

Рекомендована д-м. фармац. наук, проф. П. Д. Пашневим

УДК 615.453.6.014/07

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© **О. В. Тригубчак, М. Б. Демчук, В. П. Марценюк, І. І. Басакіна,
І. Д. Дмитрієвська, В. М. Коваль, Н. О. Зарівна, Т. А. Грошовий**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет, Харків*

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме: у статті наведено літературний огляд з питань впливу операцій подрібнення, просіювання та змішування на зміни фізико-технологічних характеристик та поведінки маси для таблетування.

Ключові слова: процес подрібнення, просіювання, змішування, морфологія тіла, кристалічна решітка, поліморфні трансформації, сегрегація порошків.

Повідомлення 6. Вплив технологічних операцій на зміни фізико-технологічних властивостей маси для таблетування при виробництві таблетованих лікарських препаратів

У попередніх повідомленнях розглянуто питання впливу фізичних та технологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів та вибору допоміжних речовин при отриманні таблеток методом прямого пресування [1, 2]. Авторами [3] проаналізовано технологічні стадії подрібнення, просіювання та змішування, наведено особливості використання сучасного промислового і лабораторного обладнання для проведення цих стадій.

Метою даної роботи було узагальнити дані літературних джерел стосовно впливу операцій подрібнення, просіювання та змішування на зміни фізико-технологічних характеристик та поведінки маси для таблетування при виробництві таблеток.

У процесі розробки технології лікарських препаратів велику увагу приділяють дисперсності частинок, що залежить від способу подрібнення. Це використовується для модифікації матеріалів, зокрема для покращення мікроструктури, гомогенізації складу, покращення розчинності, створення метастабільних кристалічних фаз [4, 5].

Зменшення розмірів матеріалу шляхом подрібнення передбачає застосування механічного тиску, під дією якого у подрібнюваному матеріалі виникає внутрішня напруга. Досягнувши межі міцності, матеріал руйнується. Процеси дроблення пов'язані з витратою великої кількості енергії, яка використовується на подолання сил взаємного зчеплення частинок твер-

дої речовини. Їх величина визначається природою і структурою кристалів, а також залежить від різних дефектів у кристалічній структурі (макро- і мікротріщини), що послаблюють міцність частинок. Робота, затрачена на дроблення, частково витрачається на деформацію частинок та на утворення нових поверхонь [6, 7, 9]. При руйнуванні частинок необхідно враховувати їх механічні властивості, що характеризують здатність до опору силовим впливам. Зокрема:

- твердість – здатність матеріалу чинити опір деформуванню при тиску іншого твердого тіла на його поверхню;

- міцність – властивість матеріалу, сприймаючи зовнішні механічні навантаження, не руйнуватися. У цьому випадку для полегшення подрібнення матеріал піддають низькотемпературній обробці [7, 8]. Так, з метою отримання порошків із вівса та пшеничних висівок використання звичайних способів подрібнення виявилось не достатнім. Подрібнення практично не відбувалося, оскільки частинки сировини зазначили пружної деформації. Низькотемпературна обробка при температурі від -3 до -18°C підвищувала крихкість матеріалу, що дозволило зменшити розмір частинок сировини [10];

- абразивність: важливий чинник, тому що абразивні матеріали можуть стирати робочі частини обладнання, створюючи проблему, пов'язану із металевим забрудненням;

- адгезивність: часто залежить від вмісту вологи і розміру частинок. Проблеми, пов'язані з вологістю матеріалу, можна попередити шляхом його підсушування або уникаючи використання мокрого способу подрібнення;

- температура плавлення: при подрібненні матеріалу виділяється велика кількість енергії,

що може викликати плавлення активних фармацевтичних інгредієнтів, забивання сит або розпадання чутливих до дії високих температур речовин;

- здатність до агломерації: цю тенденцію можна нейтралізувати при підсушуванні матеріалу, перед або під час подрібнювання [7, 8, 11];

