

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «Удосконалення якості твердої лікарської форми для
лікування депресивних розладів»**

Виконала: здобувачка вищої освіти
групи ТФПм21 (4,10д)
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійної програми Технологія
фармацевтичних препаратів

Катерина ФІЛЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів
к.фарм. н., доцент **Ніна НІКОЛАЙЧУК**

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології к.ф.н., доцент **Ольга КАЛЮЖНАЯ**

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено результати фармако-технологічних, фізико-хімічних досліджень щодо покращення показників якості таблетованого антидепресанту методом вологої грануляції. Теоретично обґрунтовано вибір лікарської форми згідно з фармакопейними методиками та встановлено основні критичні параметри технологічного процесу. Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 51 сторінка, містить 11 таблиць, 3 рисунків, 16 джерел літератури.

Ключові слова: таблетки, антидепресант, волога грануляція, показники якості, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The work presents the results of pharmaco-technological, physico-chemical research on improving the quality of tableted antidepressants using the wet granulation method. The choice of dosage form is theoretically justified in accordance with pharmacopoeial methods, and the main critical parameters of the technological process are established. The work consists of the following parts: introduction, literature review, selection of research methods, experimental part, general conclusions, list of references, total volume of work 51 pages, contains 11 tables, 3 figures, 16 references.

Keywords: tablets, antidepressant, wet granulation, quality indicators, excipients.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1.....	9
ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕСАНТІВ.	9
1.1 Характеристика антидепресантів. Класифікація. Механізм дії. Фармакокінетика. Побічні ефекти.	9
1.2 Таблетки. Вимоги до лікарської форми. Переваги над іншими формами.....	11
1.2.1. Обґрунтування вибору лікарської форми для антидепресантів.....	13
1.3 Асортимент лікарської форми.....	14
1.4 Існуючі допоміжні речовини у виробництві таблеток.....	16
1.4.1. Методи отримання таблеток.....	18
РОЗДІЛ 2.....	24
ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ У ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ.	
2.1 Об'єкти дослідження.	24
2.1.1. Характеристика АФІ.	24
2.1.2. Характеристика допоміжних речовин.	25
2.2 Методи дослідження.	32
РОЗДІЛ 3.....	38
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТЕХНОЛОГІЇ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ.	
3.1 Дослідження вихідного складу таблеток.	38

3.1.2 Обґрунтування вибору допоміжних речовин.	38
3.2 Теоретичні основи методу вологої грануляції. Основні стадії процесу.	43
3.3 Перевага вологої грануляції серед інших методів для виготовлення препарату «Х».	46
3.4 Аналіз показників якості отриманих таблеток. Таблиці результатів.	50
3.5 Вплив технологічних параметрів на якість грануляту.	55
3.6 Технологічна схема виробництва.	55
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ:	57
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	59
ДОДАТКИ	62

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ДР – допоміжні речовини

ЛР – лікарська речовина

ЛФ – лікарська форма

ЛЗ – лікарський засіб

ТЛФ – тверда лікарська форма

ОКР –обсесивно-компульсивного розлад

ДФУ –Державна Фармакопея України

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ГПК – гідроксипропілцелюлоза

ВСТУП

Актуальність теми. У сучасному світі, депресивний розлад є одним з найбільш поширених психічних захворювань, як серед молоді, так і серед літніх людей. У той час, як депресія відноситься до ряду хвороб, які з кожним роком мають тенденцію зростати серед популяції. І протягом життя такі порушення проявляються близько у чверті населення. Під впливом депресивних розладів значно знижується працездатність, якість життя та здатність адаптуватися у соціумі. Що у майбутньому формує глобальний тягар хвороб. Виходячи з цього, психотропні ЛЗ, посідають одне з провідних місць за потребами та продажами для клієнтів мереж аптек та лікарень.

Серед основних засобів психотропної дії виділяють антидепресанти, нейрорептики та бензодіазепіни. І однією з найпоширеніших ЛФ є таблетки. Які у свою чергу мають ряд переваг, як технологічних, так і економічних.

Тому, удосконалення параметрів якості таблеток «Х», через оптимізацію процесу вологої грануляції, є актуальною темою сьогодення.

Мета дослідження. Полягає в теоретичному обґрунтуванні та експериментальному вдосконаленні показників ТЛФ, через оптимізацію складу таблеток, які застосовуються при лікуванні депресивних розладів.

Задачі дослідження. Для того, щоб досягти поставленої мети, необхідновирішити такі завдання:

- Провести аналіз сучасного стану фармакотерапії психічних захворювань та вимог, які висуваються ТЛФ для їх лікування.
- Дослідити характеристику та властивості АФІ і доцільність використання саме її у складі препарату.
- Обґрунтувати вибір допоміжних речовин і їх вплив на технологічні параметри препарату.
- Дослідити, як технологічні параметри можуть впливати на показники якості таблеток, такі як: однорідність, міцність, стираниність, розпадання та розчинення.

- Розробити та проаналізувати технологічну схему процесу виробництва удосконаленої ЛФ.

Об'єкт дослідження. Тверда лікарська форма для лікування депресивних розладів.

Предмет дослідження. Вплив технологічних параметрів на показники якості препарату.

Методи дослідження. методики кількісного визначення; методики визначення фізико-хімічних властивостей і технологічних характеристик таблетованих мас, методики оцінки якості таблеток.

Практичне значення отриманих результатів. Спираючись на дані досліджень, було розроблено методологію створення лікарської форми психотропної дії, яка включає в себе:

- Склад таблеток «Х» отриманих методом вологого гранулювання, а також вибір необхідних допоміжних речовин, які даватимуть стабільність та необхідну розчинність.

- Технологія отримання препарату «Х», таблетки 100 мг, 50 мг. Де також визначалися параметри: тиск пресування, склад та кількість кожного компоненту.

Також були проведені методологічні дослідження узагальнені у вигляді блок-схеми технологічного процесу отримання таблеток методом вологої грануляції.

Використання сучасних методів, обладнання та допоміжних речовин, дало змогу спостерігати за технологічним процесом у лабораторії розробки, і разом з цим покращити показники якості параметрів препарату.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності)

Матеріали представлені у вигляді тез на XXXII міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів (15-17 квітня 2026 р., м. Харків).

Виступ з презентацією результатів дослідження на засіданні студентського наукового товариства в рамках XXXII міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (15-17 квітня 2026 р., м. Харків)

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 58 сторінці основного тексту і містить 11 таблиць і 3 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕСАНТІВ.

1.1 Характеристика антидепресантів. Класифікація. Механізм дії. Фармакокінетика. Побічні ефекти.

Антидепресанти – це така велика група психотропних препаратів, які мають застосування при лікуванні депресивних розладів, ОКР, тривожних станів, а також панічних атак, афективних порушень. Такі депресивні симптоми, за часту, виникають при біполярному розладі, або після важких психічних травм. І навіть характерні для розумової перервоти.

На хворого, антидепресанти впливають покращуючи настрій, прибирають стан апатії, млявості, зменшують тривожний стан та навіть напряду впливають на покращення апетиту та сну. Тому антидепресанти, у свою чергу іноді навіть здатні рятувати життя. Але при неправильно підбраному препараті, здатні викликати тяжкі побічні ефекти з суїцидальними спробами. Щодо прикладу, використовуючи стимулюючі антидепресанти при депресивно-маячних синдромах, здатні різко підсилити тривогу та страх, порушити сон.

