

1 – ГБОУ ВПО
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Минздрава России, 119991,
Россия, г. Москва,
ул. Трубецкая, 8

1 – I.M. Sechenov
First Moscow State Medical
University, 8,
Trubetskaya str., Moscow,
119991, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: diomina.nb@gmail.com

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА: ОБЗОР ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ РАЗРАБОТКИ И НАРАБОТКИ ОПЫТНЫХ ПАРТИЙ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Н.Б. Демина^{1*}

Резюме. В статье дана краткая характеристика современным технологиям получения твердых лекарственных форм (ТЛФ). Приведен обзор технологического оборудования для лабораторной разработки и получения пилотных партий ТЛФ. В частности, в материале актуализированы ответы на требования, предъявляемые технологами к конструкции технологического оборудования для выполнения следующих задач: измельчения твердых тел, смешивания порошкообразных веществ, увлажнения масс, грануляции, таблетирования, покрытия оболочкой и упаковки полученной ТЛФ.

Ключевые слова: фармацевтическая технология, твердые лекарственные формы, оборудование для смешивания, грануляции, таблетирования, покрытия оболочками.

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT: REVIEW OF EQUIPMENT FOR LABORATORY DEVELOPMENT AND PILOT BATCHES PRODUCTION OF SOLID DOSAGE FORMS

N.B. Diomina^{1*}

Abstract. The article summarizes the modern technologies for producing solid dosage forms (SDF). Was presented an overview of technological equipment for laboratory development and pilot batches production of SDF. In particular, this material accumulates answers to industrial engineers requirements for the design of processing equipment developed for solving following tasks: solids milling, powder and damp substances mixing, granulating, tableting, coating and packaging of finished solid dosage form.

Keywords: pharmaceutical technology, solid dosage forms, equipment for mixing, granulation, tableting, film coating.

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшим этапом жизненного цикла лекарственных средств является фармацевтическая разработка, которая согласно современным положениям, принятым странами с развитой фармацевтической индустрией, призвана реализовывать принципы спланированного качества, потому что только правильно проведенная разработка будет являться своеобразным гарантом производства качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

Различные аспекты фармацевтической разработки рассматриваются документами, принятыми международными организациями, основными из них являются:

– методическое руководство Pharmaceutical Development (Part I, Part II) ICH Q8 – «Фармацевтическая разработка» [1],

– «Качество путем разработки» – «Quality by Design – QbD» – документ, отражающий принципы спланированного качества, системный подход к разработке, основанный на надежных научных данных [2],

– «Управление рисками для качества» ICH Q9 «Quality Risk Management» [3].

Методические указания по проведению фармацевтической разработки содержит документ, принятый Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека, – ICH Q8, отражающий этапы, наполнение, логику и требования. Согласно этому документу спланированное качество, или качество путем разработки, обеспечивает «системный подход к разработке, основанный на надежных научных данных и управлении рисками для качества продукции, который начинается с определения целей и уделяет особое внимание пониманию продукта и технологического процесса, а также контролю последнего» [1].

Фармацевтическая разработка включает этапы [4]:

– разработка технологии фармацевтической субстанции;

– разработка технологии готовой лекарственной формы (включая систему первичной упаковки);

- наработка лекарственного препарата для исследования;
- разработка и масштабирование технологического процесса;
- разработка аналитических методов.

В настоящее время разработка технологии лекарственного препарата проводится в три ступени, различающиеся масштабами и задачами.

Лабораторная разработка включает научные исследования по созданию продукта, отличается небольшими объемами. В задачи входит накопление знаний об активной субстанции, ее физико-химических свойствах, стабильности и биодоступности, обоснование и разработка состава и технологии лекарственной формы, методов анализа, выявление факторов и определение их допустимых диапазонов.

Этап масштабирования технологии соединяет лабораторную разработку лекарственного препарата и его промышленное производство. На практике он зачастую связан с необходимостью доработки и внесения коррективов в состав и технологию продукта, что, в свою очередь, может привести к изменению его свойств. Как правило, масштабирование лабораторной разработки осуществляется в 2 этапа: пилотное и затем промышленное.