- вміст вологи: при значенні цього показника вище за 5 % подрібнені частинки можуть агломеруватися або навіть розплавлятися. Кристалогідрати під дією високих температур часто втрачають кристалізаційну воду і тому вимагають додаткового охолодження або проведення розмелювання при низьких швидкостях [12];

- вогнебезпечність і вибухонебезпечність: такі матеріали, як, наприклад, нітрогліцерин мають оброблятися в атмосфері інертного газу;

- токсичність зумовлює необхідність вибору спеціального обладнання для подрібнення з урахуванням безпеки оператора;

- реакційна здатність – властивість матеріалів хімічно взаємодіяти із елементами конструкції млина (у т.ч. прокладки), що вимагає застосування спеціальних розчинів для очищення [7, 8].

Хоча подрібнення ефективно зменшує розмір частинок, проте може негативно впливати на зміну кристалічної форми та стабільність матеріалів. Процеси подрібнення і мікронізації можуть індукувати зміни в кристалічній решітці діючих речовин аж до переходу її в аморфну. Зменшення розміру частинок порошку може стати причиною утворення дефектів та аморфних ділянок на їх поверхні. Ці ділянки мають більшу схильність до адсорбування води, що призводить до зростання розчинення завдяки більшій площі питомої поверхні для зволоження [4, 13, 14, 15, 16].

Відомо, що подрібнення може змінювати морфологію тіла, збільшуючи його зовнішню енергію і спотворюючи кристалічну решітку [12, 15]. Дигоксин, спіронолактон, естрадіол зазнають поліморфних трансформацій під час подрібнення, гранулювання, сушіння та пресування. Фенілбутазон при подрібненні та пресуванні також зазнає поліморфної деформації [7]. При механічному розмелюванні відбуваються фізичні трансформації III та IV форм фанансерину з утворенням метастабільної форми I [17]. Кристалічна тверда структура сорбітолу представлена складним поліморфізмом, що складається з п'яти різних форм: A-, B-, φ -, \oplus - і E-сорбітол. Структура φ -форми є найстійкішою і спільною для усіх інших поліморфних форм. Встановлено, що φ -форма сорбітолу повністю трансформується у A-форму при кульовому подрібненні і залежить від часу проведення процесу [18].

Подрібнення забезпечує зменшення розмірів частинок погано розчинних діючих речовин.

Максимально збільшуючи площу питомої поверхні покращує їх розчинність [5, 6]. Мікронізація активних фармацевтичних інгредієнтів може призводити до проблем, пов'язаних із збільшенням частки пилу, зменшенням густини та погіршенням плинності. Розмір частинок лікарських порошків має визначальний вплив на основні фізичні та технологічні властивості маси для таблетування, процес пресування та якість отриманих таблеток [19, 20, 21, 22].

У виробництві таблетованих лікарських препаратів однорідність частинок за розмірами і формою особливо важлива для одержання маси для таблетування. Розподіл розмірів частинок діючих та допоміжних речовин, а також їх суміші впливає на однорідність змішування, плинність, однорідність вмісту діючої речовини, ступінь розчинення, біодоступність, ефективність та стабільність дозованої форми, процес її виробництва. Значною мірою розмір частинок визначає такі характеристики маси для таблетування, як пористість та плинність. Найменші частинки індукують електростатичні взаємодії та агрегацію, тоді як більші частинки проявляють значне відхилення у масі. Ідеальні межі розмірів частинок варіюють від 10 до 150 μm . Проте при подрібненні твердих матеріалів рідко вдається одержати продукт із вмістом частинок заданих розмірів, тому з нього доводиться виділяти потрібні фракції [5, 6]. Так, при вивченні ступеня подрібнення різних фракцій обніжжя бджолиного встановлено, що близько 92 % усіх частинок знаходиться в межах від 0,15 до 0,5 μm , а частинки з розміром 0,25-0,15 μm мають високе значення агрегації. Тому запропоновано проводити процес подрібнення та просіювання обніжжя бджолиного в присутності аеросилу, наявність якого значно підвищує кількість дрібної фракції з 18 до 72 % і не призводить до збільшення агрегації [26].

