

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**© **В. П. Марценюк, Н. М. Белей, С. М. Гурєєва, Т. А. Грошовий***Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
ВАТ «Фармак», Київ*

Резюме: у статті наведено узагальнення і фізико-технічний опис технологічних стадій подрібнення, просіювання та змішування, що є первинними у виробництві таблетованих лікарських препаратів. Подано результати літературного огляду сучасного промислового і лабораторного обладнання, яке використовується для проведення даних стадій.

Ключові слова: технологічні стадії, процес просіювання, подрібнення, змішування, обладнання, машини, частинки лікарських і допоміжних речовин.

Повідомлення 5. Характеристика процесів подрібнення, просіювання та змішування як технологічних стадій у виробництві таблеток

Технологічні стадії подрібнення, просіювання та змішування є первинними у виробництві таблетованих лікарських препаратів. І хоча теоретичні основи вказаних процесів на сьогодні вже досить ґрунтовно сформульовані для промисловості взагалі [3, 4], їх фізико-технічний опис у фармації ще потребує свого узагальнення.

Подрібнення матеріалу. Незважаючи на те, що частинки потрібних розмірів можна одержувати шляхом їх керованого осадження, кристалізацією або сушінням пульверизованого розчину, все ж в більшості випадків їх отримують шляхом подрібнення матеріалу на спеціальних машинах під впливом механічної дії [20, 35].

Подрібнення є складним процесом з точки зору характеру, величини і напрямку сил, під дією яких матеріал руйнується, а також кількісного обліку результатів руйнування. При подрібненні збільшується питома поверхня речовин, їх вільна поверхнева енергія. Це дозволяє підвищити швидкість хімічних і дифузійних процесів, а в деяких випадках посилити фармакологічну активність речовин. Також всмоктування лікарських речовин в організмі, їх абсорбція та елімінація залежать від їх розчинності, яка, в свою чергу, покращується при зменшенні розміру частинок [26].

Подрібнення може бути як допоміжним процесом при виробництві різних лікарських препаратів та їх форм для забезпечення швидкого розчинення, екстракції, сушіння тощо, так і основною технологічною стадією для одержання товарного продукту із певним розміром частинок [17, 33].

Точність дозування при виробництві лікарських препаратів є основним показником якості, безпечності та ефективності фармацевтичного продукту, які найбільшою мірою залежать від однорідності змішування. Цей процес теж покращується при подрібненні матеріалу, оскільки при цьому зростає кількість частинок речовин, що змішуються, і, відповідно, збільшується ймовірність їх рівномірного розподілу в загальній масі [19, 23].

Для зменшення розміру частинок під впливом механічної дії використовують апарати і машини різного типу і конструкції. Існує ряд факторів, які слід враховувати при виборі обладнання для подрібнення. Деякі з них пов'язані із специфікаціями потрібного продукту, такими, як розподіл розміру частинок, та додатково з фізико-хімічними властивостями матеріалу, такими, як форма частинок і фракційний склад. Також інші фактори, пов'язані з вимогами виробництва (ємність подрібнювача, потрібна швидкість виробництва), повинні бути збалансовані для коректного вибору подрібнювальних машин [5, 321].

Все обладнання для подрібнення складається з трьох основних елементів: завантажувальний бункер, відсік розмелювання та його робочі частини, приймач подрібненого продукту. Єдиним винятком з цієї схеми є кульові млини для малотоннажного виробництва, які не мають засобів для безперервного завантаження та вилучення розмеленого продукту [18].

Багато сучасних млинів сьогодні також обладнують центрифугами для класифікації частинок за розмірами для того, щоб недостатньо подрібнені частинки можна було б відокремити і повторно пропустити через систему розмелювання.

Одними з найпоширеніших машин, які використовують для подрібнення у промисловому

виробництві таблетованих лікарських препаратів, є барабанні млини, які складаються з суцільного циліндра, що обертається на своїй поздовжній осі. 30 – 50 % від загального об'єму барабана займають кульки. Матеріал подрібнюється під дією ударів при зіткненні частинок із сталевими кульками або гальками і терті між ними. Спільним для кульових млинів є те, що вони містять кулі різних діаметрів. Більші кульки діють на грубіші частинки матеріалу, тоді як менші – сприяють формуванню продукту правильної форми, заповнюючи простір між великими кульками [24].

Кульовий млин може використовуватися для сухого і мокрого способів подрібнення. Наприклад, кульовий млин виробництва компанії Paul O. Abbe Inc (США) [45].