Пилотная наработка опытных партий в отличие от лабораторных исследований требует участия производственных специалистов, технологов. Информация о масштабируемости процессов, переносимых из лабораторного оборудования в пилотное, крайне важна для последующей организации производства. Собственно на этой стадии выявляются основные признаки организации будущего промышленного производства, «узкие места» как с точки зрения технико-экономических показателей всего производства, так и промышленной безопасности.

Перед пилотными лабораториями стоят задачи масштабирования процесса и наработки пилотной партии готовой лекарственной формы (ЛФ) для проведения доклинических и клинических исследований. Далеко не каждый продукт, прекрасно обрабатываемый в стандартном лабораторном оборудовании, позволяет проводить те или иные технологические операции с простым увеличением габаритов той или иной аппаратуры. При увеличении количества обрабатываемых веществ остро встают вопросы организации технологических процессов, а также безопасности организации той или иной технологической процедуры.

Оборудование для пилотных производств должно быть универсальным, чтобы оператор имел возможность изменять технологию в процессе работы, а впоследствии переориентировать его на реализацию других технологий.

Важнейшей стороной фармацевтической разработки является обоснование технологии производства, обязанной обеспечивать **постоянный** выпуск продукции с **заданными** функциональными характеристиками.

С этой целью проводится изучение технологических факторов для установления пространства параметров, оценки рисков и создания программы управления. Отсюда очевидна необходимость применения для получения и масштабирования технологии лекарственных препаратов стандартных лабораторных приборов и оборудования. В зависимости от вида лекарственной формы лаборатория для разработки укомплектовывается линейками специального лабораторного оборудования, соответствующего аппаратной схеме на производстве.

Лаборатория для разработки твердых лекарственных форм

К твердым лекарственным формам (ТЛФ) относятся: порошки, сборы, гранулы, таблетки, драже, пеллеты, капсулы.

Некоторые технологические операции, применяемые при производстве ТЛФ, являются общими для многих из них, так, например, измельчение, фракционирование, смешивание присутствуют в технологии практически всех ТЛФ; влажное/сухое гранулирование используют в технологии гранул, пеллет, таблеток; сферонизация применяется при получении гранул, пеллет; оболочками покрывают гранулы, таблетки, покрытия часто используются в технологии мультимодульных ЛФ. Дозирование порошков, гранул, пеллет, микропланшетов и даже таблеток может осуществляться в капсулах, поэтому названные выше технологические операции также актуальны при получении капсулированных лекарственных препаратов (ЛП).

Лаборатория R&D по разработке твердых лекарственных форм должна располагать различным лабораторным оборудованием для проведения всех названных технологических процессов. Примером такой лаборатории может служить *известное во всем мире многоцелевое оборудование компании ERWEKA – комплекс инструментов для лабораторных исследований, разработки и производства небольших партий продукции фармацевтической индустрии*. Лабораторный комплекс от производителя ERWEKA выделяется компактными габаритами, удобными регулировками, включает оборудование, аналогичное широко применяемому на производстве, что упрощает дальнейшее масштабирование технологического процесса [5].

Универсальный привод AR 403 является основой лабораторного комплекса технологической лаборатории. Устройство оснащено системой электронного управления скоростью, диапазон которой составляет от 0 до 400±1 об/мин. Для выполнения конкретных технологических задач привод снабжается насадками, имеющими модульный дизайн, что экономит рабочее пространство лаборатории, а также средства предприятия на приобретение различных одноцелевых устройств.

AR 403 – полифункциональный прибор, к которому можно присоединить множество дополнительных приспособлений для встряхивания, смешивания, гранулирования, нанесения покрытий, полировки, приготовления однородной вязкой массы, наполнения, дозирования. Насадки к универсальному приводу описаны ниже.

Измельчение

Измельчение твердых тел в фармацевтической технологии используется в производстве ряда лекарственных форм: порошков, сборов таблеток, гранул и др. В зависимости от конечных целей, дальнейшего использования, свойств измельчаемых материалов измельчение проводят до получения порошков крупного, среднего и мелкого помола.