Державна фармакопея України пропонує визначати розмір частинок методом лазерної дифракції [23], гранулометричний склад аналітичним просіюванням [24] та здрібненість порошків [25].

Одним із визначальних етапів у виробництві таблеток, отриманих прямим пресуванням, є процес змішування. Якісне змішування забезпечує гомогенність порошкової суміші та завершального продукту за вмістом діючої речовини [4]. Для того, щоб пояснити взаємодію частинок у порошковій суміші, Hersey вперше запропонував поняття керованого змішування. У порошковій системі дрібні частинки активної субстанції (менш ніж 10 μm) приєднуються або вкривають більші частинки наповнювачів (носії). Тобто, в результаті керованого змішування дрібні частинки діючої речовини покриті або оточені крупни-

ми частинками наповнювачів. Утворення цих одиниць забезпечують гравітаційні сили – слабкі сили зчеплення, Ван-дер-Ваальсівські та інші дипольні зв'язки, поверхневі електричні (електростатичні) сили, що зумовлені присутністю води (як, наприклад, сили поверхневого натягу), капілярні сили [11].

Розмір частинок, їх форма, поверхнева енергія – важливі чинники для змішування діючих та допоміжних речовин. Однорідне змішення порошкоподібних матеріалів відбувається, якщо вони складаються із частинок однакової форми і близьких за розміром. Сферичні частки змішуються краще, ніж частинки у формі пластинок чи паличок, що мають здатність об'єднуватися в групи. Гомогенний розмір частинок наповнювачів дозволить уникнути потенційної сегрегації. Носії з грубою макропористою поверхнею також краще взаємодіють з частинками діючої речовини [6].

Вплив морфології частинок компонентів на фізичну стабільність сумішей досліджено на прикладі експериментальних сумішей кислоти ацетилсаліцилової з лактозою, отриманою розпилювальним висушуванням, кристалічною лактозою, мікрокристалічною целюлозою і декстрином. Суміші, що склалися з дуже структурованих наповнювачів, відокремлювалися меншою мірою, ніж ті, що містили ексципієнти з більш гладкою текстурою. Це зумовлено наявністю на поверхні наповнювача значної кількості ділянок, до яких потенційно здатні прилипати частинки діючої речовини [27]. На жаль, частіше маси для таблетування складаються із компонентів із відмінними фізичними властивостями, що часто призводить до сегрегації між частинками.

Сегрегація, також відома як розшарування, є розділенням грубої і тонкої фракції матеріалу. Основними причинами сегрегації є відмінності в розмірі, формі, щільності та еластичності складових [28, 29]. Виділяють декілька видів сегрегації.

«Фільтруюча» сегрегація або сегрегація при просіюванні – це найпоширеніший механізм розшарування порошкоподібних матеріалів. Під дією вібрації з невеликою амплітудою коливань дрібні частинки „фільтруються” – просіюються через суміш із більшими частинками. Відбувається розподіл за розмірами, дрібніші частинки рухаються в просторі між великими частками під час струшування. В результаті нижній шар містить більше дрібних частинок, ніж верхній. Для уникнення «фільтруючої» сегрегації необхідно, щоб проміжки між великими частинками були менші за розміри дрібних частинок [4, 29, 30, 31].

Псевдорідинна сегрегація: оскільки шари дрібних частинок звичайно мають меншу проникність, ніж грубі частинки, вони мають тенден-

цію утримувати повітря довше в порожнинах між частинками. Завантаження або вивантаження порошкової суміші витісняє великий об'єм повітря. Повітряний потік може викликати суспендування дрібних частинок, тоді як грубі частинки осідатимуть. У кінцевому результаті дрібні частинки осідають і утворюють верхній шар порошку [4, 29].

