнє середовище [7].

Серед різних технологічних процесів фармацевтичного виробництва сушка є одним з найбільш значущих операцій при отриманні фармацевтичних продуктів. Процес сушіння необхідний насамперед для видалення вологи з матеріалу та доведення його до заданого регламенту вологовмісту. Наприклад, в процесі виробництва таблеток отримані висушені гранули перед процесом таблетування повинні мати деяку, так зва-

ну, залишкову вологість. Залишкова вологість для кожного таблетованого препарату індивідуальна і повинна бути оптимальною, тобто при якій процес пресування перебігає найкращим чином, якість таблеток відповідає вимогам Державної фармакопеї, а міцність – вища порівняно з таблетками, одержуваними з гранул цього ж препарату, але з іншим ступенем вологості. Недосушені гранули прилипають до пуансонів таблеткової машини, нерівномірно заповнюють матрицю і вимагають більше антифрикційних речовин. Пересушені гранули важко пресуються, і отримані таблетки можуть мати порушені краї [6].

Процес сушки може бути також застосований для надання необхідних властивостей висушуваному матеріалу, одержання дисперсних продуктів із заданою структурою і формою частинок. При висушуванні матеріалів необхідно правильно підбирати спосіб сушіння. Вибір раціонального режиму сушки і способу її проведення може визначитися властивостями конкретного матеріалу, який необхідно висушити, умовами і завданнями даного виробництва. При висушуванні порошкоподібних і гранульованих матеріалів необхідно, щоб препарат мав гарну сипучість, певну дисперсність, був незлежаний [2].

Матеріал, що висушується при будь-якому методі сушіння, перебуває в контакті з вологим газом. У більшості випадків видаленню з матеріалу підлягає вода, тому звичайно розглядають систему сухого повітря – пара води [1].

Конструкції сушарок різноманітні й класифікуються за рядом ознак [7]:

- за способом організації процесу (періодичні й безупинні);
- за напрямком руху теплоносія щодо матеріалу (прямотечійні, протитечій, з перехресним потоком);

- за величиною тиску в робочому просторі (атмосферні, вакуумні, під надлишковим тиском);
- за видом використовуюваного теплоносія (повітряні, на димових або інертних газах, на насиченій або перегрітій парі, на рідких теплоносіях);

- за способом підводу тепла (конвективні, контактні, радіаційні, з нагріванням струму високої частоти, з акустичним або ультразвуковим нагріванням);

- за видом сушильного матеріалу і т. д.

За способом підводу тепла до висушуваного матеріалу розрізняють такі види [18]:

- конвективне сушіння – шляхом безпосереднього контакту матеріалу і сушильного агента. Підведення тепла здійснюється газовою фазою, що у процесі сушіння прохолоджується зі збільшенням свого вологовмісту;

- контактне сушіння – шляхом передачі тепла від теплоносія до матеріалу через стінку, що їх розділяє;

- радіаційне сушіння – шляхом передачі тепла інфрачервоним випромінюванням;

- сублімаційне сушіння, при якому волога видаляється з матеріалу в замороженому стані при глибокому вакуумі;

- діелектричне сушіння – шляхом нагрівання в полі токів високої частоти.

Загалом відомо близько 40 промислових способів сушки фармацевтичних продуктів і близько 100 підтипів сушіння [10]. Найширше в фармацевтичній технології використовується конвективний і контактний методи сушіння.

При конвективній сушці сушильний агент, нагрітий у калорифері до допустимої температури, безпосередньо стикається з висушеним матеріалом. Особливістю цього способу сушіння є одноразове нагрівання і використання сушильного агента, за винятком сушки вогне- і вибухонебезпечних речовин, де застосовуються сушарки із замкнутою циркуляцією потоку інертних газів або повітря. Залежно від призначення використовують сушарки різних конструкцій: камерні, тунельні, стрічкові, барабанні. При конвективному сушінні тепло передається від теплоносія до поверхні висушуваного матеріалу. Як теплоносії використовують повітря, інертні і димові гази [3].

При контактному сушінні тепло висушуваного матеріалу передається через гарячу перегородку, яка стикається з матеріалом. Дещо рідше застосовують радіаційну сушку (інфрачервоними променями) і сушку електричним струмом (високої частоти).

Вибір типу сушарки залежить від хімічних властивостей матеріалу. Так, при сушінні матеріалів з органічними розчинниками використовують

герметичні апарати і висушування зазвичай проводять під вакуумом, при сушінні матеріалів, які окислюються застосовують продування інертними газами; при сушінні рідких суспензій використовують розпилювання матеріалу [3].

У таблетному виробництві процес висушування використовується при отриманні вологих гранул порошкоподібних речовин. Для цього застосовують різні методи висушування та різноманітні конструкції сушарок.