За механізмом розвитку таких порушень, стоїть серотонін та норадреналін в частині головного мозку, втрачаючи пластичність структур цієї частини мозку. При цьому відбувається зміна чутливості певних рецепторів медіаторів, через зменшення кількості післясинаптичних адренорецепторів.

Класифікація антидепресантів. На даний час, прийнято класифікувати антидепресанти за хімічним складом та принципом дії.

- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС);
- інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН);
- трициклічні антидепресанти (ТЦА);
- інгібітори моноаміноксидази (іМАО);

- атипіві антидепресанти (АТ).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну можуть використовуватися для лікування тривожних розладів, а також депресій. Дана група має властивість вираженого селективного інгібування зворотного захоплення нейромедіатору – сератоніну, який знаходиться у синаптичних везикулах. Опираючись на теорію етіології депресії, є висновок, що дана проблема виникає саме через певний дефіцит серотоніну, який поступово тільки знижується. Тому саме тут і можуть застосовуватися СІЗЗС, які будуть утримувати даний нейромедіатор у синапсах та поступово збільшувати його концентрацію.

Розглядаючи інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, вони мають такий самий механізм дії, як і СІЗЗС, замінюючи хімічні речовини у частині головного мозку, одразу підвищуючи настрій. Але при цьому, дія буде не тільки на серотонін, але й на норадреналін, який також відіграє важливу роль при клітинній передачі інформації. Найчастіше СІЗЗСН використовують для лікування фіброміалгії, генералізованих тривожних розладів. А також при болі, який з'являється при хронічних проблемах опорно-рухового апарату, діабетичної нейропатії.

Трициклічні антидепресанти (ТЦА) є більш старою версією антидепресантів. Вперше їх було відкрито на початку 1950-х роках. Але з часом було виявлено характерну токсичність та здатність провокувати антигістамінну активність, яка викликає кардіотоксичність. Кардіотоксичність є найбільшим недоліком ТЦА і тому, такий препарат, як іміпрамін, був обмежений у використанні багатьма країнами світу, через значний показник смертності після передозування ТЦА. Наразі заміниками ТЦА виступають саме СІЗЗС та СІЗЗСН, які не завдають такої шкоди.

Інгібітори моноамінооксидази були першими з доказаною ефективністю при лікуванні депресії. Але сталося це досить випадково, коли при досліджах виявили, що препарат іпроніазид для лікування туберкульозу, дає позитивні показники на коморбідність, наявність одночасно двох і більше психічних

захворювань. За механізмом дії ІМАО перехоплюють та блокують дофамін, серотонін, гістамін моноаміноксидазою, підвищуючи концентрацію цих нейромедіаторів. ІМАО, як і ТЦА, маючи ряд значних побічних дій, були обмежені.

Протилежністю до всіх зазначених вище антидепресантів є атипові антидепресанти (АТ). Вони діють абсолютно за іншим механізмом на нейромедіатори та не належать до жодних з груп. АТ діють напряду, активуючи адренорецептори, вивільняючи норадреналін та серотонін з присинаптичних депо. Найчастіше АТ застосовують, по-перше якщо якийсь з назначених препаратів не переноситься, по -друге, якщо традиційний антидепресант, не несе бажаного результату і не є ефективним.

Серед всіх груп, також можна додати антидепресанти рослинної групи, наприклад як шафран, або звіробій. Але із-за різного вмісту діючої речовини рослині, доказова медицина забороняє використання через недоведену ефективність. Натомість просить звернути увагу на синтетичні антидепресанти та не займатися самолікуванням.

Антидепресанти відносяться до групи ліпофільних сполук, розчинних у жирах. Вони з легкістю будуть проникати у мозок через гематоенцефалічний бар'єр. Препарати для лікування депресивних розладів у більшості метаболізуються у печінці, що впливає на тривалий час напіввивільнення та кількості прийомів на день, які скорочуються до одного разу на добу.

Як і більшість інших препаратів, антидепресанти мають свої побічні дії, про які лікар обов'язково має повідомити. Інколи навіть симптоми здатні проявлятися і після припинення схеми лікування. До таких симптомів відносять: втрату апетиту, головний біль, нудота та сухість у роті, зниження статевого потягу, розлади травлення та болі у животі, запаморочення.

1.2 Таблетки. Вимоги до лікарської форми. Переваги над іншими формами.

Таблетки є однією з найвідоміших форм ЛЗ, яка набула поширення в усьому світі і складає понад 75% усіх готових лікарських засобів. Це все за-

вдяки точності дозування, стабільності та звісно економічно вигідно. А для терапії депресивних розладів, саме таблетки назначають першими, через тривалий курс лікування та легкий пероральний шлях введення.

Таблетками називають готові дозовані тверді лікарські форми, які одержують шляхом пресування порошків, або гранул. Включаючи у склад суміш ЛР, які слугують допоміжними речовинами та сухим гранулятом.

Як і до всіх лікарських засобів, Державна Фармакопея України висуває ряд вимог до таблеток, що допомагає дослідити і оцінити фізичні, хімічні та біофармацевтичні характеристики, які є ключовими у питанні безпеки та стабільності ЛЗ.

Одним з таких показників, прийнято розглядати однорідність маси та дозування. АФІ повинна бути однаково розподілена по масі і кожна ЛФ має містити однакову кількість діючої речовини та допоміжних компонентів у складі. Саме це і буде давати гарантію настання терапевтичного ефекту у пацієнта, знизить ризик передозування.

Наступним показником є механічна міцність. Таблетка повинна витримувати механічний тиск у межах заданих параметрів, задля безпечності при транспортуванні чи фасуванні. Саме ці умови можуть згодом давати небажані сколи, надсічки, пилення. Але при цьому і не занадто міцною. Тому що при наявності поділки-мітки для розламування, таблетка має ламатися і ділитися на рівні частини. Механічна міцність буде включати в себе параметри стійкості до роздавлювання та стиранності.

Критично важливим показником також виступає розпадання. Даний показник дає змогу зрозуміти за який проміжок часу та в якому середовищі таблетка буде руйнуватися на дрібні частинки, вивільняючи діючу речовину за поставлений час.

Розчинення дозволяє дослідити з якою швидкістю і як повністю, аналізована таблетка здатна перейти у розчин. Дана характеристика повинна відповідати специфікаціям і тим самим забезпечувати бажаний фармакологічний ефект та біодоступність.

За стабільністю стоїть здатність таблетки зберігати хімічні, фізичні та мікробіологічні характеристики протягом зазначеного терміну зберігання. Під час перевірки необхідно дослідити чи є зміну у зовнішньому вигляді, чи залишається вміст компонентів стабільним, чи здатна таблетка розчинятися протягом усього часу однаково.

За технологічними вимогами стоять такі фактори, як: сипучість, вологість та гарна спресованість компонентів, доцільність комбінування інгредієнтів між собою. Всі ці вимоги напряду впливають на процес таблетування та якість отриманого продукту.