Твердые материалы измельчают также с целью достижения необходимых технологических характеристик (насыпная масса, удельная поверхность). Измельченные порошки образуют более однородные смеси, что требуется для обеспечения однородности дозирования. Применение измельченных материалов способствует ускорению массообменных процессов при сушке, экстрагировании, растворении и в химических реакциях. Измельчение активных субстанций, сопровождающееся увеличением удельной поверхности, может способствовать повышению биологической доступности и терапевтической эффективности лекарственных веществ в лекарственных формах. Совместное измельчение двух и более ингредиентов лежит в основе ряда современных технологий создания эффективных лекарственных препаратов, например за счет механоактивации или получения соединений-включений. При этом рекомендуют использовать оборудование, в котором измельчение осуществляется за счет удара и истирания. Примером такого оборудования является шаровая мельница, отличающаяся надежностью, простотой конструкции и эксплуатации.

Шаровая мельница (КМ) – насадка к универсальному приводу ERWEKA. Универсальная шаровая мельница (КМ) позволяет быстро и качественно измельчать кристаллические вещества, а также смешивать сухие материалы до получения однородного состава.

В шаровой мельнице измельчение происходит за счет двух основных процессов: удара и истирания, при сочетании которых достигается максимальная эффективность. Для эффективного измельчения полый барабан заполняется шарами на 30-50%. Фарфоровые шары диаметром от 30 до 50 мм обеспечивают тщательное измельчение кристаллического материала. Одновременное использование шаров различных размеров способствуют лучшему измельчению порошков, так как большие шары обладают высокой силой удара, а маленькие заполняют пространство между большими, обеспечивая более тонкое измельчение.

Барабан и измельчающие шары при необходимости можно стерилизовать.

Смешивание порошкообразных веществ

Смешивание широко используют в фармацевтической технологии при переработке сухих сыпучих материалов. При получении ЛФ равномерное распределение компонентов в полученной смеси обеспечивает однородность дозирования, что крайне необходимо при производстве ЛП, поэтому качество смешивания – важная характеристика производственного процесса, которая зависит от правильно подобранного оборудования, размеров частиц исходного сырья, длительности проведения процесса и др.

Для смешивания порошкообразных ингредиентов применяют смесители различной конструкции. В линейке лабораторного оборудования ERWEKA имеются несколько емкостных смесителей, предназначенных для смешивания свободно падающих порошков и гранул: двухконусный смеситель (DKM), кубический смеситель (KB) и V-образный. Существенное достоинство смесителей – это простая конструкция, повторяющая аналогичное промышленное оборудование. Другое преимущество заключается в том, что смешиваемая композиция контактирует исключительно со стенками стерильно чистой и герметически замкнутой емкости. Объемы смесителей – от 3,5 до 11,8 л, что позволяет их применять как для лабораторных, так и для пилотных наработок.

В целях корректной работы прибора и получения смеси с заданными характеристиками не рекомендуется заполнять смешивающий сосуд более чем на 40% от его объема.

Смешивание увлажненных масс

В технологии ТЛФ приходится смешивать не только сухие порошкообразные ингредиенты. При проведении влажной грануляции смесь порошков равномерно увлажняют раствором связующего. Смесители, пригодные для этой цели, как правило, снабжены мощными перемешивающими элементами, способными гомогенизировать тяжелую увлажненную порошковую смесь. Однородность смешивания зависит от правильности подбора оборудования, размеров частиц исходного сырья, длительности процесса и др.

Лабораторный смеситель для увлажненных масс ERWEKA LK5 – насадка к универсальному приводу ERWEKA. С его помощью можно получить максимально однородную смесь с нужными характеристиками за счет универсальной конструкции смешивающего контейнера и Z-образных перемешивающих устройств, выполненных из нержавеющей стали и осуществляющих асинхронное разнонаправленное вращение. Рабочий барабан имеет прозрачную акриловую крышку для наблюдения за процессом и защитный датчик, предотвращающий случайный запуск смесителя при открытой крышке.

Для получения равномерной и корректной работы прибора рекомендуется загружать 5-литровый контейнер исходными компонентами не более чем на 65% от его объема.

Гранулирование

Если смесь порошкообразных ингредиентов обладает хорошей сыпучестью, прессуемостью, однородна по составу и не прилипает к пресс-инструменту, таблетки можно получать прямым прессованием. В противном случае для улучшения перечисленных свойств смесь ингредиентов гранулируют и только после этого прессуют на таблеточных прессах.

