

Основные стадии процесса производства таблеток следующие:

1. Взвешивание, после которого сырье поступает на просеивание с помощью просеивателей вибрационного принципа действия.
2. Гранулирование
3. Калибрация
4. Прессование с получением таблеток
5. Расфасовка в блистеры
6. Упаковка

Наиболее распространены три технологические схемы получения таблеток: с применением влажного или сухого гранулирования и прямое прессование. Подготовка исходных материалов к таблетированию сводится к их растворению и развешиванию. Взвешивание сырья осуществляется в вытяжных шкафах с аспирацией. После взвешивания сырье поступает на просеивание с помощью просеивателей вибрационного принципа действия.

### **Смешивание**

Составляющие таблеточную смесь лекарственные и вспомогательные вещества необходимо тщательно смешивать для равномерного распределения их в общей массе. Получение однородной по составу таблеточной смеси является очень важной и довольно сложной технологической операцией. В связи с тем, что порошки обладают различными физико-химическими свойствами: дисперсностью, насыпной плотностью, влажностью, текучестью и др. На этой стадии используют смесители периодического действия лопастного типа, форма лопастей может быть различной, но чаще всего червячная или зетобразной. Часто также смешение проводят в грануляторе.

### **Гранулирование**

Это процесс превращения порошкообразного материала в зерна определенной величины, что необходимо для улучшения сыпучести таблетлируемой смеси и предотвращения ее расслаивания. Гранулирование может быть «влажным» и «сухим». Первый вид гранулирования связан с использованием жидкостей – растворов вспомогательных веществ; при сухом гранулировании к помощи смачивающих жидкостей или не прибегают, или используют их только на одной определенной стадии подготовки материала к таблетированию.

### **Влажное гранулирование состоит из следующих операций:**

- 1) измельчения веществ в тонкий порошок; 2) увлажнение порошка раствором связывающих веществ; 3) протирание полученной массы через сито; 4) высушивание и

обработки гранулята.

Обычно операции смешивания и равномерного увлажнения порошкообразной смеси различными гранулирующими растворами совмещают и проводят в одном смесителе. Иногда в одном аппарате совмещаются операции смешивания и гранулирования (высокоскоростные смесители – грануляторы). Смешивание обеспечивается за счет энергичного принудительного кругового перемешивания частиц и сталкивания их друг с другом. Процесс перемешивания для получения однородной по составу смеси длится 3 - 5'. Затем к предварительно смешиваемому порошку в смеситель подается гранулирующая жидкость, и смесь перемешивается еще 3- 10'. После завершения процесса гранулирования открывают разгрузочный клапан, и при медленном вращении скребка готовый продукт высыпается. Другая конструкция аппарата для совмещения операций смешивания и гранулирования - центробежный смеситель – гранулятор.

По сравнению с сушкой в сушильных шкафах, которые являются малопроизводительными и в которых длительность сушки достигает 20 – 24 часа, более перспективной считается сушка гранул в кипящем (псевдоожиженном) слое. Основными ее преимуществами являются: высокая интенсивность процесса; уменьшение удельных энергетических затрат; возможность полной автоматизации процесса.

Но вершиной технического совершенства и самым перспективным служит аппарат, в котором совмещены операции смешивания, гранулирования, сушки и опудривания. Если операции влажного гранулирования выполняются в отдельных аппаратах, то после сушки гранул следует операция сухого гранулирования. После высушивания гранулят не представляет собой равномерной массы и часто содержит комки из слипшихся гранул. Поэтому гранулят повторно поступает в протирочную машину. После этого от гранулята отсеивают образовавшуюся пыль.

Поскольку гранулы, полученные после сухой грануляции, имеют шероховатую поверхность, что затрудняет в дальнейшем их высыпание из загрузочной воронки в процессе таблетирования, а кроме этого, гранулы могут прилипать к матрице и пуансонам таблетпресса, что вызывает, помимо нарушения веса, изъяны в таблетках, прибегают к операции «опудривания» гранулята. Эта операция осуществляется свободным нанесением тонко измельченных веществ на поверхность гранул. Путем опудривания в таблетмассу вводят скользящие и разрыхляющие вещества.

### **Сухое гранулирование**

В некоторых случаях, если лекарственное вещество разлагается в присутствии воды, прибегают к сухому гранулированию. Для этого из порошка прессуют брикеты, которые затем размалывают, получая крупку. После отсеивания от пыли крупку таблетуют. В настоящее время под сухим гранулированием понимают метод, при котором порошкообразный материал подвергают первоначальному уплотнению (прессованию) и получают гранулят, который затем таблетуют – вторичное уплотнение. При первоначальном уплотнении в массу вводят сухие склеивающие вещества (МЦ, КМЦ, ПЭО), обеспечивающих под давлением сцепление частиц как гидрофильных, так и

гидрофобных веществ. Доказано пригодность для сухого гранулирования ПЭО в сочетании с крахмалом и тальком. При использовании одного ПЭО масса прилипает к пуансонам.

Прессование (собственно таблетирование). Это процесс образования таблеток из гранулированного или порошкообразного материала под действием давления. В современном фармацевтическом производстве таблетирование осуществляется на специальных прессах – роторных таблеточных машинах (РТМ). Прессование на таблеточных машинах осуществляется пресс – инструментом, состоящим из матрицы и двух пуансонов.

Технологический цикл таблетирования на РТМ складывается из ряда последовательных операций: дозирование материала, прессование (образование таблетки), ее выталкивание и сбрасывание. Все перечисленные операции осуществляются автоматически одна за другой при помощи соответствующих исполнительных механизмов.