Фірма Netzsch Fine Particle Technology випускає для фармацевтичної промисловості кульові млини з мішалкою, в яких можна отримати мікронні, субмікронні і наночастинки. Це обладнання дозволяє зводити контамінацію до мінімуму, воно легко стерилізується, оскільки виконано з врахуванням вимог GMP [14].

Млини на рідинній енергії характеризуються тим, що в них перемелювання здійснюється шляхом тертя і зіткнення частинок між собою, які генеруються рідиною і повітрям. При їх використанні можна зменшити розмір частинок до 1 – 20 μm . Млин на рідинній енергії JET-O-MIZER™ виробництва компанії Fluid Energy Processing & Equipment Company, США, подрібнює частинки до 1.0 - 45 μm [38].

Такі млини складаються з порожнистої камери-тороїда, в яку струменем впорскується рідина з високошвидкісним повітрям під високим тиском через форсунки, розташовані знизу. Це створює зони турбулентності, в яких збираються тверді частинки. Висока кінетична енергія повітря спричиняє зіткнення частинок з моментами, достатніми для того, щоб відбувалися переломи. Внаслідок турбулентності відбувається подрібнення в силу зіткнень і тертя. При зменшенні швидкості подачі сировини розмір частинок також зменшується [16].

Молотковий млин складається з жорсткого металевого корпусу – шафи, в якому розміщені чотири або більше молотків, прикріплених до валу. При радіальному обертанні валу молотки гойдаються із кутовою швидкістю, яка створює рівень натягу аж до 80 с. Головним механізмом подрібнення, яке здійснюється в молоткових млинах, є зіткнення, які генеруються молотками. При цьому в більшості частинок утворюються тріщини і переломи [39].

При використанні молоткового млина можна отримати порошкоподібну масу з вузьким роз-

поділом розміру частинок. Відсіювання частинок з млина здійснюється через сито, яке пропускає лише достатньо перемелені частинки. Залежно від призначення, молотки можуть мати рівну поверхню, бути загостреними на передньому краї, або мати форму ступні [9].

Молотковий млин має практичне значення при отриманні частинок з розмірами, які лежать в діапазоні 20 – 40 μm . Дане устаткування є легким в користуванні та має високий рівень гнучкості (швидкість та сито можна швидко змінити, що дозволяє експериментувати при отриманні частинок потрібних розмірів), легко очищується, працює як замкнута система, захищаючи оператора від порошу і потенційних ризиків вибуху. Серед машин для подрібнення у фармацевтичній промисловості використовується молотковий млин компанії Stedman, США [46]. Фірмою Frewitt розроблено молотковий млин MGH-12, в якому можна проводити поряд із подрібненням процес грануляції. Нове обладнання відповідає вимогам GMP [21]. Особливістю ударного (молоткового млина) MFH є двосторонній ротор «ніж-молоток», який встановлюється потрібною стороною під час зборки. Ріжуча сторона застосовується для волокнистих продуктів, ударна – для твердих і кристалічних [39].

Ріжучий млин складається з корпусу, на внутрішній стінці якого прикріплені стаціонарні ножі. Всередині корпусу встановлений горизонтальний ротор, на якому теж є ножі. При обертанні ротора матеріал для подрібнення потрапляє між двома рядами ножів, між якими встановлюється просвіт в декілька міліметрів. Зменшення розміру частинок відбувається внаслідок різання, зсуву, а також шляхом перелому частинок. Так само, як в молотковому млині, в основі ріжучого млина розміщується сито для затримання частинок матеріалу, які не досягли потрібних розмірів [34, 22]. На ринку обладнання для фармацевтичної промисловості відомий ріжучий млин CONDUCT CS-Z виробництва компанії Netzsch, Німеччина [44].

Технологічні підходи до просіювання порошків. Класифікація частинок подрібненого матеріалу за розмірами є засобом відбору бажаної фракції та вилучення замалих або завеликих частинок від загальної порошкоподібної маси. Аналіз розмірів є аналітичним інструментом, за допомогою якого ці операції можуть бути оцінені та проконтрольовані.

З метою класифікації відносно великих матеріалів використовуються сита і полотна, грубі перфоровані пластини. Однак у фармацевтичному виробництві здійснюється просіювання значно менших частинок. Полотна виготовляються у формі тканих отворів. Дрібні сита такого типу

надзвичайно крихкі і тому незручні у використанні [13].

Продуктивність і якість просіювання залежать від багатьох факторів: форми і розміру сита, товщини шару матеріалу на ситі (чим він більший, тим менша поверхня стикання матеріалу з поверхнею сита і менша продуктивність процесу просіювання), від вологості матеріалу (недостатньо висушений матеріал збивається в грудочки і не проходить крізь отвори сита, а пересушений матеріал і сітка сита електростатично заряджаються і при цьому, залежно від зарядів, або забиваються отвори сита, або частинки матеріалу розлітаються, відштовхуючись від однойменно зарядженої сітки), швидкості і характеру руху матеріалу на ситі – чи встигає матеріал стикатися з поверхнею сита і просіюватися [1].

