

Технологии и оборудование
для производства твердых
лекарственных форм

Вспомогательные вещества
для таблетирования

Классификация вспомогательных веществ по функциональному назначению

- Наполнители (разбавители)- добавляют для получения определенной массы таблеток (**крахмал, глюкоза и сахар**)
- Связующие вещества- для достижения необходимой силы сцепления при сравнительно небольших давлениях (**вода, спирт этиловый, растворы ВМС, природные камеди (акации, трагакант), желатин, сахар (в виде сиропов концентрацией 50—67 %), крахмальный клейстер, производные целлюлозы, кислота альгиновая и альгинаты**)

Классификация вспомогательных веществ по функциональному назначению

- **Связующие вещества вводят в таблетруемую массу двумя способами:**
 - сухим** (в виде порошка)
 - влажным** (в виде раствора).

При влажном гранулировании существует правило: если требуется добавить небольшое количество увлажнителя, то связующие вещества вводят в смесь в сухом виде, если количество увлажнителя большое, то связующее вещество вводят в виде раствора.

Растворимость связующего вещества также оказывает влияние на выбор способа его введения.

Классификация вспомогательных веществ по функциональному назначению

- С увеличением концентрации раствора связующих веществ ухудшается распадаемость таблеток и скорость высвобождения лекарственного вещества. Это относится к таким веществам, как **крахмальный клейстер, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na КМЦ), полиэтиленоксид (ПЭО) и желатин.**
- Что касается **поливинилпирролидона (ПВП) и альгината натрия**, то увеличение их количества улучшает высвобождение лекарственного вещества.

Классификация вспомогательных веществ по функциональному назначению

- **Разрыхляющие вещества** – для улучшения распадаемости или растворения. Обеспечивают механическое разрушение таблеток в жидкой среде
 - ***вещества, разрывающие таблетку после набухания при контакте с жидкостью***: кислота альгиновая (ЛС из бурых морских водорослей) и ее натриевая соль, амилопектин, метилцеллюлоза (МЦ), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na КМЦ), агар-агар (ЛС из багряных морских водорослей), трагакант, ПВП
 - ***вещества, улучшающие смачиваемость и водопроницаемость таблетки и способствующие ее распадаемости и растворению*** (твины, крахмал)
 - ***вещества, обеспечивающие разрушение таблетки в жидкой среде в результате газообразования*** (смесь кислоты лимонной или винной с натрия гидрокарбонатом, кислоты лимонной с кальция карбонатом)

Классификация вспомогательных веществ по функциональному назначению

- **Антифрикционные вещества**- добавляют для получение хорошей текучести гранулята в питающих устройствах (воронках, бункерах)
 - Скользкие вещества:***
 - жиры и жироподобные вещества — парафин, гидрированные растительные жиры и масло какао, добавляемые в количестве до 2 %;
 - стеараты кальция и магния, чистая стеариновая кислота (< 1 %);
 - порошкообразные вещества — тальк, крахмал и твин-80.
Талька в гранулят добавляют не более 3 %, так как он действует раздражающе на слизистые оболочки.
 - Снимают электростатический заряд- *тальк, стеараты, аэросил.*
 - ***Смазывающие вещества*** -облегчают выталкивание таблеток из матрицы (*стеариновая кислота, кальция и магния стеарат и др*)

Классификация вспомогательных веществ по функциональному назначению

- **Корректирующие вещества** -добавляют в состав таблеток с целью улучшения их вкуса, цвета и запаха (*природные и синтетические вещества в виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенций*)

вкуса -сахар, глюкоза, фруктоза, сахароза, ксилит, маннит, **сорбит**, глицин, аспаркам, ВМС (агар, альгинаты, МЦ, пектины) и др

запаха - эфирные масла, мятное, анисовое, апельсиновое, концентраты фруктовых соков, ментол, ванилин, фруктовые эссенции и др

Красители- добавляют для улучшения внешнего вида таблеток, а также для обозначения терапевтической группы лекарственных веществ, например снотворных, ядовитых

Классификация вспомогательных веществ по функциональному назначению

Красители, разрешенные к применению в фармацевтической технологии, классифицируются на группы:

- **минеральные пигменты** (титана диоксид — белый пигмент, железо оксид), которые используются в виде тонкоизмельченных порошков;
- **красители природного происхождения** (хлорофилл, каратиноиды), хотя они имеют следующие недостатки: низкая красящая способность, невысокая устойчивость к свету, окислителям и восстановителям, к изменению pH, температурным изменениям;
- **синтетические красители**: индиго (синего цвета), тартразин (желтый), кислотный красный 2С, тропеолин, эозин. Иногда применяют смесь индиго и тартразина, которая имеет зеленый цвет

Классификация вспомогательных веществ по функциональному назначению

- Вспомогательные вещества, входя в состав любой лекарственной формы, играют большую роль, и производители лекарственных препаратов постоянно работают над совершенствованием свойств и повышением их качества.
- Использование современных вспомогательных веществ позволяет расширить номенклатуру таблеток, изготавливаемых различными способами

Стадии подготовки сырья для производства таблеток



Стадии подготовки сырья для производства таблеток

- Взвешивание исходного материала
- Измельчение*
- Просеивание*
- Смешивание
- Гранулирование*
- Таблетирование (прессование)
- Нанесение покрытия*

*операция может отсутствовать

Стадии подготовки сырья для производства таблеток



* – стадия может отсутствовать

a

б

в

Рис. 4.16. Общие технологические схемы получения таблеток:



Рис. 4.17. Унифицированная технологическая схема производства таблеток без покрытия

Связь основных процессов таблетирования, типов оборудования, технологических параметров и контролируемых характеристик физических свойств сырья, полупродуктов и таблеток

Стадии процесса	Тип оборудования	Технологические параметры	Контролируемые характеристики
Измельчение	Мельницы: <ul style="list-style-type: none"> • Шаровая • Стержневая • Вертикальная шаровая 	Производительность	Гранулометрический состав
Просеивание	Сита: <ul style="list-style-type: none"> • Вращательно-вибрационные • Вибросита • Роторные • Осциллирующие <ul style="list-style-type: none"> • Маятниковые 	Гидродинамические параметры Влажность Крупность материала Степень измельчения	Объемная плотность Сыпучесть Смачиваемость

Связь основных процессов таблетирования, типов оборудования, технологических параметров и контролируемых характеристик физических свойств сырья, полупродуктов и таблеток

Стадии процесса	Тип оборудования	Технологические параметры	Контролируемые характеристики
Смешивание	Смесители: <ul style="list-style-type: none">• Барабанные• Лопастные• Пневматические	Производительность Скорость смешивания Время смешивания Объем загрузки	Однородность смешивания Влажность Объемная плотность

Стадии процесса	Тип оборудования Технологические параметры		Контролируемые характеристики
Грануляция	Грануляторы псевдоожиженного слоя	Гидродинамические параметры Расход воздуха Температура Расход гранулирующей жидкости Давление распыла Скорость распыления Время процесса	Гомогенность Сыпучесть Гранулометрический состав Влажность Объемная плотность
	Грануляторы <ul style="list-style-type: none"> • Пресс-грануляторы • Роторно-передаточные • Вертикальные • Центробежные Экструдеры Сферонизаторы	Давление при продавливании Крутящий момент Время процесса Скорость вращения	

Связь основных процессов таблетирования, типов оборудования, технологических параметров и контролируемых характеристик физических свойств сырья, полупродуктов и таблеток

Стадии процесса	Тип оборудования	Технологические параметры	Контролируемые характеристики
Сушка	Сушилки: <ul style="list-style-type: none"> •Распылительные •Вакуумные •Сублимационные •Ленточные •Аппараты ПС •Роторные •Полочные шкафы •Комбинированные 	Гидродинамические параметры Расход, температура, Влажность сушильного агента Влажность материала Давление Время сушки	Гомогенность Влажность Истинная плотность Гранулометрический состав Сыпучесть

Связь основных процессов таблетирования, типов оборудования, технологических параметров и контролируемых характеристик физических свойств сырья, полупродуктов и таблеток

<p align="center">Таблетирование</p>	<p>Таблеточные машины:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Эксцентриковые • Ротационные 	<p>Производительность</p> <p>Давление прессования</p> <p>Скорость прессования</p>	<p>Однородность распределения Л В в массе таблетки</p> <p>Точность дозирования</p> <p>Прочность таблетки</p> <p>Распадаемость, Растворимость таблетки</p> <p>Адгезионные свойства</p> <p>Размер и форма таблетки</p> <p>Средняя масса</p> <p>Внешний вид</p>
--------------------------------------	---	---	--