Большая часть порошкообразных субстанций имеет неудовлетворительные технологические характеристики: низкую сыпучесть, плохую прессуемость, а смеси порошков с частицами разной формы, плотности и диапазона размеров стремятся к сегрегации. К сожалению, стандартных таблеток из такой смеси не получится, в первую очередь не удастся добиться однородности дозирования, а также удовлетворительной прочности и истираемости.

После гранулирования многие недостатки таблеточной смеси снимаются, гранулы обладают хорошими показателями сыпучести и прессуемости, расслаивание смеси на индивидуальные ингредиенты после гранулирования становится невозможным. Поэтому, несмотря на все преимущества прямого прессования, на производстве таблеток чаще применяется технологическая схема, предусматривающая предварительное гранулирование таблеточной массы.

В зависимости от агрегатного состояния связующего различают **влажную и сухую** грануляцию. Если при взаимодействии с водой физико-химические свойства компонентов не изменяются, гранулирование можно осуществлять как влажным, так и сухим способом.

Влажная грануляция на производствах наиболее распространена. До недавнего времени лидером в этом направлении была грануляция продавливанием, подразумевающая выполнение нескольких технологических операций: смешивание порошков, увлажнение раствором связующего, формирование гранул в результате продавливания увлажненной массы через перфорированную сетку гранулятора, сушка, повторное продавливание высушенных гранул.

В линейке лабораторного оборудования ERWEKA для реализации этой технологии имеется специальная *насадка-гранулятор FGS* к универсальному приводу. В стандартный комплект входят два сита с ячейками размером 1,0 и 1,6 мм, дополнительно гранулятор может быть оснащен следующими ситами: 0,315; 0,63; 0,8; 1,0; 1,25; 1,6; 2,0; 2,5 и 3,15 мм. Максимальная производительность аппарата 30 кг/ч, в соответствии с размером отверстий сита. Все части установки, которые вступают в контакт с продуктом, изготовлены из нержавеющей стали. Относительно высокая производительность агрегата позволяет его применять не только в лабораторных исследованиях, но также при разработке пилотных технологий.

Коническая мельница – насадка к универсальному приводу ERWEKA – пригодна для работы с липофильными, термочувствительными, вязкими, ув-

лаженными продуктами, а также для калибровки порошкообразных и свободно текучих продуктов, например гранул, через вертикальные сита (0,3–3,0 мм) с перфорированными круглыми или квадратными отверстиями для получения однородного гранулята. Размер гранул регулируется путем установки сит с отверстиями определенного размера, регулированием зазора между ножом и ситом, а также регулированием скорости.

Для более точной настройки процесса скорость вращения регулируется от 60 до 1200 об/мин и подбирается оптимальный диаметр сита (стандартный – 1,5 мм, дополнительный набор сит – от 0,5 до 3,0 мм шагом 0,25 мм).

Производительность мельницы от 20 до 150 кг/ч позволяет применять ее как для небольших объемов продукции, так и для пилотного масштабирования процесса.

Сухая грануляция

Сухое гранулирование используется в том случае, если исходные вещества разлагаются в воде, если они липофильны и плохо смачиваются склеивающим раствором. При сухом гранулировании порошкообразный материал подвергают первоначально уплотнению (брикетированию) с последующим размалыванием. В результате получают гранулят, который затем таблетуют, то есть подвергают вторичному уплотнению. Сухое гранулирование исключает промежуточные процессы, такие как увлажнение, смешивание и сушку, способные оказать негативное воздействие на активную субстанцию и другие ингредиенты смеси. ERWEKA выпускает специальную насадку к универсальному приводу для *сухой грануляции способом брикетирования и размола таблеток TG 2000*. Полученные этим способом гранулы имеют неправильную форму, плотные, с низкой пористостью, и как следствие, относительно заниженной распадаемостью. Двойное уплотнение вследствие брикетирования и последующего таблетирования способствует их большей плотности и низкой водопроницаемости, в то время как пористые гранулы распадаются легче. Однако, если смесь порошков имеет низкую сыпучесть, высокую долю пылевой фракции, низкую растворимость, склонность к расслаиванию или низкую насыпную плотность, а также если лекарственное вещество подвергается гидролизу или является термолабильным, решением этих проблем может стать приготовление гранул методом сухой грануляции.