Устаткування для розділення сипучих матеріалів на фракції. У фармацевції при виробництві готових лікарських засобів вихідна сировина або напівпродукти застосовуються у вигляді пудри, тонких порошоків або суміші частинок певного розміру. Зернистість матеріалу визначається технологічним регламентом. Чим менший розмір частинок, тим легше досягнути однорідності продукту [33].

При подрібненні твердих матеріалів рідко вдається відразу отримати продукт із вмістом частинок заданих розмірів – і тому з нього доводиться поступово відбирати потрібні фракції [12].

У виробництві таблетованих лікарських форм однорідність частинок за розмірами і формою є особливо важливим показником, оскільки це дає можливість покращити умови таблетування, зовнішній вигляд таблеток, однорідність їх маси і вмісту [2].

У хіміко-фармацевтичній промисловості використовують три способи розділення сипучих матеріалів на фракції:

1) механічна класифікація – розділення сипучих матеріалів на ситах;

2) гідравлічна класифікація – розділення суміші твердих частинок на фракції базується на різній швидкості осідання частинок у воді;

3) повітряна класифікація (сепарація) – розділення суміші твердих частинок на фракції залежно від швидкості осідання частинок в повітрі.

Розділення частинок за розмірами в машинах для просіювання відбувається при русі матеріалу на ситі, яке в даному випадку є робочою поверхнею [1].

У хіміко-фармацевтичній промисловості в більшості випадків використовуються машини з коливальним та вібраційним принципом дії.

У вібраційному ситі основною передумовою якісного розділення є рівномірний розподіл матеріалу для просіювання по всій робочій по-

верхні, а також безперервна його подача. Завантажування матеріалу, збудник коливальних тканин і кут розміщення сита повинні бути узгоджені один з одним, залежно від властивостей матеріалу, що просіюється [3].

На відміну від класичного способу розділення (за рахунок вібрації всієї ситової рами), у коливальному ситі вібує тільки ситова тканина. В результаті швидкого прискорення її руху коливальне сито забезпечує високу продуктивність і підвищену точність розділення. Для видалення просіяних частинок підключають пристрій для відсмоктування (особливо при високій заданій точності розділення). Збирають окремо фракції з частинками різних розмірів. Відома модель обертально-вібраційного сита ВС-2 [30].

У повітряному лабіринтовому сепараторі для класифікації частинок за розмірами застосовується примусовий повітряний потік. У робочій камері сепаратора розташовані зигзагоподібні перегородки, які створюють лабіринтові канали, в яких потік повітря, що нагнітається через патрубок, примусово змінює напрям руху. При цьому частинки, залежно від маси, вдаряючись в перегородки, затримуються, класифікуються за розміром: крупні частинки падають в нижню частину камери і виводяться через один патрубок, частинки з малою масою не затримуються в камері, а виносяться через верхній патрубок, вловлюються і збираються в бункер [29].

У повітряному спіральному сепараторі при обертанні ротора, на якому прикріплені спіральні лопаті, в машину через забірний отвір засмоктується повітря, що разом з ротором передає матеріалу, який подається, обертальний рух. Частинки з великою масою відцентровою силою відкидаються до периферії робочої камери і шнеком виводяться в збірник. Частинки з малою масою захоплюються повітряним потоком в центральний отвір ротора і через щілини між лопатями викидаються разом з повітрям через патрубок [30].

Фірмою Frewitt випускається промислове обладнання для подрібнення, в якому поряд із подрібнюючими елементами вмонтовані сепаратори для забезпечення одержання фракції з однорідним розміром частинок. До них належать роторні сепаратори, які використовуються для деагломерації порошокподібних продуктів, схильних до злипання. Вони є основним елементом високопродуктивних млинів з ротором у вигляді просіюючого барабана. Також осцилюючі млини, які оснащені системою з обертальним і коливальним рухом ротора, оснащені системою для просіювання. Вони забезпечують одержання тонкої фракції з вузьким діапазоном розміру частинок і низький рівень теплового стресу субстанції [39].