Висхідний рух грубих частинок під час вібрації: частинки часто відрізняються за еластичністю, інерцією та іншими динамічними характеристиками, що спричиняє сегрегацію. Великі частинки важкого матеріалу поміщені в масу легких дрібних частинок під впливом вібрації поступово здатні підніматися вгору, а дрібні частинки – просочуватися вниз [4]. В теорію сегрегації це явище увійшло під назвою ефекту „бразильського горіха” – при відкритті ємкості з різними видами горіхів після їх транспортування спостерігали, що найважчі бразильські горіхи найчастіше розміщувались на поверхні. Цей механізм «впливання» пов'язаний з дією коливань на всі шари, що знаходяться в складному і хаотичному русі. Вони піднімаються, стикаються один з одним, опускаються. При цьому на короткі проміжки часу в системі утворюються повітряні пори. Під дією сили тяжіння і вібрації в кожному порі негайно попадає дрібна частинка. Ймовірність утворення великих пор значно менша, ніж малих. Разом з тим місця для розміщення у цих порах великої частки недостатньо. Як тільки велика частка піднімається при вібрації, її місце займають дрібні частинки. Таким чином, великі частинки поступово переміщуються вгору. Також було встановлено, що дрібні частинки „стікають” вниз по стінках, і цей потік піднімаючись потім в центральній частині ємкості, переміщує великі частки вгору [32, 33].

Сегрегація також може проходити так [4, 29]:

- послідовні одиничні сегрегації відбуваються, коли є різниця між розмірами частинок діючої речовини та наповнювача, що призводить до утворення зон «збагачених» діючою речовиною (гарячих точок) в суміші;
- сегрегація витіснення – інші компоненти суміші зміщують частинки лікарських речовин із зв'язуючих ділянок на носіях.

Для того, щоб звести до мінімуму сегрегацію порошоків, доцільно використовувати дизайн розробки композицій. Зменшення відмінностей у розмірі, формі, питомій поверхні частинок та їх розподілі, поліпшення адгезії між частинками наповнювачів і діючих речовин зменшить ризик утворення небажаних явищ сегрегації. Використання відповідного обладнання дозволить покращити якість змішування та уникнути сегрегації [28, 34].

Під час процесу змішування порошки набувають електростатичних зарядів. При збільшенні часу та інтенсивності змішування збільшуються місцеві заряди над поверхнями частинок та їх адгезивні характеристики. Оскільки діючі речовини, як правило, заряджені негативно, а наповнювачі – позитивно, то це може використовуватися для підтримки однорідності суміші [7].

Авторами розроблені випробувальні апарати і методи дослідження впливу фізичних властивостей порошкових сумішей на їх трибоелектричну поведінку під час змішування. На основі отриманих залежностей густини поверхневого заряду частинок порошоків від їх розміру і розподілу відомих концентрацій дискретних розмірів частинок встановлені небажані тенденції. Рекомендовані параметри процесу, зокрема час витримування після змішування і порядок складання рецептури з врахуванням можливості контролю густини поверхневого заряду в порошкових системах [35, 36, 37, 38].

На властивості маси для таблетування значною мірою впливає тривалість перемішування. Встановлено, що із збільшенням часу змішування, міцність на розрив порошоків (або стійкість таблеток до роздавлювання) поступово зменшуються. Наприклад, для ковзних речовин межа міцності незмінно зменшується із збільшенням часу змішування. Так, межа міцності для Aergosil 300 при змішуванні протягом 2 хв становила близько 10 Па, а при змішуванні протягом 30 хв – менше 1 Па. Тому для визначення міри змішування необхідно визначити варіацію в межах досліджуваної суміші [39].