Таблетирование

В настоящее время для производства малых и крупных серий применяются таблеточные прессы двух типов: ударного и ротационного. Для получения небольших количеств продукции лаборатории оснащают прессами небольшой производительности. Однопуансонный пресс имеет существенное преимущество в цене приобретения и эксплуатационных затратах по сравнению с ротационным. Он используется для по-

лучения первоначальной информации об уплотнении и о необходимом количестве вспомогательных веществ, в то же время пригоден для мелкосерийного производства.

С помощью *одноуансонного эксцентрикового таблеточного пресса типа EP-1 ERWEKA* можно пресовать таблетки круглой или иной формы диаметром от 4 до 20 мм. Все компоненты EP-1, за исключением передней дверцы, изготовлены из высококачественной нержавеющей стали марки AISI 316 с хромированным покрытием, прозрачная передняя дверца выполнена из акрила. Таблетпресс EP-1 оборудован дисплеем, на котором отображается регулируемая величина сжимающего усилия, она может достигать 3000 кг/с, максимальная производительность пресса 4000 циклов/ч.

Получение пеллет

Наиболее важное с позиции технологичности свойство пеллет – сферическая форма и узкий разброс размера частиц, что, в свою очередь, является идеальными условиями для дальнейшего нанесения покрытия. В числе других преимуществ пеллет немаловажное значение имеет их способность обеспечивать заданные параметры высвобождения без создания локальных участков с избыточной концентрацией. Вследствие малых размеров при пероральном приеме они способны проходить через спазмированные (при патологиях) участки желудочно-кишечного тракта. Большая поверхность контакта со слизистой может служить основанием повышения терапевтической эффективности лекарственных веществ, действующих в кишечнике. В частности, пищеварительные ферменты, включенные в пеллеты, будут смешиваться с химусом и распределяться в кишечнике лучше, чем таблетированные ферменты.

Пеллеты являются мультифункциональными формами, так как могут помещаться в твердые желатиновые капсулы или спрессовываться в таблетки, возможно также смешивание различных видов пеллет в одной оригинальной лекарственной форме, что позволяет варьировать ее состав и дозировку.

Инновационные лекарственные препараты, представляющие собой мультимодульные системы на основе множественных пеллет (Multiple Unit Pellet System, MUPS) в настоящее время уже применяются в практической медицине. Пеллеты, применяемые в создании MUPS, как правило, различаются составом и структурой и обеспечивают заданные параметры высвобождения, свойственные данному типу носителей, без создания локальных участков с избыточной концентрацией. При совместном присутствии за счет наложения эффектов формируется общий фармакокинетический профиль ЛП [6].

Управление кинетикой высвобождения осуществляется модификацией составов и структуры пеллет. Они могут содержать различное количество полимера и активного ингредиента, могут быть изготовлены из различных полимеров, которые и определяют скорость высвобождения. Внутренние и наружные слои

микроносителей могут быть созданы различными материалами. В состав пеллет включают модификаторы высвобождения – вещества, ускоряющие его или замедляющие, мукоадгезивные компоненты, стабилизаторы и другие функциональные добавки. Различная структура – мембранного типа или матричного – также влияет на профиль высвобождения. Таким образом, научно обоснованное применение варьируемых факторов позволяет осуществлять точное контролирование параметров высвобождения.

Несомненные преимущества модульных систем доставки заключаются в том, что при использовании обычных технологий гранулирования и покрытия оболочками они дают широкие возможности для создания инновационных лекарственных препаратов.

В лаборатории технология получения пеллет может быть осуществлена с помощью последовательного применения гранулятора, пеллетайзера и коатера.

Пеллетайзер *ERWEKA GTE* – насадка к универсальному приводу ERWEKA – отличается простотой эксплуатации и ухода. Плавное вращательное движение поддона обеспечивает постепенный подъем материала к его верхней части, после чего, перемешиваясь, он вновь опускается к основанию. Этот процесс повторяется неоднократно. Формирование пеллет начинается после добавления требуемого количества влаги и происходит при постоянном перемешивании материала, гарантируя строго определенное содержание отдельных компонентов смеси в каждой грануле. Освобождение устройства происходит по мере его заполнения: готовые гранулы начинают переваливаться через нижний край поддона и собираться в приемном контейнере.