Таблетки, як одна з найбільш відомих форм має ряд переваг над іншими ЛЗ:

- Точність дозування ЛР.
- Портативність таблеток. Їх зручно не тільки застосовувати, але й зберігати та транспортувати.
- Здатність поєднувати між собою несумісні за властивостями компоненти.
- Можливість маскувати неприємний смак та післясмак, додаючи ароматизатори, барвники, підсолоджувачі та нанесення покриттів.
- Регулювання вивільнення та пролонгація АФІ завдяки нанесенню покриттів.
- Нанесення відповідних позначок та надписів, щоб запобігти побічних ефектів та помилок під час лікування.

1.2.1. Обґрунтування вибору лікарської форми для антидепресантів.

Як зазначалося вище, лікування депресивних розладів потребує систематичного прийому ліків і тривалого застосування. Обираючи форму, необхідно враховувати, яка саме буде забезпечувати стабільну концентрацію препарату в кровотоці людини, якими властивостями характеризується АФІ та як швидко буде настання бажаного терапевтичного ефекту. Виходячи з цьо-

го, у більшості випадків найбільш зручною та оптимальною формою було визначено таблетки. Таблеткам характерно ряд ключових переваг над іншими формами, два з яких, це здатність забезпечити пролонгований ефект та гарно адсорбуватися у ШКТ.

Розуміючи складний стан пацієнта, треба також врахувати простоту застосування. Більшість антидепресантів приймають один раз на добу, що знизить ризики пропустити час прийому і збити прописану схему лікування.

Також з економічної точки зору, таблетки є досить економічним виробництвом, що не робить випуск препарату специфічним.

Тому виробники, обираючи випуск антидепресантів у формі таблеток враховують фармакологічні, технологічні, економічні аспекти.

1.3 Асортимент лікарської форми.

Асортимент ЛФ для лікування психічних розладів є дуже різноманітним, як в усьому світі, так і в Україні. Саме це і дозволяє підійти з усіма особливостями стану пацієнта до вибору препарату.

Основною формою для випуску антидепресантів залишаються оральні форми, які відрізняються за складом, дозуванням, шляхом вивільнення та іншими особливостями таблетки. З огляду на це, цікавими не згаданими аспектами, будуть саме тип вивільнення та технологічні особливості.

Залежно від типу вивільнення АФІ, таблетки будуть ділитися:

- З негайним швидким вивільненням.
- Форма з пролонгованим модифікованим вивільненням.

Таблетки з негайним вивільненням будуть миттєво руйнуватися після прийому та давати бажаний ефект після потрапляння в плазму крові.

Модифіковане вивільнення буде діяти протилежною дією, контролюючи та знижуючи швидкість вивільнення та дифузію АФІ у кровотік людини. У такому випадку можуть застосовувати не тільки таблетки, алей капсули. До такого типу будуть відноситися модифіковані, матричні, ретардні та контрольовані типи систем. Для того, щоб відтворити це технологічно, для цього можуть використовуватися різні спеціальні покриття, багат шарові оболонки

та полімерні матриці. Цей тип вивільнення забезпечить рівномірну концентрацію препарату у кровотоці за більш довгий час.

За технологічними особливостями таблетки будуть ділитися на: таблетки без покриття, вкриті оболонкою, ентросолюбільні, дисперговані та ородисперсні.

Таблетки без покриття будуть найпростішими у відтворюванні, але недоліком буде органолептичний показник. У таких таблеток складно приховати післясмак або запах діючої речовини. Тому на заміну такому виду, використовують таблетки, вкриті оболонкою.

Такі таблетки, маючи тонке нашарування полімеру, будуть маскувати неприємні смаки препарату, зменшувати подразнення слизової оболонки ШКТ, покращувати зовнішній вигляд таблетки. І також захистить АФІ від потрапляння сонячних променів, вологи при неправильному зберіганні.

Кишковорозчинні будуть характеризуватися стійкістю до кислотного середовища і доходити до кишечника, де за рахунок лужного середовища відбудеться вивільнення діючої речовини. У той час, як диспергованим таблеткам не треба очікувати потрапляння у стравохід, вони вже у контакті з ротовою порожниною будуть розчинятися і вивільнятися. У такому випадку не треба навіть запивати таблетку водою, що підвищує зручність та легкість застосування.

У випадку особливого стану людини, яка наприклад, буде мати складності з ковтанням таблеток, можуть застосовуватися розчини для ін'єкцій в ампулах, краплі чи розчини, трансдермальні пластирі.

Ін'єкційні антидепресанти, які будуть вводитися внутрішньом'язово, внутрішньовенно чи крапельницею, називають антидепресантами першого та другого покоління, або трициклічними. Але такі форми препарату за часту використовують при тяжких станах стаціонарного лікування. І тому, виробники все зводять до таблеток пролонгованої дії з прийомом один раз на добу для щоденного застосування.

1.4 Допоміжні речовини у виробництві таблеток.

Маючи на меті створити ефективний ЛП, недостатньо обрати АФІ, але й ще треба розумітися в інших складових майбутньої таблетки. Тому спеціалісти у галузі фармації, повинні мати достатньо інформації про допоміжні речовини та їх спектр застосування, хімічну структуру. Такі речовини можуть бути різного походження: рослинного походження, синтетичного та напівсинтетичного.

Допоміжні речовини напряму впливають на якість готового продукту, технологію, вдосконалюючи фізико-хімічні властивості активного інгредієнта. Тому до таких речовин висувають ряд вимог. Допоміжні речовини мають бути хімічно індиферентними, не мати негативного впливу на пацієнта і якість отриманого препарату.

Великою групою допоміжних речовин є наповнювачі, так звані розріджувачі. До цієї групи відноситься крохмаль, глюкоза, сахароза, лактоза, магній оксид та магній карбонат.

Декілька різновидів целюлози, такі як: мікрокристалічна МКЦ, метилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлоза. Також це декстрин, амілопектин, маніт та ін. Наповнювачі будуть впливати на отримання якісних показників міцності, розпадання таблетки тощо. Така група буде складати більшу частину таблеткової маси, створюючи необхідний об'єм, у випадку, коли доза АФІ використовується у малих дозуваннях.

Наступною групою є зв'язувальні речовини. Спираючись на загальну інформацію, більша частина речовин має погані показники скріплення між собою. Особливо, коли це складні порошки, які можуть розшаруватися під час пресування таблеток. І для того, щоб зберегти таблеткову машину у належному стані, не створюючи великий тиск, що приведе до швидкого зношування обладнання, використовують зв'язувальні речовини. Від самої назви стає зрозуміло, що вони будуть впливати на цілісність таблеток під час пресування та міцності гранул в цілому, скріплюючи частинки порошку між собою. Тут вибір зв'язуючої речовини, як і більшості інших допоміжних речо-

вин, буде залежати від способу грануляції, чи вологе, чи сухе. Це всім відома вода очищена, спирт етиловий, або крохмальний клейстер, цукровий сироп.

Значну роль будуть і відігравати розпушуючі речовини. Або так звані дезінтегранти. Так як, під час пресування, пористість значно зменшується і проникність рідин зменшується. Розпушувачі виконують функцію швидкого механічного руйнування таблетки в зазначеному з трьох середовищ за методикою. Тобто речовина буде набухати при дії вологи, поліпшуючи змочуваність та розлітатися на дрібні часточки, покриваючи більшу площу поверхні органу. Тим самим підвищуючи настання терапевтичного ефекту, за менший проміжок часу. До таких речовин відноситься всім відомий крохмаль, пектин, желатин, МЦ, МКЦ, агар-агар, натрію альгінат, твін-80 та аеросил. Важливим фактором при використанні дезінтегрантів також є порядок введення компонентів. Використовуючи лимонну кислоту у комбінації з натрієм гідрокарбонатом, необхідно дослідити як вони будуть взаємодіяти у зволоженому стані, під час вологої грануляції.