Связь основных процессов таблетирования, типов оборудования, технологических параметров и контролируемых характеристик физических свойств сырья, полупродуктов и таблеток

Нанесение покрытия	Аппараты ПС Установки струйного псевдоожижения Дражировочные Котлы Барабанные установки	Производительность Гидродинамические параметры Скорость подачи и температура воздуха Расход жидкости и давление распыла Скорость вращения	Состав покрытия Однородность покрытия
--------------------	--	---	--

Взвешивание

Прибор фирмы Glatt (Германия) для прямого взвешивания крупных компонентов из мешков и контейнеров





Просеивание

- **Просеиванием, или грохочением, называется процесс разделения смеси зерен различных размеров при помощи сит на две (или более) группы**

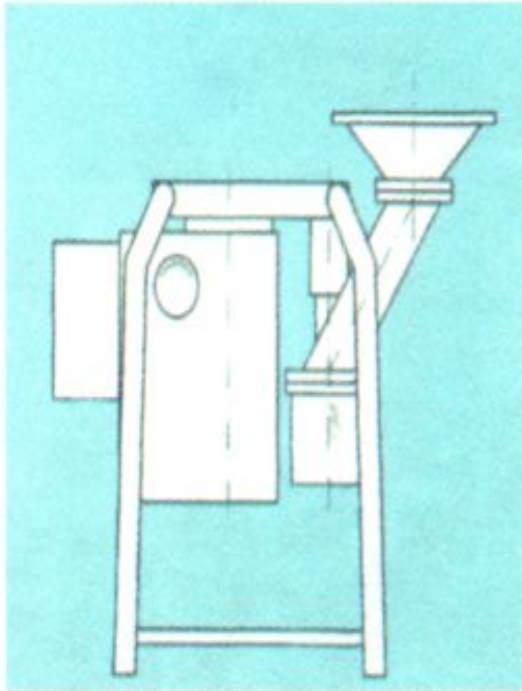
Размер зерен, проходящих через ячейки сита, характеризуется номером.

Имеются **16 разных сит**, которым соответствует 7 степеней измельчения.

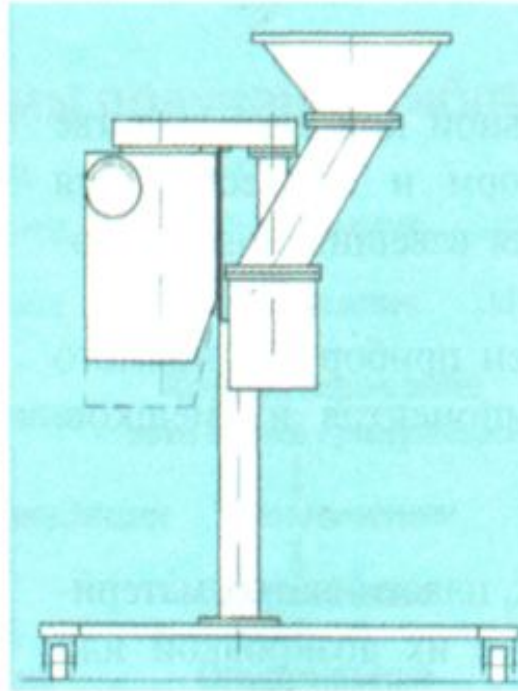
Назначение сит состоит в следующем:

- гомогенизация влажных и сухих продуктов, получение частиц продукта заданного размера;
- уменьшение размеров больших частиц до желаемого размера;
- размалывание агломератов частиц до начального размера;
- получение однородных гранулятов.