Характеристика процесу змішування порошкових речовин. Perry і Chilton визначили змішування як операцію «в якій два або більше інгредієнтів, відокремлені або грубо перемішані, обробляються так, що кожна частинка кожного інгредієнта знаходиться, наскільки це можливо, близько до частинки кожного з інших інгредієнтів» [7]. Термін «блендінг» є синонімом до змішування, а «сегрегація» і «деміксінг» – антонімами. Змішування є базовим кроком більшості послідовних процесів. Воно виконується з метою забезпечення однорідності складу таким чином, щоб зразки, вибрані із загального матеріалу, представляли повний склад суміші, а також для збільшення тривалості фізичних і хімічних реакцій, таких, як розпад, в яких природну дифузію доповнює агітація [13].

Змішування може бути класифіковане як позитивне, негативне або ж нейтральне. *Позитивне змішування* застосовується до систем, які для заданого часу повинні спонтанно і повністю перемішатися, як, наприклад, два гази або ж взаєморозчинні рідини.

Негативне змішування демонструється суспензіями твердих тіл у рідині.

Нейтральне змішування має місце, коли не відбувається ні змішування, ні розмішування, незалежно від того, що на систему діє інша система або сили. Прикладами є змішування твердих речовин з твердими речовинами, або ж твердих речовин з рідинами, коли концентрація твердих речовин є високою.

При виборі типу і конструкції змішувача необхідно враховувати об'єм, форму і тип ротора, умови процесу, такі, як ступінь агітації, потрібні час і енергія для змішування [11].

При виготовленні лікарських форм найважливішою вимогою до їх якості є однорідність вмісту лікарської речовини, яка залежить від адекватної операції змішування на певній стадії виробництва. Даний процес включає відносно зміщення частинок – молекул або малих кристалів – до тих пір, поки не настане стан максимального безпорядку і буде досягнуто повністю випадкове впорядкування. У такій суміші ймовірність знайти один тип частинки в довільній точці суміші дорівнює частці цього типу частинок у суміші [13].

Виробництво дуже дрібних порошоків складне і часто призводить до сильної агрегації, тим самим руйнуючи об'єкти, що утворюються внаслідок подрібнення під час процесу змішування.

У випадку, коли вміст активного компонента є дуже малий, сухе змішування твердих речовин може не дати адекватного розподілення одного компонента в іншому. В такому разі застосовуються інші методи, як, наприклад, розпилювання розчину одного компонента на інший [37].

Рандомізація частинок відносним переміщенням однієї відносно іншої досягається такими механізмами: конвективне змішування (перенесення груп сусідніх частинок з одного місця в масі до іншого), дифузійне змішування (проникнення частинок через поверхню), зсувне змішування (встановлення площин ковзання всередині маси). Усі вони мають певною мірою місце під час змішування, хоча їх частка відрізняється залежно від типу обладнання, яке використовується. До того ж, при певних операціях змішування відбувається руйнування частинок матеріалу інтенсивними силами зсуву, розсіюванням індивідуальних частинок ударами та іншими процесами, зазвичай пов'язаними із зменшенням розміру [28].

У сучасних змішувачах проходить обертання несиметричних поверхонь або несиметричне обертання симетричних поверхонь, часто з раптовою зміною навантажень руху. Навіть тоді сегрегація все ще може відбуватися після довгого періоду перемішування [15].

Якісне змішування порошкоподібних компонентів у виробництві порошоків, таблеток і драже є складним технічним завданням, оскільки вміст діючих речовин незначний відносно загальної маси лікарського засобу. Якість отриманої суміші залежить від великої кількості змінних фізико-хімічних і технологічних властивостей окремих компонентів: гранулометричного складу, насипної щільності, вологості, плинності, кута природного відкосу, адгезії та інших параметрів [13].

В основному в хіміко-фармацевтичній промисловості використовуються типові змішувачі для хімічної, гумотехнічної і харчової промисловості. Змішувачі, які використовуються для одержання маси для таблетування, можна класифікувати за характером перебігу процесу змішування (періодичний або неперервний процес), за характером процесу змішування (конвективного або дифузійного), за конструктивною ознакою (черв'ячно-лопатевої, барабанні змішувачі з обертальним корпусом), за способом розвантаження (з ручним або механізованим), за принципом дії (гравітаційні, відцентрові) [29]. На сьогодні обладнання для змішування представлено різними виробниками, серед них СММ-200 (Україна), СГК-200 (Маріупольський завод технологічного обладнання, Україна), СМК-50 (Фастівський завод хімічного машинобудування, Україна), MS-2 («Полілекс», Польща), НУ-300 («Спофа», Чехія), Т-200 (WAB, Швейцарія), КМ-70 («Кукусай», Японія), МК-400 (Німеччина) [17, 25].

Особливу групу у виробництві таблеток складають апарати, в яких, окрім змішування, виконується ряд подальших технологічних операцій процесу одержання маси для таблетування: гранулювання, сушіння, опудрення [40].