Для дослідження ефективності цієї групи допоміжних речовин, прийнято звертати увагу на швидкість, кількість поглинання води масою, який час необхідно для розпадання таблеток, при умові різних концентрацій. А також це визначення швидкості набухання речовини. За часту це фіксується фото у лабораторії під мікроскопом.

Речовини, які будуть покращувати пресування, називають антифрикційними, ковзні. Такі компоненти зменшують тертя між порошком та деталей машини для таблетування, а також, що не менш важливо, це попереджають залипання таблеткової маси до матриць чи пуансонів. Такими сполуками виступають тальк, крохмаль, поліетиленоксид-4000, аеросил, кислота стеаринова та ін. Ковзні речовини мають властивість адсорбуватись, тим самим усувають шорсткість маси, підвищуючи плинність. Змащувальні речовини використовують саме при роботі з таблетковими машинами. Ці речовини допоможуть виштовхувати таблетки з матриць, без застосування надмірної сили. Тальк це є один з найбільш відомих таких речовин. Відноситься до пластин-

частих силікатів. Має високу дисперсність, тим самим і викликає деформацію та ковзання.

Плівкоутворювачі це допоміжні речовини, які формують тонку захисну або функціональну плівку на поверхні ТЛФ. До них відносяться ацетилфталіцелюлоза (АФЦ), МЦ, ОПМЦ, етилцелюлоза та інші.

Пластифікатори застосовують для надання еластичності плівкової оболонки. До таких речовин відносять гліцерин, твін-80, вазелінове масло, пропіленгліколь.

Як пролонгатори використовують звичайний білий віск, монопальмітин, олії соняшника та бавовняни, парафін. Ці речовини уповільнюють вивільнення активної речовини, створюючи захисні гідрофобні покриття.

Розчинники застосовують під час нанесення покриттів, або гранулювання. До них відносять зазвичай воду очищену, етиловий спирт та інші суміші.

Не менш важливою групою допоміжних речовин, будуть коригувальні речовини. Саме вони і впливають на поліпшення органолептичних показників, таких як смак, колір, запах.

Для надання кольору, для цього будуть використовувати барвники. Це допоможе створити гарний вигляд, а і заодно стабілізувати речовини у складі, які проявляють нестабільність при потраплянні сонячних променів. Барвники можна поділити на мінерального та природного походження. Домінеральних будуть відноситися титан діоксид, ферум оксид. А до природних, наприклад, каротиноїди. Але зараз у промисловому виробництві перевагу надають синтетичним барвникам. Такі як, індигокармін, тропеолін-00 тощо.

1.4.1. Методи отримання таблеток.

При виробництві таблеток використовують різні методи одержання продукту. Незалежно від обраного методу, виробництво таблеток має загальні підготовчі стадії, характерні для порошкових матеріалів. Ці стадії включають в себе здрибнення, змішування та в подальшому таблетування. Одним з важливих процесів є здрибнення. Під час виробництва даний процес допома-

гає отримувати однорідні суміші, розбиваючи склеяні між собою грудки матеріалу і вплинути тим самим на кращу біодоступність.

Наприклад, якщо здрібненню піддати ковзні речовини, це може збільшити ефективність при виготовленні ЛЗ. Так як антрифрикційні речовини є високопластичними матеріалами з пониженою температурою плавлення.

Для проведення процесу здрібнення можуть використовувати багато різного устаткування, або щоб зекономити, часто елементи для подрібнення можуть вже бути вмонтованим в обладнання, як змішувачі-гранулятори чи класифікатори.

Для того, щоб обрати кращий варіант виробництва таблеток, необхідно враховувати різні параметри речовини. По-перше, це фізико-хімічні та технологічні властивості. По-друге, стійкість компоненту до зовнішніх факторів, таких сонячне проміння, що може спричинити зменшення терміну зберігання та якість сировини в цілому. По-третє, кількість самого АФІ у складі тощо.

Виходячи з цього, основними методами отримання таблеток є пряме пресування та процес гранулювання.

Пряме пресування. Даний метод не є основним для отримання таблеток в сучасному світі фармації. Не дивлячись на це, має ряд своїх переваг. Пряме пресування значно економить час технологічного процесу, завдяки малій кількості необхідного обладнання та відсутність деяких операцій, які притаманні гранулюванню. Також можливість спресувати термолабільні речовини і несумісні, при наявності ізодіаметричної форми кристалів речовини, доброї плинності.

Форма кристалів, плинність, здатність спресовуватися, вологість мають велике значення у процесі прямого пресування. Деякі таблетки не можуть спресовувати круглу форму кристалів і потребують видовжену форму. Так от крупнодисперсійна лактоза відзначається своєю плинністю та малою пористістю. Вона не має великих фракцій і складається з ізодіаметричних частинок, що допомагає без вагомих зусиль висипати сировину з лійки і гарно

спресовувати. Тому така сировина може бути спресованою без попереднього гранулювання.

Однак більшість ЛР не здатна до самовільного дозування через нерівномірні частинки. І щоб це здійснити можна використовувати допоміжні речовини, які і покращать технологічні властивості сировини.

Наприклад для поліпшення сипкості порошків, часто застосовують малочний цукор, а також кальцій сульфат, який ще й забезпечить механічну міцність.

Технологія отримання таблеток методом прямого пресування, полягає в ретельному змішуванні сировини і пресуванні та таблеткових машинах. Недоліками цього методу є: зміна дозування через високий тиск та можливість розшарування. І незважаючи, що ці вади можна усунути, додавши деякі конструктивні деталі, у виробництві таблеток цей метод все одно майже не застосовується.

Гранулювання. Це процес, завдяки якому, ми можемо перетворювати порошкоподібний матеріал в ядра (зерна) необхідної величини, укрупнюючи часточки матеріалу. Грануляція впливає на поліпшення сипкості, яке можливе при злипанні в гранули, зменшуючи тертя під час руху частинок. Небезпека, яка може спіткати будь-яку таблеткову масу – розшарування. Такий показник можливий, якщо речовини у складі володіють різними показниками густини, різницею в розмірах. Це є неприпустимо, адже один компонент, може повністю витіснити інший, той що буде з найбільшою питомою густиною. У той час, як процес грануляції, може запобігати виникненню цієї небезпеки. Оскільки частинки будуть злипатися між собою, і показники розміру та густини не будуть турбувати в такій мірі. А утворений гранулят буде мати гранули однакової фракції, що покращить показники насипної маси.

На сьогодні існують такі способи грануляції, як: суха чи гранулювання розмеленням, волога грануляція та структурна грануляція.

Метод сухого гранулювання. Відбувається перемішування порошків між собою та зволоження речовин у змішувачі. Далі ця маса висушується

грудочками і потім за допомогою млинів, перемелюють на крупнофракційний порошок. Грануляцію розмелюванням можна застосовувати, якщо зволожена маса буде реагувати з матеріалом під час протирання. Це може відбутися за рахунок хімічної реакції, або при контакті з водою, фізичним показником. Тоді таку масу піддають брекетуванню. Для цього, як обладнання, використовують брекетовані преси з великими матрицями і здавлюються під високим тиском. Після чого брикети знову подрібнюють на вальцях, просіюють через необхідний розмір сит та пресують на таблеткових машинах. Зараз для покращення злипання частинок між собою, у склад вводять сухі клейкі речовини, як ось МКЦ, яка під тиском здатна скріпити як гідрофобні, так і гідрофільні речовини.