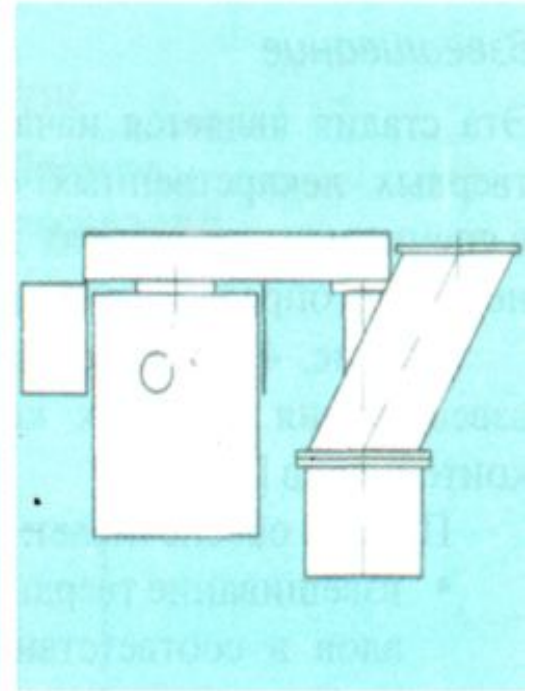
Просеивание



Настольная установка



Установка на роликовом шасси



Установка на жестком упоре

Рис. 4.19. Конструкции сит

Просеивание

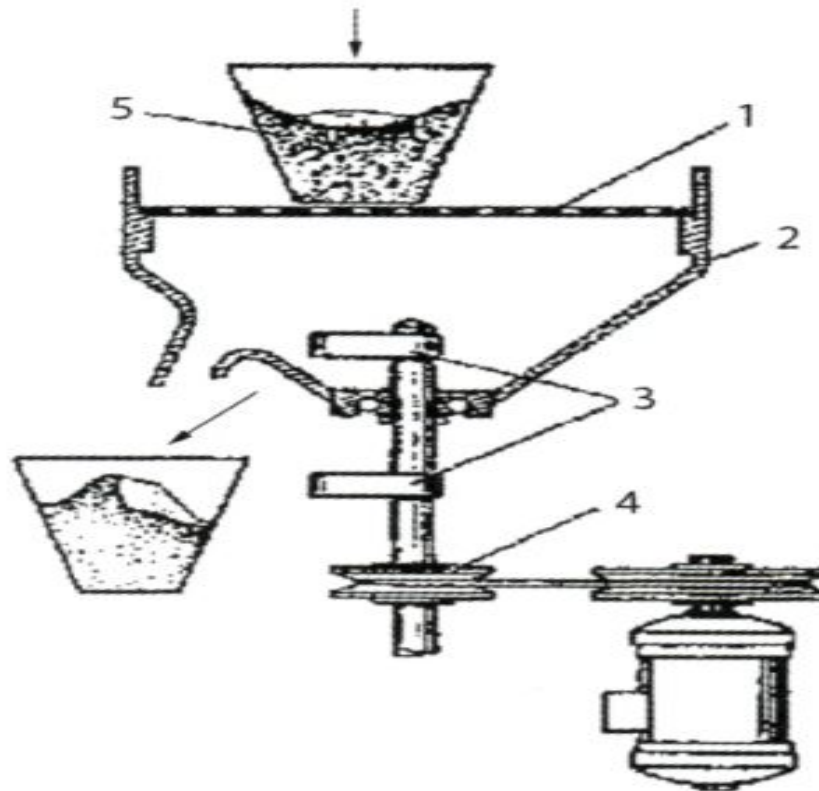


Рис. 4.20. Вращательно-вибрационное сито:

1 — сито; *2* — приемник; *3* — грузы вибратора; *4* — ременная передача привода; *5* — бункер