Поличкові сушарки часто використовуються у виробництві таблетованих засобів на стадії висушування вологого грануляту, але вони є неефективними, оскільки швидкість висушування невисока. Гранули, які необхідно висушити, поміщають на підноси, які виготовляють з металу та подають у камери для висушування [19].

Порівняно з сушінням в сушильних шафах, які є малопродуктивними і в яких тривалість сушки досягає 20 – 24 год, більш перспективною вважається сушка гранул в киплячому (псевдозрідженому) шарі. Основними її перевагами є: висока інтенсивність процесу, зменшення питомих енергетичних витрат; можливість повної автоматизації процесу [5, 13].

У фармацевтичній промисловості псевдозрідження застосовують для сушіння грануляту, гранулювання сумішей для таблетування, згущення рідин у шарі з киплячими інертними тілами, нанесення захисного покриття на таблетки та ін. Псевдозрідження — спосіб взаємодії потоку газу або рідини (зріджувальний агент) з шаром твердого, зернистого матеріалу, коли тверді частки, суспендовані в потоці, мають пульсаційний або вихровий рух у межах шару. У псевдозрідженому шарі газ виконує одночасно дві функції. Він діє як робоче тіло, що передає механічну енергію, необхідну для перемішування часток, а також як теплоносій, що передає тепло від його джерела до часток, які перемішуються. Апарати з псевдозрідженим шаром, що застосовуються для сушіння гранулятів лікарських препаратів, за характером матеріалу, для оброблення, поділяються на дві групи: для сипучих і пастоподібних матеріалів. Найпоширеніші у фармацевтичній промисловості апарати періодичної дії: сушарки пульсуючого типу (СП) для сушіння таблеткових гранулятів та інших сипких матеріалів і апарати з пульсаційним шаром для обробки матеріалів, що грудкуються. Якість гранул залежить від швидкості газу, складу та швидкості подавання рідини на гранулювання, температури в шарі псевдозрідження [11].

Головною ознакою сушіння у відцентровому псевдозрідженому шарі (ВПШ) є характерний режим руху частинок продукту [5]. Цей режим включає дві стадії руху: перша стадія – рух час-

тинок разом з перфорованим барабаном, друга стадія – відрив частинок від барабана і падіння. Сушарки псевдозрідженого шару відрізняються високою надійністю, зменшенням часу сушіння за рахунок перемішування матеріалу в сушильній камері, але сприяє утворенню значної кількості дрібної фракції та злипанню частинок [11, 13].

Для висушування термолабільних продуктів використовують вакуумні технології, які дозволяють прискорити випаровування розчинників при понижених температурах, але такий процес довготривалий. Як альтернативу пропонують мікрохвильову обробку чутливих до дії температури матеріалів при пониженому тискові, при якій забезпечується швидке видалення вологи [12].

Для отримання частинок з мінімальними розмірами препаратів можна використовувати вакуумне сушіння з процесом перемішування, що дозволяє отримати гомогенну суміш з низьким вмістом вологи [15], але мікрохвильове випромінювання може викликати перегрівання матеріалу [9]. Крім того, мікрохвильова технологія сушіння дозволяє збільшувати термін зберігання висушених продуктів без застосування консервантів. Продукти, висушені під впливом інтенсивного НВЧ-поля, не вимагають особливих умов зберігання, що значно скорочує витрати на зберігання і транспортування [19].

Метод мікрохвильового сушіння полягає в інтенсивному впливі на продукт чи інший матеріал електромагнітного випромінювання надвисокої частоти – НВЧ. Унікальність цього методу полягає в тому, що при дії НВЧ-випромінювання розігрівається одночасно весь продукт, а не тільки його поверхня, тому при сушінні мікрохвильовим методом відбувається не тільки видалення вологи з продукту, але і вирівнюється вологість по всьому об'єму. Простота використання мікрохвильового обладнання дозволяє суттєво скоротити і здешевити технологічний процес сушіння, що, в свою чергу, знижує собівартість готового продукту. Крім того, даний метод є екологічно чистим, оскільки джерелом живлення НВЧ-печі є електричний струм – найчистіший вид енергії, отже технологічний процес мікрохвильового сушіння повністю виключає попадання в атмосферу шкідливих викидів [14, 16].

Технологія комбінування мікрохвильового висушування з конвекційним можна розглядати як новий метод сушіння фармацевтичної продукції з одночасною стерилізацією. Встановлено, що процес сушіння визначається фактором нагріву при мікрохвильовій обробці, а також факторами середовища. Даний метод використовується у виробництві пілюль [17].