Покрывание таблеток и гранул

С помощью современных вспомогательных веществ и технологий нанесения покрытий на таблетки (гранулы) появилась возможность существенно улучшить свойства лекарственной формы. Если пару десятков лет назад таблетки покрывали оболочками для маскировки вкуса, запаха фармацевтической субстанции, придания привлекательного внешнего вида, для стабилизации при хранении и при использовании, для снижения раздражающего действия лекарственного вещества, то в настоящее время с помощью покрытий стали модифицировать параметры высвобождения.

Лабораторный коатер DKE – насадка к универсальному приводу ERWEKA (дражировочный аппарат) – выпускают двух типоразмеров, в обоих случаях из нержавеющей стали. Рабочая вместимость аппарата составляет около 30% от номинальной, в зависимости от угла его установки: тип DKE при номинальной вместимости 9,5 л допускает загрузку до 2 кг ядер таблеток за один рабочий цикл, тип DKS при номинальной вместимости 15 л допускает загрузку до 5 кг ядер таблеток за один рабочий цикл.

Сушку таблеток в процессе покрытия можно ускорить с помощью ИК-лампы, которую крепят на рукоятке универсального редуктора.

Таким образом, лабораторный комплекс ERWEKA включает оборудование для реализации практически всех необходимых технологических операций по минипроизводству твердых лекарственных форм. Однако многообразие промышленного оборудования диктует необходимость применения при разработке соответствующего лабораторного оборудования. Ведь не секрет, что не только состав лекарственного препарата определяет его свойства, но и применяемые при его изготовлении технологические процессы.

Измельчение

На стадиях разработки зачастую имеется лишь небольшое количество действующего вещества – граммы или доли граммов, ценность которых очень трудно переоценить. Для измельчения таких количеств вещества нужны очень маленькие приборы, иначе вещество просто осядет на стенках оборудования. Лабораторные струйные мельницы могут решить эту задачу.

Струйные мельницы предназначены для сверхтонкого измельчения (10–150 мкм) всех типов порошкообразных материалов с гарантированным отсутствием загрязнения продукта.

К преимуществам струйных мельниц относят:

- отсутствие мелющих тел, в результате полученный тонкодисперсный материал не будет загрязнен продуктами износа. Материал измельчается только за счет столкновения частиц между собой. Подвод энергии для измельчения осуществляется сжатым воздухом;
- регулируемые размеры частиц готового продукта;
- малые габариты установок, помольные камеры которых могут изготавливаться из дорогостоящих высококачественных материалов.

К особенностям работы оборудования относят необходимость разделения пылегазовой смеси, для чего применяется пылеочистное оборудование.



Механические мельницы

Лабораторные струйные мельницы [6]. PilotMill-Zero является самой маленькой доступной на рынке струйной мельницей. Это спиральная вихревая мельница F.P.S. с единовременной загрузкой всего **10...200 мг!** Результаты испытания мельницы в собственном испытательном центре F.P.S. показали на примере измельчения лактозы, что при загрузке 10 мг выход составляет 75%; при загрузке 20 мг – 82%; при загрузке 200 мг выход достигает 95%. Очень удобно, что интегрированный динамический воздушный классификатор размещен в одном корпусе с мельницей и может быть легко перестроен на требуемую измельченность с электронного блока управления.

LaboMill и PilotMill-1 дополняют линейку лабораторных струйных мельниц компании F.P.S., которая охватывает не только потребности фармацевтических R&D-лабораторий; серия мельниц PilotMill также может быть использована на небольших производствах. Размер партии варьируется от 1 до 250 кг в зависимости от марки мельницы.

Гранулирование

Ролл-компактирование. В последние годы процесс ролл-компактирования привлекает все больше внимания. В отличие от влажной грануляции процесс получения гранул осуществляется без увлажнения и не требует сушки. Поэтому ролл-компактирование рекомендуют в качестве альтернативы влажной грануляции влажочувствительных субстанций. К преимуществам процесса относят автоматизацию, отсутствие пылеобразования, компактность оборудования.