Просеивание



Рис. 4.21. Роторные сита GS Glatt

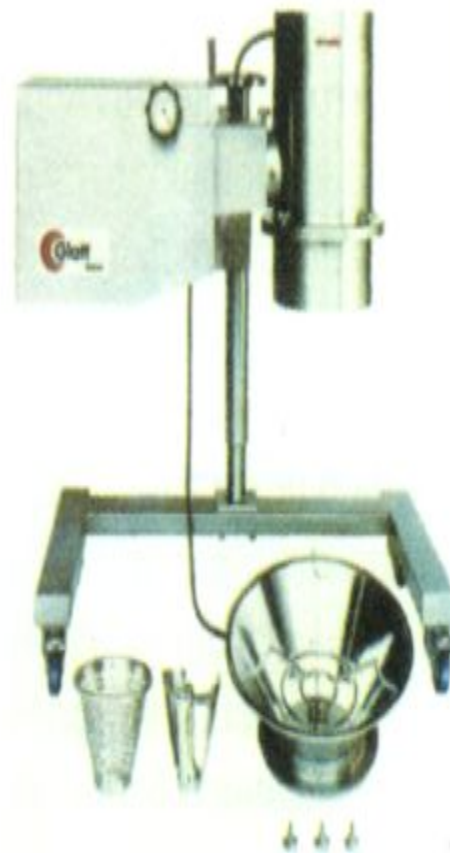
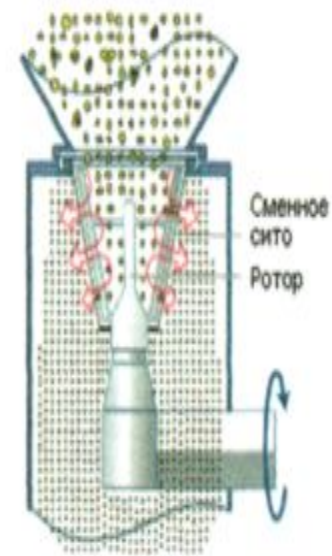
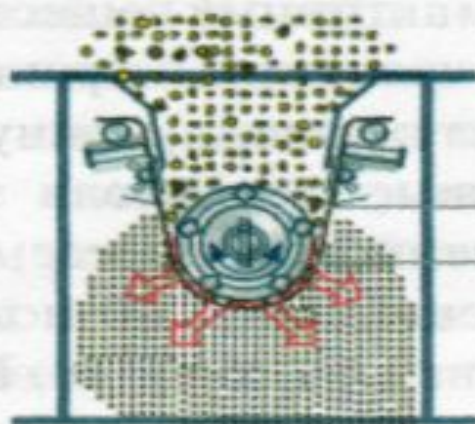
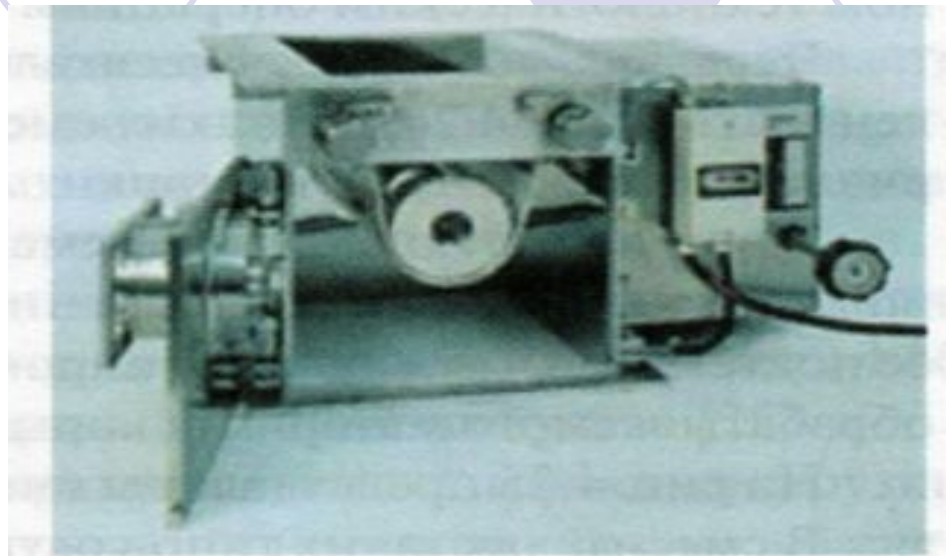


Рис. 4.22. Роторные сита GSF Glatt



Просеивание



Сетка сменного
сита с опорным
каркасом
качающийся
ротор

Рис. 4.23. Маятниковые сита Glatt

Смешивание

- **Смешивание** — процесс, при котором несколько отдельно находящихся порошкообразных компонентов после тщательного перемешивания образуют однородную смесь.

Эта операция производится с целью достижения однородной массы и равномерности распределения действующего вещества в таблетках.

- Степень и скорость смешивания зависят от следующих факторов:
- физико-химических и технологических свойств отдельных компонентов (распределение частиц по размерам, форма частиц, характеристика поверхности, насыпная плотность и плотность частиц, содержание влаги и др.);
- характеристики смешивающих устройств (размеры и геометрия смесителя, конструкционные материалы и степень их чистоты);
- условий операции смешивания (отношение объемов смеси и смесителя, метод смешивания, последовательность и скорость добавления компонентов, скорость смешивания)