Змішувачі періодичного типу можуть мати різну конструкцію:

1. Обертання всього корпусу міксеру без жодних змішувачих елементів.
2. Обертання всього корпусу міксеру з обертальним сильнозрізувальним ножом.
3. Стаціонарний корпус з обертальним змішувачим ножом.
4. Високошвидкісне гранулювання (стаціонарний корпус з обертальним змішувачим ножом або високошвидкісним підхоплюючим ножом).
5. Повітряний змішувач – стаціонарний корпус, що використовує рух повітря як змішувачий елемент (гранулятор на рідинній основі, сушарка на рідинній основі) [13].

До змішувачів безперервної (тривалої) дії відносять "зігзаг".

У вітчизняній хіміко-фармацевтичній промисловості найбільшого поширення набули змішувачі періодичної дії, які залежно від типу робочого органа поділяються на барабанні з корпусом, що обертається, черв'ячно-лопатеві, стрічкові, змішувачі псевдозрідженого шару, змішувачі відцентрової дії з обертальним конусом і усереднювачі [28].

Стрічковий змішувач складається з напівкруглої ємності, в якій розміщений подібний на стрічку вал – спіраль, який може бути неперервним або розривним. При обертанні валу відбувається змішування за рахунок конвекції або зсуву. Цим забезпечується швидка великомасштабна дисперсія. Деколи можуть використовуватися два набори стрічок, що повинні вести матеріал в протилежних напрямках. В даному апараті можуть бути виготовлені суміші з високою гомогенністю внаслідок тривалого змішування навіть тоді, коли компоненти відрізняються за розміром частинок, формою, щільністю, або ж існує тенденція до агрегації [6].

Барабанні змішувачі працюють головним чином через механізм дифузії. Їх використовують для вільноплинних та гранульованих матеріалів. При їх обертанні відбувається переміщення матеріалу у всіх площинах, що необхідно для швидкого загального змішування. Бувають корпуси різних геометричних форм, в яких можуть бути встановлені внутрішні дроселі та піднімаючі леза [36].

Простий барабанний змішувач складається з напівкруглої ємності, в якій обертається ротор, на якому вмонтовані під різними кутами лопаті, що піднімають і розподіляють матеріал. Відбувається конвективне та зсувне змішування та певне дрібномасштабне дифузійне змішування [23].

Барабанні змішувачі з корпусом, що обертається, відносять до найпоширеніших на даний час в хіміко-фармацевтичній промисловості. Вони

застосовуються для змішування сухих і вологих сипучих порошоків [27]. Складаються з барабану, що обертається на чотирьох роликів опорах, усередині якого закріплені лопаті, які забезпечують переміщення і перемішування сипучих матеріалів, завантажених в барабан. В останніх моделях змішувачів цього типу завантаження і вивантаження барабана здійснюється з допомогою шнека. До переваг барабанних змішувачів можна віднести: простоту пристрою, можливість змішування компонентів без стирання і руйнування форми зерна, а до недоліків – погана якість і тривалий цикл змішування, що триває годинами, і великі питомі енергетичні затрати. Потужність, що затрачається на перемішування сухих порошокоподібних матеріалів в барабанних змішувачах, залежить від форми і геометричних розмірів корпусу, швидкості його обертання і ступеня заповнення матеріалом, фізико-механічних властивостей суміші [4].

Черв'ячно-лопатеві змішувачі. В них можна змішувати зволожені порошоків маси і сухі сипучі матеріали. Такі машини мають один або два змішувальних елементи роторного типу.

Один з них – двороторний змішувач з відкидним коритом, який складається з корита і двох Z-подібних роторів, що обертаються в протилежні сторони з різними кутовими швидкостями. Порошкоподібні матеріали завантажують в корито змішувача через технологічні люки або безпосередньо через кришку, а вивантажують при перекиданні корита. Для охолодження або нагрівання матеріалу, що перемішується, корито змішувача оточено сорочкою [37].

Для змішування сухих і зволжених порошокоподібних і гранульованих матеріалів використовуються також стрічкові змішувачі. За своїм принципом дії і конструкцією вони аналогічні до вищеописаних, але дещо відрізняються деякими конструкціями ротора. Корпус має вигляд циліндричного барабана.

Недоліком даних змішувачів є значна кількість ущільнень і так звані «мертві» зони, в яких перемішування порошоків майже не відбувається. Серед змішувачів даного типу відомий стрічковий блендер компанії Ambica Boiler & Fabricators, Індія [43].