Процес висушування можна сумістити із стадією мікробної деконтамінації гранул, з метою отримання якісного продукту, відносно мікробної забрудненості [4].

Найбільш перспективним та актуальним напрямком для промислового застосування сушильного обладнання з метою зневоднення продуктів на сьогодні є технологія інфрачервоного випромінювання. Унікальність та висока ефективність процесу видалення надмірної вологості пов'язана зі структурою використовуваних променів. Проникаючи всередину матеріалу, вони активно поглинаються водою, збільшуючи тепловий рух молекул і викликаючи нагрівання рідини. При цьому продукт, який висушується і конструкційні матеріали обладнання для сушіння не насичуються інфрачервоним випромінюванням за рахунок ефекту віддзеркалення. Така особливість зумовлює невисокі температури ведення процесу [16].

У хіміко-фармацевтичній промисловості розпилювальні сушарки використовують головним чином у тих випадках, коли необхідно проводити висушування з розчину. Дані сушарки застосовують для сушіння з розчину таких термолабільних продуктів, як екстракти лікарських рослин, ферментні препарати, розчини цукрів, кровозамінників (білкових гідролізатів, поліглюкона, полівінілпіролідону), а також деяких синтетичних лікарських засобів та для зневоднення розчинів деяких антибіотиків. При використанні сушіння методом розпилення одержуваний продукт не потребує подальшого подрібнення, скорочується технологічний цикл, кількість обслуговуючого персоналу, зростає продуктивність, ніж, наприклад, при молекулярному сушінні, скорочується і усувається контакт персоналу з продуктом [6].

Завдяки високій дисперсності (діаметр частинок у середньому 50–100 мкм), що забезпечується розпилюванням, досягається різке збільшення питомої поверхні матеріалу, що сушиться. Зменшення розмірів частинок зводить до мінімуму вплив внутрішньої дифузії на швидкість сушіння. Крім того, невеликі розміри частинок практично виключають уповільнюючий вплив явища термовологодності. Завдяки цьому тривалість сушіння в розпилювальному стані вимірюється секундами. Під час розпилювального сушіння волога відокремлюється раніше, ніж матеріал, що сушиться, та встигає нагрітися до критичної температури. У цей період різко знижується температура повітря поблизу зневодненої частинки. Завдяки цьому навіть термолабільні речовини (білки, вітаміни та ін.) зберігають повною мірою свої властивості за відносно високої температури сушіння 130–180°C [8].

За способом розпилення вихідного матеріалу сушарки поділяються на два типи: з відцентровим розпилом (тип СРЦ) і з форсунковим розпилом (тип СРФ).

Сушарки типу СРЦ забезпечені спеціальними відцентрово-розпилювальними механізмами з високооборотними дисками. Розпилювальні диски мають різні конструкції залежно від властивостей продукту і від умов сушіння. Сушарки типу СРФ оснащені пневматичними чи механічними (високого тиску) форсунками. Застосування тієї чи іншої конструкції форсунок залежить від властивостей вихідного продукту, умов сушки і вимог до готового продукту [3].

На сьогодні метод сублімаційного сушіння є найдосконалішим, але і найдорожчим. Принцип сублімаційного сушіння базується на тому фізичному факті, що при значеннях атмосферного тиску нижче певної межі («потрійна точка») вода може знаходитися тільки в двох агрегатних станах – твердому і газоподібному [2].

У зв'язку зі зростанням виробництва різноманітної фармацевтичної продукції, підвищенням вимог до їхньої якості, вдосконалюванням технології

виробництва з'являється необхідність у розробці нових засобів сушіння, що забезпечують високу якість продукту, максимальну автоматизацію, механізацію і значну інтенсифікацію процесу. Для інтенсифікації процесів сушіння і підвищення економічної ефективності роботи апаратів можуть бути обрані такі шляхи: використання більш високих початкових температур теплоносія в умовах автоматизованого контролю і регулювання температури. З підвищенням температури теплоносія різко скорочується тривалість сушіння, в результаті матеріал зберігає свої якісні показники. При цьому зменшуються питомі витрати палива й електроенергії; використання великих локальних швидкостей (соплове сушіння) газових потоків, що пульсують, і вібрації часток матеріалу, закручених високошвидкісних потоків (вихрове сушіння) і т. д.; застосування електричних і магнітних полів; застосування перегрітої пари рідини, що випаровується з матеріалу як теплоносія (водяна пара, пара органічних розчинників – тетрахлорид вуглецю, хлорбензол і т.д.); застосування комбінованих засобів сушіння і суміщення різноманітних процесів в одному апараті [20].