Прямое прессование. Это процесс прессования не гранулированных порошков. Прямое прессование позволяет исключить 3 – 4 технологические операции и, таким образом имеет преимущество перед таблетированием с предварительным гранулированием порошков. Однако, несмотря на кажущиеся преимущества, прямое прессование медленно внедряется в производство. Это объясняется тем, что для производительной работы таблеточных машин прессуемый материал должен обладать оптимальными технологическими характеристиками (сыпучестью, пресуемостью, влажностью и др.). Такими характеристиками обладает лишь небольшое число не гранулированных порошков – натрия хлорид, калия йодид, натрия и аммония бромид, гексаметилентетрамин, бромкамфара и др. вещества, имеющие изометрическую форму частиц приблизительно одинакового гранулометрического состава, не содержащих большого количества мелких фракций. Они хорошо прессуются.

Одним из методов подготовки лекарственных веществ к прямому прессованию является направленная кристаллизация – добиваются получения таблетлируемого вещества в кристаллах заданной сыпучести, пресуемости и влажности путем особых условий кристаллизации. Этим методом получают ацетилсалициловую кислоту и аскорбиновую кислоту.

Широкое использование прямого прессования может быть обеспечено повышением сыпучести не гранулированных порошков, качественным смешиванием сухих лекарственных и вспомогательных веществ, уменьшением склонности веществ к расслоению.

Обеспыливание. Для удаления с поверхности таблеток, выходящих из пресса, пылевых фракций применяются обеспыливатели. Таблетки проходят через вращающийся перфорированный барабан и очищаются от пыли, которая отсасывается пылесосом.

После производства таблеток следует стадия их упаковки в блистеры на блистерных

машинах и расфасовка. На крупных производствах блистерные и картонажные машины (последние включают в себя также фальшмашину и маркировщик) совмещены в единый технологический цикл. Производители блистерных машин комплектуют дополнительным оборудованием свои машины и поставляют готовую линию заказчику. На малопроизводительных и пилотных производствах возможно выполнение ряда операций в ручную, в связи с этим в данной работе приведены примеры возможности закупки отдельных элементов оборудования.

### Перспективы развития технологии таблеток

1) Многослойные таблетки позволяют сочетать лекарственные вещества, несовместимые по физико-химическим свойствам, пролонгировать действие лекарственных веществ, регулировать последовательность их всасывания в определенные промежутки времени. Для их производства применяют циклические таблеточные машины. Лекарственные вещества, предназначенные для различных слоев, подаются в питатель машины из отдельного бункера. В матрицу по очереди насыпается новое лекарственное вещество, и нижний пуансон опускается все ниже. Каждое лекарственное вещество имеет свою окраску, и их действие проявляется последовательно, в порядке растворения слоев. Для получения слоистых таблеток различные зарубежные фирмы выпускают специальные модели РТМ, в частности фирма «В.Фетте» (ФРГ).

2) Каркасные таблетки (или таблетки с нерастворимым скелетом) – для их получения используют вспомогательные вещества, образующие сетчатую структуру (матрицу), в которую включено лекарственное вещество. Такая таблетка напоминает губку, поры которой заполнены растворимым лекарственным веществом. Такая таблетка не распадается в желудочно-кишечном тракте. В зависимости от природы матрицы она может набухать и медленно растворяться или сохранять свою геометрическую форму в течение всего пребывания в организме и выводится неизменным в виде пористой массы, в которой поры заполнены жидкостью. Каркасные таблетки относятся к препаратам пролонгированного действия. Лекарственное вещество из них высвобождается путем вымывания.

При этом скорость его высвобождения не зависит ни от содержания ферментов в окружающей среде, ни от величины ее рН и остается достаточно постоянной по мере прохождения таблетки через желудочно-кишечный тракт. Скорость высвобождения лекарственного вещества, определяют такие факторы, как природа вспомогательных и растворимость лекарственных веществ, соотношение лекарств и образующего матрицу веществ, пористость таблетки и способ ее получения. Вспомогательные вещества для образования матриц подразделяют на гидрофильные, гидрофобные, инертные и неорганические.

Гидрофильные матрицы – из набухающих полимеров (гидроколлоидов): гидроксипропилЦ, гидроксипропилметилЦ, гидроксиэтилметилЦ, метилметакрилата и др.

Гидрофобные матрицы – (липидные) – из натуральных восков или из синтетических

моно, ди- и триглицеридов, гидрированных растительных масел, жирных высших спиртов и др.

Инертные матрицы – из нерастворимых полимеров: этилЦ, полиэтилен, полиметилметакрилат и др. Для создания каналов в слое полимера, нерастворимого в воде, добавляют водо-растворимые вещества (ПЭГ, ПВП, лактоза, пектин и др.). Вымываясь из каркаса таблетки, они создают условия для постепенного выделения молекул лекарственного вещества.

Для получения неорганических матриц используют нетоксичные нерастворимые вещества:  $\text{Ca}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{CaSO}_4$ ,  $\text{BaSO}_4$ , аэросил и др.

Каркасные таблетки получают прямым прессованием смеси лекарственных и вспомогательных веществ, прессованием микрогранул или микрокапсул лекарственных веществ.

3) Таблетки с ионитами – продление действия лекарственного вещества возможно путем увеличения молекулы его за счет осаждения, на и – о смоле. Вещества, связанные с и- о смолой, становятся нерастворимыми, и освобождение лекарственного вещества в пищеварительном тракте основано только на обмене ионов. Таблетки с ионитами поддерживают уровень действия лекарственного вещества в течение 12 часов. С анализом существующего оборудования для производства таблеток можно познакомиться в отчете Академии Конъюнктуры Промышленных Рынков «Анализ оборудования для производства таблеток».