Метод вологого гранулювання. Цьому методу підлягають порошки, яким властива погана сипкість і погана скріпленість між собою. І в обох випадках необхідно додавати клейкий розчин, щоб поліпшити ці показники.

Стадіями вологої грануляції є:

- Змішування порошоків.
- Зволоження маси приготованим заздалегідь розчином, перемішування.
- Гранулювання зволоженої маси
- Висушування вологих гранул
- Обробка сухих гранул.

Структурна грануляція. Це метод, який допомагає зв'язувати частинки порошку, утворюючи гранули круглої форми з приблизно однаково рівними розмірами, що в подальшому сприятиме поліпшенню якості ТЛФ і підвищить точність дозування. Даний тип грануляції може проводитися у три різні способи, такі як: у псевдозріджений шарі, дражувальному котлі чи розпилювання.

Таким чином, обираючи метод для отримання таблеток треба враховувати всі параметри та характеристики речовин, починаючи від фізичних, за-

кінчуючи біофармацевтичними характеристиками. Пряме пресування буде раціональним варіантом, якщо АФІ буде мати високу плинність, піддаватися пресуванню та мати стабільні фізико-хімічні властивості. У той час, як для гранулювання, не буде проблемою показник сипкості. Бо, завдяки зволоженню, маса буде однорідною, стабільною, що вплине на зниження ризику розшарування у процесі таблетування. Завдяки цьому методу, виробництво таблеток можна покращити та оптимізувати. Задаючи параметри розміру, ми спроможні отримати готовий продукт з очікуваними характеристиками, як от міцність та час розпадання таблетки.

Тому, саме вибір правильного методу буде визначальним етапом у виробництві таблеток.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Було розглянуто загальні теоретичні характеристики антидепресантів та аспекти створення ТЛФ для лікування депресивних розладів. Було охарактеризовано основні фармакологічні властивості антидепресантів, їх напрямки та механізм дії, фармакокінетику та якими побічними ефектами, прийом цих препаратів може супроводжуватися.

2. Обґрунтовано значимість таблеток на фармацевтичному ринку для тривалого лікування розладів, депресивних станів. Основними перевагами було виділено: точність дозування, зручність застосування, стабільність, можливість створювати таблетки з модифікованим вивільненням. І звісно економічно доцільно. Було розглянуто асортимент таблеток на ринку, доцільність створення інших форм антидепресантів.

3. Окремо було зазначено про роль допоміжних речовин у виготовленні таблеток, які і задають основні технологічні, механічні та інші параметри. А також методи отримання твердих лікарських форм. Це показало, що розробка якісного складу та вибір необхідної технології виробництва, здатні призвести до необхідної стабільності, якості продукту та бажаного терапевтичного ефекту.

Таким чином, теорія підкреслює доцільність удосконалення підходів для створення антидепресантів у формі таблеток і допоможе краще зрозуміти другий та третій розділи.

РОЗДІЛ 2

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ВО- ЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ У ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ.

2.1 Об'єкти дослідження.

Так як, даний препарат вважається інноваційною розробкою, було прийнято рішення не вказувати назву діючої речовини, але характеристики, як об'єкт дослідження, залишити для кращого розуміння властивостей.

2.1.1. Характеристика АФІ.

Молекулярна маса: 342,7.

Субстанція АФІ є білим, або майже білим аморфним порошком. Згідно з Британсько-європейською фармакопеею, дана речовина слабо розчинна у воді, мало розчинна, або майже не розчинна в безводному етанолі, мало розчинна в ацетоні та 2-пропанолі. Дослідження розчинності показали, що для цієї сполуки рН може бути в межах від 1 до 7. АФІ розчиняється у воді від 3,2 до 3,6 мг/мл при 37С.

Розчинність АФІ в діапазоні рН 1-7

Розчини	Розчинність при 37 °С, мг/мл	Розчинність при 37 °С, мг/-250 мл	Розчинність при 37 °С, мг/-900 мл	Розчинні дози (507,5 мг) у 900 мл	Розчинні дози (100 мг) у 900 мл
Вода	3.2 та 3.6				
0,1 М НСІ (рН 1,2)	0.8	0.20	0.72	14	7
Ацетатний буферний розчин (рН 4,5)	4.4	1.10	3.96	79	39
Фосфатний буферний розчин (рН 6,8)	0.5	1.25	0.45	9	4

Дана сполука належить до препаратів II класу (препарати з низькою розчинністю та високою проникністю) згідно з Біофармацевтичною класифікаційною системою (BCS).

Дане АФІ є антидепресантом класу селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС). Ефективність цієї сполуки подібна до ефективності інших антидепресантів, а відмінності здебільшого обмежуються лише побічними ефектами. АФІ ефективний при панічних розладах, соціальному тривожному розладі, генералізованому тривожному розладі та ОКР.

Після перорального застосування АФІ досить повільно всмоктується, маючи біодоступність близько 44% та для досягнення пікової концентрації у плазмі, необхідно близько 4,5-8,4 години. Зв'язування з білками становить близько 98%.

Дана сполука також демонструє поліморфізм. Наразі відомі форми I, II, V та T1. На цих даних було проведено рентгенівський дифракційний аналіз для підтвердження поліморфної узгодженості RMP та лікарської речовини.

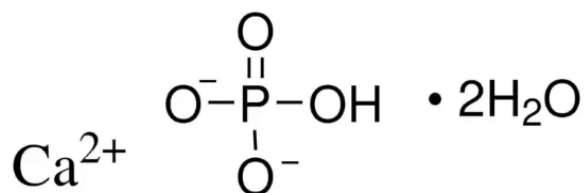
Оскільки АФІ належить до II класу BCS, розмір його часточок, може впливати на вивільнення лікарської речовини та на однорідність вмісту, що є критичним показником якості. Також протягом періоду розробки, необхідно враховувати численні поліморфні форми сполуки та проводити рентгенівський контроль, щоб переконатися, що узгоджений продукт буде мати необхідну форму АФІ.

2.1.2. Характеристика допоміжних речовин.

Кальцій гідрофосфат дигидрат.

Calcii hydrogenophosphas dihydricus.

Інші назви: гідрогенортофосфат кальцію дигідрат, моногідрофосфат кальцію дигідрат, дикальційортофосфат, Di-Cafos, DI-TAB, Emcompress, E341.вторинний фосфат кальцію.



Формула кальцію гідрофосфат дигидрат

Хімічна формула: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

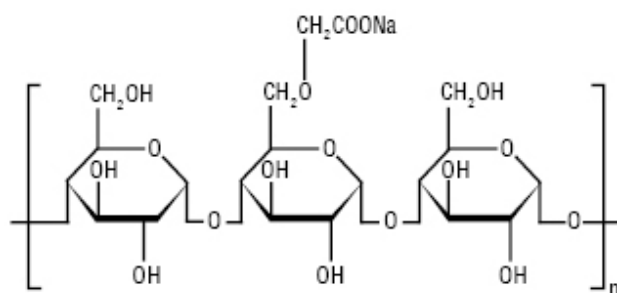
Молекулярна маса: 172,1.