Полученные способом роликового компактирования гранулы имеют неправильную форму, низкую пористость и, как следствие, могут демонстрировать заниженную распадаемость. Высокое давление, используемое в процессе получения гранул, способствует их большей плотности и худшей водопроницаемости, в то время как пористые гранулы распадаются легко. Поэтому сухое гранулирование целесообразно



Вихревые мельницы

1 ↑
Измельчение



2 ↑
Смешивание



Смешивание сухих
веществ

Лабораторный смеситель
для увлажненных масс
ERWEKA LK5



Смешивание
увлажненных веществ

3 ↑
Гранулирование



Гранулирование сухое



Гранулирование
влажное

4 ↑
Формование



Таблетирование



Получение pellets

5 ↑
Покрывание
оболочкой



6
Упаковка



Блистерная машина



Упаковка гранул и
пеллет в пакеты



Роллер-компактор RCC 100x20

применять в том случае, когда не возможно применение влажного гранулирования.

Роликовый компактор обычно состоит из трех основных блоков:

- системы транспорта порошка в области уплотнения между валками;
- блока уплотнения, в котором порошок прессуют между двумя валками;
- блока измельчения ленты до желаемого размера частиц.

Ролл-компактор вдавливает сухой порошок между двумя валиками, вращающимися в противоположные стороны, и сжимает материал в твердые компактные брикеты в форме листов или хлопьев. После этого брикеты измельчаются и фракционируются, в результате получают гранулы нужного размера. Процесс экономичен, потому что сухое гранулирование по сравнению с влажным исключает такие промежуточные процессы, как увлажнение, перемешивание и сушка.

Поскольку гранулы образуются только за счет сжатия, важную роль играют использованные вспомогательные вещества. В этом процессе применяют наполнители, предназначенные для прямого прессования, чаще всего это МКЦ, однако возможно также

применение хрупких наполнителей, таких как лактоза, маннитол, дикальция фосфат.

Регулировать качество гранул можно изменением давления прессования, скорости вращения валков, скорости подачи материала (вертикальной и горизонтальной), величины зазора между валками и др.

К недостаткам и ограничениям метода относят: наличие в продукте значительного количества мелкой фракции, снижение эффективности некоторых субстанций за счет уплотнения, прилипание материала к роликам.

Способ применим для гранулирования смесей, содержащих сухие экстракты, плохо прессующиеся порошки, а также составов для матричных ЛФ пролонгированного высвобождения, например на основе ГПМЦ [7]. Примеры составов гранулируемых композиций приведены в таблице 1

Роллер-компактор *RCC 100x20* предназначен для работы в условиях частой смены производимых продуктов и удобен в очистке. Минимальное количество гранулята – которое можно получить на *RCC 100x20*, составляет всего 10–20 г. В то же время максимальная производительность гранулятора 10 кг/ч, что делает возможным его применение для наработки пилотных партий.

Влажное гранулирование в смесителе-грануляторе

В настоящее время смесители-грануляторы широко распространены. Они предназначены для влажной грануляции порошков, в процессе которой происходит уплотнение продукта. Гранулятор представляет собой емкость, на дне которой смонтирован ротор с Z-образными лопастями. При вращении ротора происходит интенсивное перемешивание порошка, при добавке раствора связующего вещества образуются гранулы. Измельчитель на боковой стенке предотвращает образование крупных агломератов.

Образующиеся гранулы имеют более плотную и более ровную поверхность, в процессе качения по поверхности пылевая фракция адсорбируется на поверхности гранул.

Таблица 1.

Примерные составы для ролл-компактирования

Субстанция	<i>Hypericum perforatum</i> , сухой экстракт	Парацетамол
Состав	сухой экстракт – 20% МКЦ Avicel PH 101, FMC Biopolymer – 70,5% кукурузный крахмал, Melon – 7% полисахариды сои Emcosoy, JRS Pharma GmbH – 2% гидрогенизированное растительное масло Lubritab, JRS Pharma GmbH – 0,5%	парацетамола – 60% МКЦ Avicel PH 101 – 37,5% кроскармеллоза натрия Vivasol, JRS Pharma GmbH – 2% магния стеарат – 0,5%
Примечание	Сухие экстракты при увлажнении могут необратимо потерять качество	Парацетамол является известным, плохо прессующимся веществом, непригодным для прямого прессования. Таблетки парацетамола практически всегда получают с влажной грануляцией

Технология требует меньшего количества жидкого связующего по сравнению с другими способами влажного гранулирования, в некоторых случаях дополнительно рекомендуется фракционирование полученных гранул.