Література

1. Власенкова С. В. Применение аппарата с круговыми вибрациями для сушки гранул лекарственных веществ / С. В. Власенкова, Л. С. Мазур, С. А. Плюшкин // Фармация в XXI веке. – 1999. – С. 51.
2. Голубев Л. Г. Сушка в химико-фармацевтической промышленности / Л. Г. Голубев, Б. С. Сажин, Е. Р. Валашек. – М.: «Медицина», 1978. – 272 с.
3. Махкамов С. М. Основы таблеточного производства: монография / С. М. Махкамов. – 2-е изд. – Ташкент: Фан, 2004. – 146 с.
4. Спиридонов С. Розробка складу та технології лікарського препарату у вигляді гранул для лікування і профілактики запальних захворювань шлунково-кишкового тракту / С. Спиридонов, Д. Дмитрієвський // Вісник фармації. – 2007. – №1 (49) – С. 28-31.
5. Моделирование процесса истриания гранул с растительными экстрактами в псевдоожиженном слое / [Е. В. Флисюк, А. В. Палечкин, М. А. Буракова [и др.]] // Хим.-фармац. ж. 2005. – Т. 39, № 7. – С. 54-56.
6. Технологія ліків промислового виробництва: [підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл.] / В. І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін.; за ред. В. І. Чуєшова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
7. Шалугін В. С. Процеси та апарати промислових технологій : [навчальний посібник] / В. С. Шалугін, В. М. Шмандій. – К.: Центр навчальної літератури, 2008. – 392 с.
8. Cecil Propst, Thomas S. Chirkot Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets: Drying. Third 2008, Volume 1 P. 195–226.
9. Duschler G. Single-step granulation: development of a vacuum-based IR drying method (pilot scale results). / G. Duschler, W. Carius, K. H. Bauer // Drug Dev. and Ind. Pharm. 2. – 1997. – Vol.23. – P. 119–126.
10. Kemp Ian C. Progress in dryer selection techniques / Kemp Ian C. // Drying Technol. – 1999. – №7-8 – P. 1667–1680.
11. Kokubo Hiroyasu. Effect of process variables on the properties and binder distribution of granules prepared in a fluidized bed / Kokubo Hiroyasu, Sunada Hisakazu. // Chem. and Pharm. Bull. 6. – 1997. – Vol. 45. – P.1069–1072.
12. McLoughlin C. M. Microwave-vacuum drying of pharmaceutical powders / C. M. McLoughlin, W. A. M. McMinn, T. R. A. Magee // Drying Technol. – 2003. – № 9 – P. 1719–1733.
13. Salar Behzadi Sharareh. Viernstein Helmut Validation of fluid bed granulation utilizing artificial neural networks / Salar Behzadi Sharareh, Klocker Johanna, Wolschann Peter / Farm. Vestn. – 2003. – Vol.54. – P. 505–506.
14. Stahl Harald. Trocknung pharmazeutischer Granulate in Eintopfsystemen / Stahl Harald. // Pharm. Ind. 7. – 1999. – Vol.61. – P. 656–661.
15. Viletto A. Pharmaceutical production a new technology for the vacuum drying process / A. Viletto, G. Mignacca // International Exhibition-Congress on Chemical Engineering, Environmental Protection and Biotechnology, Frankfurt am Main, 15-19 May, 2006: AICHEM 2006: Abstracts of the Congress Topics, 2006. – P. 88.
16. Measurement of moisture content by IR sensor in fluidized bed granulation. Effects of operating variables

on the relationship between granule moisture content and absorbance of IR spectr / Watano Satoru, Takashima Hideo, Sato Yoshinobu [et al.] // Chem. and Pharm. Bull. – 1996. – Vol.44 (6). – P. 1267–1269.
17. Yu Li. Investigation on drying characteristic of medical pill using microwave-convective drying / Yu Li, Shi Ming-heng, Zhu Chun-ling // Trans. Nanjing Univ. Aeron. and

Astron. – 2004, V.21. Vol. (3). – P. 220–224

18. Электроний ресурс

19. Электроний ресурс <http://www.prosushka.ru/1567-preimushhestva-infrakrasnogo-sushilnogo.html>

20. Электроний ресурс http://imanbooks.com/book_305_page_142

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

О. И. Езерска, М. М. Васенда¹, Т. А. Groшовый¹

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье представлен литературный обзор по вопросам сушки гранул, приведены некоторые виды сушилок, используемых в фармацевтической промышленности, а также при создании и производстве таблетированных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: процесс сушки, грануляция, технология.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

O. I. Yezerska, M. M. Vasenda¹, T. A. Hroshovi¹

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article presents a literature review on the drying of granules, there are some types of dryers used in the pharmaceutical industry, as well as in the creation and production of medicines.

Key words: drying process, granulation, technology.