Зовнішній вигляд: білий або майже білий, без запаху та смаку, кристалічний порошок. Зустрічається у вигляді моноклінних кристалів. Сполука практично нерозчинна у воді та етанолі (96%). Розчиняється у розведеній хлоридній та розведеній азотній кислотах.

Дигідрат гідрофосфату кальцію може використовуватися як допоміжна речовина, так і як джерело кальцію та фосфору в харчових добавках, особливо в секторах харчування/здорового харчування. Також він використовується у фармацевтичних продуктах завдяки своїм ущільнювальним властивостям та хорошим властивостям текучості грубого подрібненого матеріалу.

Дигідрат гідрофосфату кальцію – це широко використовуваний фармацевтичний допоміжний речовина, що діє як зв'язувальна речовина та наповнювач у твердих пероральних лікарських формах – у вигляді пресованих таблеток. Широке поширення гідрофосфату кальцію зумовлене головним чином його чудовою текучістю та ущільнювальними властивостями, а також низькою чутливістю до мастил. Збільшена кількість мастил або довший час змішування не суттєво впливають на ущільнювальні властивості порошкових сумішей, що містять допоміжні речовини на основі фосфату кальцію. Дигідрат гідрофосфату кальцію є абразивним, тому до складу було додано стеарат магнію як змащувальна речовина.

Натрію крохмаль гліколят (тип А).



Формула натрію крохмаль гліколят

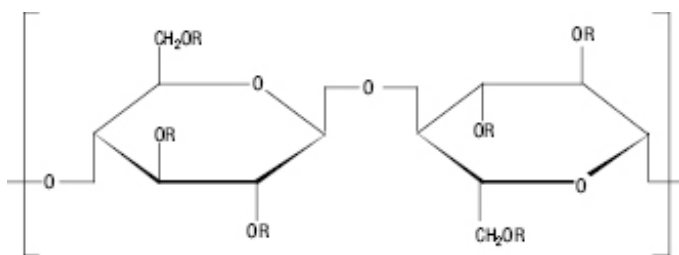
Молекулярна маса: зазвичай $5 \times 10^5 - 1 \times 10^6$

Інші назви: карбоксиметилкрохмаль, натрієва сіль; Explosol; Explotab; Primojel; Tablo; Vivastar P.

Молекулярна формула: натрієва сіль зшитого частково О-карбоксиметильованого крохмалю, що містить від 2,8 до 4,2% Na, речовину промили етанолом (80% об./об.) та висушили.

Натрію крохмаль гліколят (тип А), мало розчинний в етанолі (95%) і практично нерозчинний у метиленхлориді. При концентрації 2% w/v гліколят натрію крохмалю диспергується в холодній воді та осідає у вигляді сильно гідратованого шару. Гліколят натрію крохмалю широко використовується в пероральних фармацевтичних препаратах як дезінтегрант у капсулах та таблетках і загалом вважається нетоксичним та не подразнюючим матеріалом. Гліколят натрію крохмалю, швидко поглинає воду, що призводить до набування таблетки після її швидкого розпаду на гранули. Він використовується як дезінтегрант, суспендуючий агент та гелеутворювач. Без дезінтегранта таблетки можуть не розчинятися належним чином, і це може вплинути на кількість вивільненого активного інгредієнта, тим самим знижуючи ефективність абсорбції. Універсальність застосування є ключовою перевагою цього допоміжного речовини, оскільки він підходить для всіх пероральних лікарських форм та для всіх виробничих процесів: пряме пресування, вологе гранулювання та процеси грануляції з високим зсувом. Крім того, його ефективність не залежить від мастильних речовин, що дозволяє використовувати його в різних режимах (внутрішньо- або екстрагранулярно).

Гідроксипропілцелюлоза.



Формула гідроксипропілцелюлоза

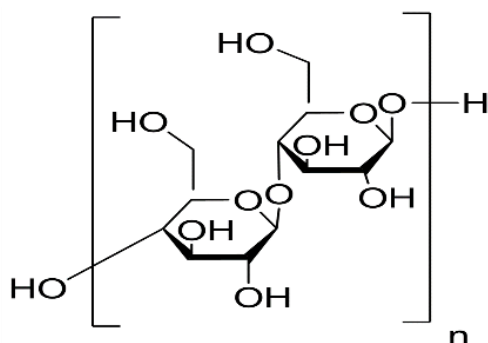
Інші назви: гелюлоза; гідроксипропіловий ефір целюлози; E463; гіпро-лоза; Klucel; Nisso HPC; оксипропілована целюлоза.

Молекулярна формула: Частково О-(2-гідроксипропільована) целюлоза, що містить від 53,4% до 80,5% гідроксиптопоксигруп та може містити відповідні антизлежувачі, такі як діоксид кремнію.

Зовнішній вигляд: порошок або гранули від білого до злегка жовтого кольору, без запаху та смаку, злегка гігроскопічний. Розчинний 1 у 10 частинах дихлорметану; 1 у 2,5 частинах етанолу (95%); 1 у 2 частинах метанолу; 1 у 5 частинах пропан-2-олу; 1 у 5 частинах пропіленгліколю; та 1 у 2 частинах холодної води. Практично нерозчинний в аліфатичних вуглеводнях; ароматичних вуглеводнях, чотирехлористому вуглеці; нафтових дистилятах, гліце-ринових оліях та в гарячій воді.

Гідроксипропілцелюлоза переважно використовується в таблетуванні як зв'язувальна речовина, плівкове покриття та матриксний утворювач пролонгованої дії. Концентрація гідроксипропілцелюлози 2-6% (мас./мас.) може бути використана як зв'язувальна речовина в процесах вологого гранулювання або сухого таблетування прямим пресуванням. Швидкість вивільнення препарату збільшується зі зменшенням в'язкості гідроксипропілцелюлози.

Целюлоза мікрокристалічна (МКЦ).



Формула целюлоза мікрокристалічна

Інші назви: Avicel PH, Ceolus KG, Celphere, Emcocel, Pharmacel, Tabulose, Vivapur, Fibrocel, MCC Sanaq.

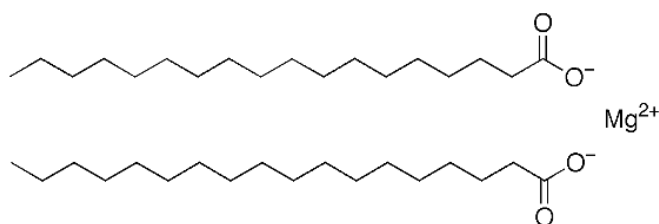
Молекулярна формула: $C_6H_{10m+205n+1}$

Молекулярна маса: близько 36000, де $n = 200$.

Зовнішній вигляд: білий або майже білий, дрібний або зернистий, злегка гігроскопічний порошок, практично нерозчинний у воді, ацетоні, безводному етанолі, толуолі, розведених кислотах та в розчині гідроксиду натрію 50 г/л.