При небольших размерах партии высушивание гранулята может производиться в грануляторе. Для этого производителем предусмотрена подводка вакуумной линии (для сушки гранулята в вакууме) или нагревание рабочей емкости.

Лабораторный смеситель-гранулятор «Glatt TDG» для влажной грануляции может работать с объемами веществ 0,3–5 дм³. Для этого он снабжен колбами для грануляции различного объема, которые легко снимаются, колбы выполнены из полиакрила. Более производительный гранулятор Glatt серии VG предназначен для работы с материалом объемом от 10–65 л. Замена контейнеров с легкостью производится в течение нескольких минут и не требует наличия специальных инструментов.

Смешивание, гранулирование, покрытие в аппарате с псевдооживленным слоем

Трудоемкую и громоздкую технологию гранулирования продавливанием на фармацевтических предприятиях все чаще вытесняет гранулирование в аппаратах с псевдооживленным слоем. Эти аппараты также могут осуществлять покрытие гранул оболочкой. С этой целью разработаны компактные лабораторные устройства.

Гранулятор с псевдооживленным слоем Mini Glatt предназначен для смешивания, гранулирования и сушки небольших объемов материала – от 25 до 375 г. При опциональном дооснащении Micro-Kit можно осуществлять сушку и последующее гранулирование меньших объемов исходных веществ – от 2,5 до 25 г. Рабочее давление воздуха составляет 4–5 бар, на выходе воздух проходит через металлические картриджные фильтры с ячейками размером, теоретически равным 10 мкм. Glatt может быть демонтирован в течение нескольких шагов, легок в очистке.

Логическим продолжением является система с псевдооживленным слоем Midi-Glatt, предназначенная для обработки партий объемом 375–1350 г.

Упаковка – очень важный элемент лекарственного препарата, отвечающий за его стабильность в процессе хранения. Обоснование срока годности лекарственного средства невозможно без применения качественной упаковки.

Полуавтоматический настольный блистерпак O.M.A.R. FANTASY:

- настольный прибор с пневматическим приводом, предназначен для работы в условиях небольших производств или исследовательских лабораторий.

Fantasy производит блистерные упаковки горячего и холодного формования (PVC/Alu или Alu/Alu). За один рабочий цикл производится 4 блистера. В маши-

не имеется одна станция, на которой происходит формовка, заполнение и заваривание блистеров. Машина комплектуется оснасткой, рассчитанной на один (любой) формат блистера.

Предварительно нарезанные ПВХ и фольга вручную подаются на рабочий стол, и все остальные операции производятся нажатием двух кнопок на передней панели устройства. Простота операций требует минимальных навыков от рабочего персонала. Возможно дополнительное оснащение охлаждающей установкой. Производительность машины – 8 циклов в минуту (для производства 4 стандартных блистеров 100х60 мм требуется три цикла), до 640 блист/ч. Максимальная глубина формования – 13 мм, максимальные размеры блистера 100х60 мм, температура нагрева – до 200 °С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно ICH Q фармацевтическая разработка представляет собой «комплексные экспериментальные исследования для научного обоснования вида ЛФ, ее состава и структуры, технологии получения, типа упаковки, стабильности и контроля» [1]. Применение современного стандартного лабораторного оборудования на этапе разработки позволит получить надежные научные данные о препарате, дать информацию о производственных процессах и их контроле, необходимую для дальнейшего обоснования пространства разработки и создания программы управления рисками для качества продукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Q8(R2). PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT // Current Step 4 version.- August 2009.
2. Quality by design. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000162.jsp (дата обращения 20.01.2016).
3. ICH Q9 Quality Risk Management. URL: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/quality-risk-management.html> (дата обращения 20.01.2016).
4. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, Н.Б. Деминой, И.Е. Шохина, О.В. Новожилова, А.П. Мешковского, О.Р. Спицкого. – М. Изд-во Перо, 2015. 526 с.
5. ERWEKA GmbH. URL: <http://erweka-rus.ru/> (дата обращения 20.01.2016).
6. F.P.S. URL: <http://phct.ru/fps/> (дата обращения 20.01.2016).
7. I. Jeon, T. Gilli, G. Betz et al. Pharmaceutical Technology Europe. 2009. V. 21. Is. 12.