Смешивание

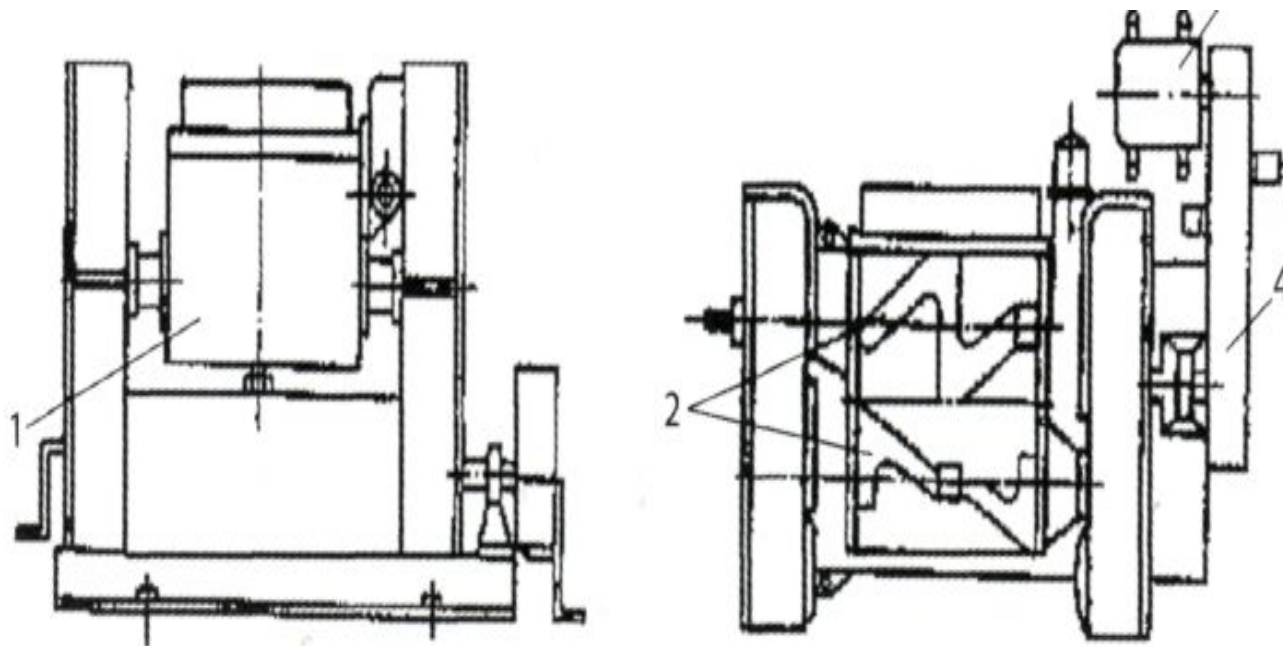


Рис. 4.24. Червячно-лопастные смесители:

1 – корытообразный корпус; 2 – Z-образные роторы; 3 – электродвигатель; 4 – редуктор

Смешивание



Смеситель фирмы
Niro Pharma System



Смеситель фирмы Roche



a



б

Смесители фирмы Glatt:
a – контейнерный смеситель, *б* – опрокид-
ной смеситель для бочек или контейнеров

Рис. 4.25. Смесители зарубежных производителей

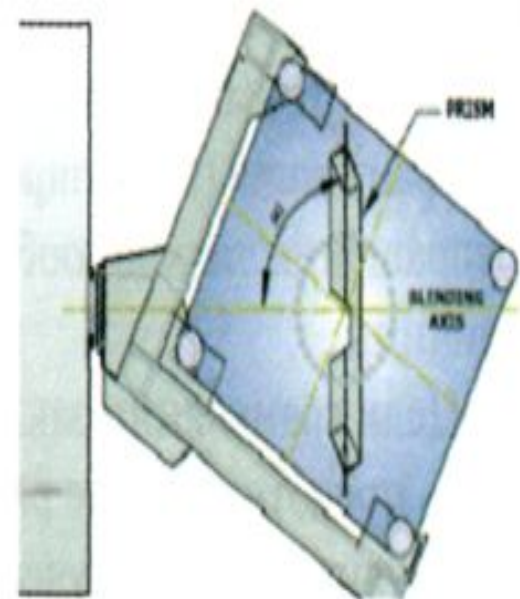
Смешивание



Вращающиеся рукава



Перемешивающая призма



Перемешивание с помощью призмы

Рис. 4.26. Современные технологии смешивания фирмы Niro Pharma System