При приготуванні мас для таблетування нерідко застосовують відцентрові змішувачі, в яких основним робочим органом є конус, що обертається. На корпусі встановлена ємкість змішувача. Привід обертає робочий орган – конусний ротор, в нижній частині якого є два діаметрально розміщені вікна. Конус охоплюється рамною мішалкою, встановленою на одній осі з ним. Мішалка обертається приводом, встановленого на кришці корпусу. Матеріал для под-

рібнення завантажується через люк. Після перемішування готова суміш вивантажується через лоток з шибром. При перемішуванні маса, що знаходиться в конусі, при значній його окружній швидкості приймає форму параболоїда обертання і, пересипаючись через краї конуса, потрапляє в простір між ним і корпусом. При цьому матеріал, що перемішується, перетинає зону, через яку проходять лопаті рамної мішалки. Нові порції матеріалу через вікна поступають всередину конуса. Робота рамної мішалки сприяє цьому процесу [42].

Для лабораторного використання спеціально розроблено V-змішувач P-K Blend Master® компанії Harsco Industrial Patterson-Kelley, США. До 2009 року компанія була лідером із випуску V-блендерів промислового вжитку [45]. На ринку обладнання для фармацевтичної промисловості представлено двоконусний блендер компанії Ambica Boiler & Fabricators, Індія [43].

На заводах використовуються змішувачі конічної форми моделі MS (Польща) і HV (Чехія) – так звані усереднювачі, або вертикальні гомогенізатори. В них шнек приводиться у планетарне обертання від електродвигуна. Нижній кінець валу шнека закріплений в шарнірній опорі. При обертанні шнека навколо своєї осі створюється циркуляційний замкнутий контур руху матеріалу. Всередині корпусу усереднювача у зоні шнека матеріал рухається вгору, а в решті частини бункера – вниз [27].

Планетарне обертання шнека навколо осі бункера значно прискорює процес змішування компонентів, так як при цьому створюються додаткові зони обміну між матеріалом, що знаходиться між витками шнека і рештою матеріалу в бункері. Витки шнека, піднявши матеріал на деяку висоту, повертають його потім в основну масу суміші, що сприяє прискореному перерозподілу частинок у всьому об'ємі бункера. Готову суміш вивантажують через клапанну коробку [32].

Установка СПМ-200 для змішування порошкподібних речовин розроблена Маріупольським заводом технологічного устаткування. За принципом дії вона подібна до змішувача Т-200

«Турбула» швейцарської фірми WAB. У ній матеріал набуває одночасно обертального руху відносно двох взаємно перпендикулярних осей. В результаті частинки порошку описують складну просторову траєкторію. При такому русі частота зіткнень і проникнення частинок у загальну масу матеріалу є дуже великими. Завантаження і розвантаження здійснюється завдяки застосуванню пневмотранспортера або спеціальних завантажувально-розвантажувальних бункерів. Крім того, використання двох поперемінно працюючих ємностей з єдиним механічним приводом дозволяє проводити процес змішування практично безперервно. Обертання ємностей поперемінне, тобто при обертанні однієї – інша знаходиться під завантаженням або вивантаженням [13].

Протягом останнього часу в хіміко-фармацевтичній промисловості отримали застосування безперервно діючі змішувачі, в яких подача компонентів і вихід готової суміші здійснюються одночасно, без зупинки машини. В цьому випадку подача компонентів в змішувач здійснюється дискретно, а вихід готової суміші в гранулятор – безперервно. Якість змішування при такому безперервному процесі визначається для даного змішувача синхронною роботою дозаторів з високою точністю дозування і швидкістю обертання двох перемішувальних шнеків, або часом перебування маси в робочій зоні апарату [8].

Органічний зв'язок процесу змішування з наступними процесами – гранулювання і сушіння – дозволяє за допомогою основних технологічних властивостей маси отримувати оптимальні режими для всього циклу роботи. У фармацевтичній промисловості використовують безперервний змішувач GCM компанії Gericke, Швейцарія [40].

Отже, в роботі представлено сучасні погляди на фізико-технічні основи процесів подрібнення, просіювання та змішування, а також відповідне технологічне устаткування, яке використовується у фармацевтичній промисловості, а також при створенні та виробництві таблетованих лікарських препаратів.

Література

1. Бродский Ю. А. / Технологическое вибрационное оборудование для фармацевтической промышленности / Ю. А. Бродский, М. И. Одинокий // Хим.-фармац. журнал – 1999. – Т.33, № 7. – С. 44-48.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : PIPEГ, 2001. – 556 с.
3. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III-IV рівнів акре-

дитації / [В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.]; під ред. В.І. Чуєшова. – Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2003. – 720 с.

4. Аппараты для смешения сыпучих материалов / [Ю.И. Макаров]; – М: Машиностроение, 1973. – 216 с.