Важливими при оцінці якості змішування суміші є такі чинники, як об'єм вибірки (тобто кількість зразка), число зразків, пристрій для взяття зразків, аналітична випробувальна процедура та статистичний метод, що використовується для аналізу даних гранулометричного аналізу [7, 40]. На прикладі сумішей лактози і кукурудзяного крохмалю встановлено, що оптимальний ступінь гомогенності досягається при їх співвідношенні 80:20 у змішувачах планетарного типу і часі змішування 19 хвилин [42].

Література

1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / М. М. Васенда, Н. М. Белей, М. Б. Демчук [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4. – С. 77–80.
2. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідом-

лення 2. Проведена оцінка ефективності нового змішувача порошоків Sanguro J на прикладі порошоків лактози, мікрокристалічної целюлози і кислоти саліцилової хімічного індикатора. Тестування проводили за такими показниками, як час змішування, частота обертання барабана, кут його нахилу, ступінь наповнення, які змінювали для досягнення оптимально однорідної суміші. Встановлено, що оптимальна ефективність змішувача забезпечується при 50 % завантаженні барабана і частоті обертання 20 об./хв [43].

Досліджено вплив технологічних параметрів та властивостей матеріалів на гомогенність композиції-плацебо, що містила мікрокристалічну целюлозу, натрію хлорид або калію хлорид, магнію стеарат, що мають тенденцію до агломерування внаслідок значних когезійних властивостей. Встановлено, що для попередження утворення грудок у разі використання натрію хлориду досить попереднього перемішування. При застосуванні калію хлориду більш ефективним є попереднє розмелювання матеріалу. Когезійність суміші нечутлива до тривалості перемішування. Після оптимального часу ступінь гомогенності починає знижуватися, особливо при перемішуванні гігроскопічних матеріалів [40].

Авторами розроблено математичну модель кількісного опису динаміки потоку порошоків у змішувачі, що обертається. Метод заснований на безперервному вимірюванні в інфрачервоній ділянці спектра в on-line режимі кількості перемішаної фракції та її однорідності з подальшою математичною обробкою і статистичним аналізом [45].

Отже, при виготовленні таблеток на стадії отримання маси для таблетування необхідно враховувати форму, розмір, фракційний склад, фізико-хімічні та технологічні властивості діючих речовин, їх взаємодію з допоміжними речовинами, а також встановити оптимальні умови подрібнення, просіювання та змішування, що дозволить уникнути небажаних явищ та змін у властивостях та поведінці порошкових систем при їх подаванні в прес-інструмент і забезпечить необхідну якість готової лікарської форми.

лення 2. Використання різних видів допоміжних речовин при одержанні таблеток методом прямого пресування / М. Б. Демчук, М. М. Васенда, М. Б. Чубка [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 1. – С. 76–80.

3. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 5. Характеристика процесів подрібнення, просіювання та змішування як технологічних стадій у ви-