МКЦ — це очищена, частково деполімеризована целюлоза. Вона комерційно доступна в різних розмірах частинок та ступенях вологості, що мають різні властивості та застосування. МКЦ широко використовується у фармації, як сполучна речовина/розріджувач у пероральних таблетках та капсулах. Застосовують як для вологого гранулювання, так і для прямого пресування. МКЦ має різні властивості залежно від концентрації та переважно використовується для таблетування. Його використовують у вищих концентраціях, демонструючи властивості зв'язуючої речовини, що стало причиною його застосування в цій рецептурі. Крім того, МКЦ пропонує інші переваги, включаючи фізіологічну інертність, легкість використання та безпеку постачання. Порівняно з крихкими допоміжними речовинами, МКЦ саморозпадається з низькою потребою в мастилі завдяки надзвичайно низькому коефіцієнту тертя та дуже низькому залишковому тиску на стінках матриці. Однак ці властивості не замінюють потреби в справжніх дезінтегрантах та мастилах, коли МКЦ використовується в рецептурі. Під час стиснення МКЦ пластично деформується і, таким чином, максимізує площу міжчастинкового зв'язку.

Стеарат магнію.



Формула стеарат магнію

Інші назви: октадеканоат магнію, октадеканова кислота, стеаринова кислота, магнієва сіль.

Молекулярна формула: $C_{18}H_{36}O_2$.

Молекулярна маса: 591.34.

Зовнішній вигляд: дрібний, білий, осаджений або подрібнений, нечутливий порошок з низькою насипною щільністю. Запах і смак слабкі, але характерні. Порошок маслянистий і легко прилипає до шкіри. Практично нерозчинний у воді та безводному етанолі.

Стеарат магнію найчастіше використовують як мастило у виробництві таблеток та капсул у концентрації від 0,25% до 5,0% (мас./мас.). Стеарат магнію зменшує тертя між порошковою сумішшю та металевими частинами обладнання під час процесу стиснення. Це найефективніше мастило, що використовується для покращення текучості, оскільки частинки стеарату магнію переважно взаємодіють з МКЦ та заповнюють поверхневі порожнини цих частинок. Допоміжні речовини, відібрані для розробки продукту, описані в Європейській Фармакопеї та широко використовуються для виробництва фармацевтичної продукції. Вони не потребують жодної спеціальної обробки чи запобіжних заходів. Однак надмірне мастило суміші слід враховувати під час розробки складу та виробничого процесу.

Opadry TF 272A280001 БІЛИЙ.

Це плівкове покриття на основі кополімеру, яке є швидким та гнучким, має високу продуктивність, ефективність та відповідає стандартам зовнішнього вигляду для таблеток у покритті. Інгредієнти Opadry TF 272A280001 з високим вмістом твердих речовин та низькою в'язкістю дозволяють наносити покриття в широкому діапазоні технологічних параметрів на будь-якому типі обладнання для покриття, значно скорочуючи час підготовки зразків та нанесення покриття. Opadry TF 272A280001 – це покриття, яке не містить TiO_2 у своєму складі. Протягом десятиліть TiO_2 використовувався як пігмент та заглушувач у рецептурах плівкових покриттів, забезпечуючи широку кольоро-

ву палітру та чудову консистенцію. Для деяких застосувань заміна може не забезпечити типи властивостей, необхідних для досягнення бажаних кінцевих кольорів. Також може бути складно поєднати існуючі рецептури, що використовують TiO_2 , з альтернативними матеріалами. Багато пігментів мають помірну або добру непрозорість самі по собі, і нанесення покриття на світлу основу може призвести до чудового покриття без використання будь-якого заглушувача. У багатьох випадках ці кольори будуть яскравішими та яскравішими, ніж у поєднанні з непрозорими засобами. Виключення TiO_2 надає виробникам альтернативне покриття, яке задовольняє естетичну привабливість, водночас вирішуючи поточні ринкові та споживчі потреби.

Склад фарби:

1. Макрогол кополімер полівінілового спирту
2. Карбонат кальцію
3. Гліцерил моно- та дикаприлокапрат
4. Полівініловий спирт.

Очищена вода.

Інші назви: Вода, оксид водню.

Молекулярна формула: H_2O .

Молекулярна маса: 18.02

Зовнішній вигляд: безбарвна, прозора рідина. Змішується з більшістю полярних розчинників.

Вода широко використовується як сировина, інгредієнт та розчинник у процесі обробки, формулювання виробництва фармацевтичних продуктів, активних фармацевтичних препаратів та проміжних продуктів, а також аналітичних реагентів. У цій рецептурі вода використовується як розчинник.

Сумісність. Як перший крок розробки нової рецептури, було окремо проведено детальну характеристику лікарської речовини та інших допоміжних речовин препарату. Оскільки АФІ тісно контактує з усіма допоміжними речовинами препарату, між ними можуть відбуватися фізичні та хімічні взаємодії. Крім того, допоміжні речовини також добре відомі своєю здатністю

знижувати енергію активації реакції, яка каталізує розкладання лікарських речовин. Цей процес може негативно впливати на стабільність розробленого лікарського засобу. Тому, щоб уникнути можливого ризику потенційно шкідливої взаємодії АФІ з допоміжними речовинами, необхідно провести дослідження сумісності. Сумісність лікарської речовини та допоміжних речовин оцінювали на бінарних сумішах з використанням аналітичних методів, розроблених раніше для визначення споріднених речовин. Аналітичний метод буде оптимізовано відносно кінцевої рецептури лікарського засобу.

2.2 Методи дослідження.

Даний розділ описує методи для оцінки фізико-хімічних та фармако-технологічних параметрів маси і ГТФ. Усі дослідження було проведено згідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ), використовуючи лабораторне обладнання згідно технологічних інструкцій.

Говорячи про технологічні властивості порошкової маси, вони напряду залежать від таких властивостей, як дисперсність, форма часточок порошку, вологість та здатність до ущільнення. Це можна об'єднати у фізико-хімічні параметри. Так, як порошки, а слідом й грануляти, є полідисперсними системами, необхідним етапом для оцінки здатності до таблетування, є гранулометричний склад. Стандартним методом для визначення фракційного складу, є ситовий аналіз. Цей метод полягає в тому, щоб досліджуваний порошок просівають через набір сит з діаметром отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 і 0,1мм.

Даний метод включає в себе етапи зважування і просіювання. Спочатку необхідні компоненти зі складу зважуються на аналітичних вагах. Перед цим варто перевірити точність вагів спеціальною гирькою 100,00 та внести у відповідний журнал. Якщо є певні відхилення, дозволяється підкрутити задні ніжки, щоб стабілізувати їх. Надалі є етап просіювання. Для цього використовують набір сит з відповідно вказаними отворами, через які просіюють досліджувану сировину. Отримані дані було використано для характеристики сипкості та для розуміння стабільності середньої маси таблеток.

2.2.1 Метод світлооптичної мікроскопії.

Даний аналіз дозволяє встановити характерну форму частинок. Розглядаючи види форм та розміри часток порошку, існують ізодіаметричні та анізодіаметричні.

Для ізодіаметричних характерна краща плинність, відносно велика насипна маса. Анізодіаметрична форма впливає на добре пресування, але при цьому знижує плинність, що є важливим показником при виборі схеми виробництва таблеток. Такі методи мікроскопічного дослідження допомагають ідентифікувати стан порошоків. Чи то кристалічний, чи то аморфний. Або визначити механізм зв'язку частинок між собою і структуроутворення в дисперсійних системах. Одержані результати було направлено з лабораторії до відділу розробки, для інтерпретації характеристик плинності та пресованості маси.