5. Bahl Deepak. / Amorphization of indomethacin by Co-grinding with neusilin US2: Amorphization kinetics, physical stability and mechanism / Bahl Deepak, Bogner R. H. // Pharm. Res. – 2006. – V. 23, № 10. – P. 2317–2325.

6. Carstensen J. T. / Blending validation of low drug content dosage forms. / J. T. Carstensen, M. Dali, M. Pudipeddi // *Pharm. Dev. and Technol.* – 1996. – V.1, № 1. – P. 113–114.
7. 13. *Chemical Engineers Handbook.* / [R. H. Perry, C. H. Chilton]; – New York: McGraw-Hill, 1973.
8. Chester. A.W. / Mixing dynamics in catalyst impregnation in double-cone blenders. / A. W. Chester, J. A. Kowalski, M. E. Coles, E. L. Muegge // *Powder Technol.* – 1999. – № 102. – P. 85–94.
9. Choi Woo Sik / Amorphous ultrafine particle preparation for improvement of bioavailability of insoluble drugs: grinding characteristics of fine grinding mills / Choi Woo Sik, Kim Hyun Il, Kwak Seong Shin, Chung Hang Young // *Int. J. Miner. Process.* – 2004. – V.74. – P. 165 – 172.
10. Daryl W. / All stainless steel. / W. Daryl // *Chemical Plants Process.* – 2002. – V.35, № 3. – P. 32–33.
11. El Hagrasy Arwa S. / Evaluation of risk and benefit in the implementation of near-infrared spectroscopy for monitoring of lubricant mixing / El Hagrasy Arwa S., Chang Shih-Ying, Kiang San. // *Pharm. Dev. and Technol.* – 2006. – V.11, № 3. – P. 303–312.
12. Elizabeth S. / Milling of Active Pharmaceutical Ingredients. Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques / Elizabeth S. Fisher Merck, Rasenack, N. Muller, B.W. // *Pharm. Dev. Tech.* – 2004. – V.1, № 9. – P. 1–13.
13. *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.
14. Fine grinding pharmaceutical materials with agitator bead mills. // *Environmental Protection and Biotechnology: 28 International Exhibition-Congress on Chemical Engineering, 15-19 May, 2006.*: – Frankfurt and Main : AICHEMA 2006. – P.90.
15. Fordern Mischen Zerkleinern. / Frewitt Fabrique de Machines / Fordern Mischen Zerkleinern // *Pharma Int.* – 1999. – P. 61-62.
16. Fukunaka Tadashi. / Funtai kogakkaishi / Fukunaka Tadashi, Tom Jean W. // *Pharm. Res* – 2003. – Vol. 40, № 9. – P. 655-663.
17. Gohel M. / Improvement of nimesulide dissolution by a co-grinding method using surfactants. / Gohel M. C., Patel L. D. // *Pharm. and Pharmacol. Commun.* – 2000. – Vol. 6, № 10. – P. 433–440.
18. Heng J.Y. / The effects of milling on the surface properties of form I paracetamol crystals. / J. Y. Y. Heng, F. Thielmann, D. R. Williams // *Pharm. Res.* – 2006. – Vol. 23, № 8. – P. 1918–1927.
19. Heng P. W. S. / Ultrafine grinding using a fluidized bed opposed jet mill: effects of process parameters on the size distribution of milled particles. / Heng P. W. S., Chan L. W., Lee C. C. // *STP pharma sci.* – 2000. – Vol. 10, № 6. – P. 445–451.
20. Jayasankar Adivaraha. / Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase. / Jayasankar Adivaraha, Somwangtharaj Anongnat, Shao Zezhi J., Rodriguez-Hornedo Nair. // *Pharm. Res.* – 2006. – Vol. 23, № 10. – P. 2381–2392.
21. Kwan C. C. Analysis of the milling rate of pharmaceutical powders using the Distinct Element Method (DEM). / Kwan Chih Chi, Mio Hiroshi, Chen Yong Qi, Ding Yu Long. // *Chem. Eng. Sci.* – 2005. – V. 60, № 5. – P. 1441–1448.
22. Kwan C. C. Development of a novel approach towards predicting the milling behaviour of pharmaceutical powders. / C. C. Kwan, Y. Q. Chen, Y. L. Ding, D. G. Papadopoulos. // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2004. – Vol. 4-5, № 23. – P. 327–336.
23. Michaelis Jacqueline. Entwicklung eines NaSSzerkleinerungsprozesses für partikulare Materialien im Submikron-Bereich. / Michaelis Jacqueline, Mikonsaari Irma, Muller Ingrid, Teipel Ulrich // *Pharm. Ind.* – 2006. – Vol. 68, № 3. – P. 350–356.
24. Miranda. S. Universal mill: Grinding versatility in an economical package. / S. Miranda // *Powder and Bulk Eng.* – 2002. – № 14. – P. 22–27.
25. Moakher. M. Experimentally validated computations of flow, mixing and segregation of noncohesive grains in 3D tumbling blenders. / M. Moakher, T. Shinbrot, F.J. Muzzio / *Powder Technology.* – 2000. – № 109. – P. 58–71.
26. Mura P. Investigation of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide / Mura P., Cirri M., Fauci M. T., Gines-Dorado J. M. // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* – 2002. – V.30, № 2. – P. 227–237.
27. Muzzio. An improved powder-sampling tool / F. J. Muzzio, M. Roddy, D. Brone, A. W. Alexander // *Pharm. Tech.* – 1999. – № 23. – P. 92–110.
28. Palmieri Giovanni Filippo. Evaluation of the mixing effectiveness of a new powder mixer / Palmieri Giovanni Filippo, Lovato Debora, Marchitto Leo, Zanchetta Aldo. // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* – 1998. – V. 24, № 1. – P. 81–88.
29. *Pharmaceutical dosage forms. tablets. Second edition, revised and expanded* [Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz] – Marcel: Dekker, Inc., 1990.
30. *Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and Processes* / [C. G. Shayne]; – Wiley-Interscience, 2008. – 1370 p.
31. *Pharmaceutical Process Engineering* / [A. J. Hickey, D. Ganderton]; – Marcel: Dekker, Inc., 2001. – 267 p.
32. *Pharmaceutics the science of dosage form design. Second edition.* / [M. E. Aulton, Churchill.] – Livingstone, 2002. – 680 p.
33. Piyarom Sujimon. Effects of grinding and humidification on the transformation of conglomerate to racemic compound in optically active drugs. / Piyarom Sujimon, Yonemochi Etsuo, Oguchi Toshio, Yamamoto Keiji. // *J. Pharm. and Pharmacol.* – 1997. – V. 49, № 4. – P. 384–389.
34. Stevenson. B. / Preventing disaster: analyzing your plant's dust explosion risks / Stevenson B. // *Powder and Bulk Eng.* – 2001. – V.1, № 15. – P.19–27.
35. Taylor. L. J. / Predictive milling of pharmaceutical materials using nanoindentation of single crystals / L. J. Taylor, D. G. Papadopoulos, P. J. Dunn, Bentham. A.C. // *Org. Proc. Res Dev.* – 2004. – № 8. – P. 674–679.
36. Troy Shinbrot F. J. Mixing and Segregation in Tumbling Blenders / Troy Shinbrot F. J., Muzzio. // *Powder*