- робництві таблеток / В. П. Марценюк, Н. М. Белей, С. М. Гуреева [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 1. – С. 82–89.
4. Formulation and analytical development for low-dose oral drug products / [edited by J. Sheng]; – John Wiley & Sons, Inc, 2009. – 461 p.
5. Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and processes / [edited by Shayne Cox Gad]; – John Wiley & Sons, Inc, 2008. – 1370 p.
6. Pharmaceutical principles of solid dosage forms / [Carstensen J. T.]; – Technomic Publishing, Lancaster, PA, 1993. – 675 p.
7. Pharmaceutical dosage forms. Tablets / [edited by H.A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz], 2nd ed., rev. and expanded; – Marcel Dekker, Inc, 1989. – 593 p.
8. Handbook of pharmaceutical granulation technology / [edited by D. M. Parikh], 2nd ed.; – Taylor and Francis Group, 2005. – 614 p.
9. The theory and practice of industrial pharmacy / [Lachman L., Lieberman H. A., Kanig J. L.]; – Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.
10. Спиридонов С.В. Вивчення залежності фракційного складу порошоків вівса та висівок пшеничних від низьких значень температури в процесі подрібнення / С.В. Спиридонов // Вісник фармації. – 2011. – №1(65). – С.23-25.
11. Pharmaceutical preformulation and formulation. A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form / [Gibson M.]; – HIS Health Group, Denver, CO, 2001. – 559 p.
12. Brittain H. G. Polymorphism and solvatomorphism / H. G. Brittain // J. Pharm. Sci. – 2008. – Vol. 97, Issue 9. – P. 3611–3636.
13. Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and commilling: The role of Tg / M. Descamps, J.F. Willart, E. Dudognon [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2007. – Vol. 96, Issue 5. – P. 1398–1407.
14. Parrott E. L. Milling of pharmaceutical solids / E. L. Parrott // J. Pharm. Sci. – 1974. – Vol. 63, Issue 6. – P. 813–829.
15. The effect of mechanical processing on surface stability of pharmaceutical powders: Visualization by atomic force microscopy / P. Begat, P. M. Young, S. Edge [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2003. – Vol. 92, Issue 3. – P. 611–620.
16. Hancock B.C. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems / B. C. Hancock, G. Zografi // J. Pharm. Sci. – 1997. – №86 (1). – P.1–12.
17. Ordering and disordering of molecular solids upon mechanical milling: The case of fananserine / A. De Gusseme, C. Neves, J. F. Willart [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2008. – Vol. 97, Issue 11. – P. 5000–5012.
18. Polymorphic transformation of the G-form of d-sorbitol upon milling: Structural and nanostructural analyses / J. Willart, J. Lefebvre, J. Danede [et al.] // Solid state Communi. – 2005. – №135 (8). – P.519–524.
19. Effect of particle shape of active pharmaceutical ingredients prepared by fluidized-bed jet-milling on cohesiveness / T. Fukunaka, K. Sawaguchi, B. Golman [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2005. – Vol. 94, Issue 5. – P. 1004–1012.
20. The powder flow and compact mechanical properties of sucrose and three high-intensity sweeteners used in chewable tablets/ M. P. Mullarney, B. C. Hancock, G. T. Carlson [et al.] // Int. J. Pharm. – 2003. – №257. – P.227–236.
21. Huang C. Y. Asymmetry effect of particle size distribution on content uniformity and over-potency risk in low-dose solid drugs / C. Y. Huang, M. Sherry Ku // J. Pharm. Sci. – 2010. – Vol. 99, Issue 10. – P. 4351– 4362.
22. Particle size limits to meet USP content uniformity criteria for tablets and capsules / B. R. Rohrs, G. E. Amidon, R. H. Meury [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2006. – Vol. 95, Issue 5. – P. 1049–1059.
23. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний центр”. – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.
24. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” – 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2004.– 520 с.
25. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Х.: Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
26. Сидоренко О. В. Розробка складу та технології капсул з фенольним гідрофобним препаратом прополісу та обніжжям бджолиним: автореф. дис.... ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 / О. В. Сидоренко. – Харків, 2008. – 18 с.
27. Swaminathan V. The effect of particle morphology on the physical stability of pharmaceutical powder mixtures: the effect of surface roughness of the carrier on the stability of ordered mixtures / V. Swaminathan, D. O. Kildsig // Drug Dev. Ind. Pharm. – 2000. – №26 (4). – P.365-373.
28. Ottino J. M. Fundamental research in hearing, mixing, and segregation of granular materials: challengers and perspectives / J. M. Ottino, D. V. Khakhar // Powder technology. – 2000. – Vol. 121. – P. 117–122.
29. Williams J. C. The segregation of particulate materials. A review / J. C. Williams // Powder technology. – 1976. – Vol. 15. – P. 245–251.
30. Molecular dynamics simulation of size segregation in three dimensions / J. Gallas, H. J. Herrmann, T. Poschel [et al.] // Journal of Statistical Physics. – 1996. – Vol. 82, №1-2. – P. 443–450.
31. Knight J. Vibration-induced size separation in granular media: The convection connection / J. Knight, H. Jaeger, S. Nagel // Physical review letters. –1993. – Vol.70. – P. 3728–3731.
32. Shinbrot T. The Brazil Nut effect – in reverse / T. Shinbrot // Nature. – 2004. – Vol.429. – P.352–353.
33. Baumann G. Particle trajectories and segregation in two-dimensional rotating drum / G. Baumann, I. M. Janosi, D. E. Wolf // Europhys. Lett. – 1994. – №27 (3). – P.203–208.
34. <http://www.chemicalprocessing.com/articles/2005/482.html>
35. Triboelectrification of pharmaceutically relevant powders during low – shear tumble blending / D.A. Engers, M.N. Fricke, R. P. Storey [et al.] // Electrostatics. – 2006.