Technology. – 2000. – № 108. – P. 55 – 70.

37. Venables Helena J. Powder mixing / Venables Helena J., Wells J. I. // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2001. – V.27, № 7. – P. 599–612.

38. <http://www.fluidenergype.com>

39. <http://www.frewitt-russia.com>

40. <http://www.gericke.net>

41. <http://www.harscopk.com>

42. <http://www.heiusa.com/equipment/pd/1-patterson-kelley-60-cubic-foot-capacity-v-blender.php>

43. <http://www.indiamart.com/ambicaboiler/process-equipment.html>

44. <http://www.netzsch-grinding.com>

45. <http://www.pauloabbe.com>

46. <http://www.stedman-machine.com>

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В. П. Марценюк, Н. М. Белей, С. М. Гуреева, Т. А. Грошовый

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
ОАО «Фармак», Киев*

Резюме: в статье представлено обобщение и физико-техническое описание технологических стадий измельчения, просеивания и смешивания, что являются первичными в производстве таблетированных лекарственных препаратов. Представлены результаты литературного обзора современного промышленного и лабораторного оборудования, используемого для проведения данных стадий.

Ключевые слова: технологические стадии, процесс измельчения, просеивания, смешивания, оборудование, машины, частицы лекарственных и вспомогательных веществ.

MODERN STATE OF CREATION OF PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET MEDICAMENTS

V. P. Martsenyuk, N. N. Beley, S. M. Hureyeva, T. A. Hroshovy

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
OJSC "Pharmak", Kyiv*

Summary: the synthesis and physical-technical description of the technological stages of grinding, sifting and mixing, which are primary in the production of tablet drugs are listed in the article. Results of literature review of modern industrial and laboratory equipment used for these stages are presented.

Key words: technological stage, the process of grinding, sifting, blending, equipment, machines, particles of drugs and excipients.