– Vol.64. №12. – P.826–835.

36. Shimada Y. Measurement and evaluation of the adhesive force between particles by the direct separation method / Y. Shimada, Y. Yonezawa, H. Sunada // J. Pharm. Sci. – 2003. – Vol. 92, Issue 3. – P. 560–568.

37. Modifying drug release and tablet properties of starch acetate tablets by dry powder agglomeration / R. Maki, E. Suihko, S. Rost [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2007. – Vol. 96, Issue 2. – P. 438–447.

38. Yu Pu. Effects of electrostatic charging on pharmaceutical powder blending homogeneity / Yu. Pu, M. Mazumder, C. Cooney // J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 98, Issue 7. – P. 2412–2421.

39. Meyer K. Effect of glidants in binary powder mixtures / K. Meyer, I. Zimmermann // Powder Technol. – 2004. – №139. – P.40–54.

40. Mixing of cohesive pharmaceutical formulations in tote (bin) blenders / O. S. Sudah, P. E. Arratia, D. Coffin-Beach [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2002. – Vol. 28,

№ 8. – P. 905–918.

41. Venables H. J. Powder mixing / H. J. Venables, J. I. Wells // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2001. – Vol. 27, Issue 7. – P.599-612.

42. Schweiger A. Determination of the optimum mixing time for a mixture of lactose and corn starch / Schweiger A., Sindel U., Zimmermann I. / Pharm. Ind. – 1997. – Vol. 59, № 11. – P. 985-988.

43. Evaluation of the mixing effectiveness of a new powder mixer / G. F. Palmieri, D. Lovato, L. [Marchitto et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1998. – Vol. 24, № 1. – P. 81–88.

44. Sudah O. S. Mixing of cohesive pharmaceutical formulations in tote (bin) blenders / O. S. Sudah, P. E. Arratia, D. Coffin-Beach // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2002. – Vol.28, Issue 8. – P.905–918.

45. Ufret C. Modeling of powder blending using on-line near-infrared measurements / C. Ufret, K. Morris // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2001. – Vol.27, Issue 7. – P. 719–729.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**О. В. Тригубчак, М. Б. Демчук, В. П. Марценюк, И. И. Басакина, И. Д. Дмитриевская,
В. Н. Коваль, Н. О. Заривна, Т. А. Грошовый**

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова

Резюме: в статье приведено литературный обзор по вопросам влияния операций измельчения, просеивания и смешивания на смену физико-технологических характеристик и поведения массы для таблетирования.

Ключевые слова: процесс измельчения, просеивания, смешивания, морфология тела, кристаллическая решетка, полиморфные трансформации, сегрегация порошков.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

**O. V. Tryhubchak, M. B. Demchuk, V. P. Martsenyuk, I. I. Basakina, I. D. Dmytriyevska,
V. M. Koval, N. O. Zarivna, T. A. Hroshovyi**

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

Summary: the literary review on questions of operations' of growing, sifting and mixing influence on changing of physical and technological features and conduct of mass for tableting has been presented in the article.

Key words: process of growing, sifting, mixing, morphology of body, crystalline grate, polymorphic transformations, segregation of powders.