2.2.2 Визначення параметру плинність.

Для визначення параметру плинність, було застосовано спеціальне обладнання під виглядом звичайної лійки, обладнання для перевірки сипучості. Для цього обладнання є набір, який складається з трьох діаметрів лійок. Спочатку стандартно порошок пропускають через отвір розміру 15. Надалі, якщо матеріал пройшов занадто швидко, його пропускають через 10. У разі застрягання маси, обирають вже діаметр отвору 25. Саме цей показник дозволить охарактеризувати здатність матеріалу рівномірно заповнювати матричний канал роторно-пульсаційної машини. Такий етап необхідно провести тричі. Кожного разу доважуючи масу до 100,00 грам, під час того, як дана установка працює, вмонтований дисплей відображає результати, вказуючи час та швидкість проходження порошку через лійку. Після закінчення третього випробування, дані друкуються і вкладаються до папки про інформацію серії продукту. Варто також зазначити, при виявленні недостатньої плинності, може відбутися коливання маси таблеток чи порушення ритмічності роботи обладнання.

Визначаючи об'ємні характеристики порошоків, вимірювали насипний об'єм та щільність до/після струшування.

2.2.3 Насипний об'єм.

Це маса одиниці обсягу вільно насипаного порошку, який залежить від щільності, вологості, форми та розміру часток речовини, їх укладання. За показниками насипної щільності є змога прогнозувати обсяг матричного каналу. Визначення цього показника проводять на приладі контролю насипної щільності.

Насипну щільність можна розрахувати за формулою:

$$\rho_n = \frac{m}{V}$$

Де:

ρ_n - насипна щільність, кг/м³;

m - маса сипучого матеріалу, кг;

V – об'єм порошку в циліндрі, м³.

Залежно від насипної щільності порошки можна відрізнити:

$\rho_n > 2000$ кг/м³ (досить важкі);

$2000 > 1100$ кг/м³ (важкі);

$1100 > 600$ кг/м³ (середні);

$\rho_n < 600$ кг/м³ (легкі).

Для цього використовували установку з градуйованим циліндром, куди поміщали відважену 100,00 грам сировини і фіксували показник початкового об'єму. Далі необхідно на установці обрати кількість відтворених ударів. Стандартно починають з 10 разів (V_{10}). Далі це 490 – (V_{500}), 750 – (V_{1250}), 1250 – (V_{2500}). Після кожного такого випробування записують показник. Завершенням цього випробування можна вважати, коли між попереднім значенням і отриманим, буде різниця у дві поділки об'єму циліндру. Дані результати дають змогу розрахувати насипну щільність, щільність після усадки, індекс стислості та коефіцієнт Гауснера. У майбутньому це вплине на поведінку сировини під час дозування і пресування.

2.2.4 Визначення вологості.

Вологість порошкових матеріалів було проведено методом втрати маси при висушуванні, до показнику сталої маси. Зважену сировину висушували при контрольваних показниках температури, які необхідно також вносити у журнал. Отримуючи постійну масу, необхідно було розрахувати відсоток втрати. Такий показник вважається критично важливим, так як волога на пряму буде впливати на пресованість маси, міцність та стабільність таблеток. Якщо буде присутній оптимальний вміст вологи, то це призведе до прилипання маси до прес-інструменту. У той час, як при недостатку вологи в масі, призведе до розшарування під час пресування, через пересушування.

Після того, як було отримано гранулят, проводили таблетування на зменшеному вигляді таблетпресу на 4 матриці. Дана конструкція має такі ж самі характеристики, як і звичайна таблеткова машина, але зі зменшеною продуктивністю. Під час процесу таблетування необхідно контролювати середню масу 10 таблеток. Різниця не повинна перевищувати показник 5%, про що свідчать встановлені фармакопейні межі.

Показники від яких залежить середня маса:

- Сипкість сировини.
- Фракційний склад.
- Кут скочування та форма бункера для сировини.
- Швидкість пресування.

Для цього на відкаліброваних вагах, на які встановлюється невелика ємність, вкладають 10 таблеток. Якщо під час таблетування було помічено певні відхилення, одразу міняють показники тиску та сили підпресованості. Так як, даний процес ще відбувається на стадії розробки, крім середньої маси, необхідно проводити контроль на розламування таблетки. Оскільки маючи два дозування на 100 мг та 50 мг, необхідно перевіряти, щоб перше дозування було міцніше, аніж дозування 50 мг. Бо тільки останнє дозування має поділку для розламування по 25 мг. Отримані таблетки також візуально пере-

глядають на однорідність та відсутність видимих сколів, чіткість помітки дозування.

2.2.5 Визначення стійкості таблеток до роздавлювання.

Після візуальної перевірки, таблетки необхідно перевірити на механічну міцність. Це також вважається одним з важливіших параметрів. Якщо таблетки отримують методом вологої грануляції, то міцність буде залежати і від кількості, природу зв'язувальних речовин, від тиску пресування та від показника вологості маси. Кажучи про кількість таких речовин, і дозволена вологість, це повинно вказуватися у промисловому регламенті. Тиск, як параметр, відповідно підбирається для кожного препарату окремо. Найчастіше вплив тиску, може відобразитися на такому явищі, як розшарування. Це призводить до різкого зменшенню пор, знижуючи проникність рідини всередину таблетки, підвищуючи час розпадання.

Для перевірки на показник міцності, таблетку піддають роздавлюванню спеціальним приладом. При створенні поступового навантаження, таблетка починає руйнуватися. Проводили як роздавлювання горизонтально, так і вертикально. Результати було отримано зі зразку 10 таблеток.

2.2.6 Стиранність.

Також додатковим випробуванням було визначення стираності. Для цього існує спеціальний барабан, який обертаючись за вставленою кількістю обертів, проводить стираність. Після такого процесу, коли вже утворився пил, таблетки очищали та повторювали зважування, вираховуючи відсоток втрати мас. Результати, які отримуються під час цього процесу, впливають на здатність таблеток витримати будь-які механічні навантаження при транспортуванні та під час фасування.

Формула для перевірки на міцність таблеток та стирання у відсотках:

$$\Pi = 100 - \frac{P_{\text{нач.}} - P_{\text{кон.}}}{P_{\text{нач.}}} \times 100$$

$P_{\text{нач.}}$, $P_{\text{кон.}}$ - маса таблеток до і після процесу стирання.

Показник на стирання повинендорівнювати не менше ніж 99%. Для таблеток, які покриті оболонкою, міцність на стирання не визначається.

Розпадання також є критично важливим показником. Його визначають у термостатованому середовищі, використовуючи стандартний кошиковий апарат. Час повного розпадання нормується фармакопейними вимогами. Якщо таблетки пройшли це випробування, то після закінчення у кошику не повинно залишатися твердого ядра.

Чинники, які можуть впливати на розчинність:

- Кількість та природа зв'язувальних речовин.
- Кількість та природа розпушувальних речовин для розпадання.
- Параметр тиску при пресуванні.
- Здатність речовини до змочуваності, набухання, розчинності.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Було описано коротку характеристику діючих та допоміжних речовин.

2. Пропрацьовано такі методики досліджень, як: фізико-хімічних, та фармакотехнологічних. Саме ці методики дозволяють об'єктивно оцінити властивості таблеткових мас та ГЛФ.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ТЕХНОЛОГІЇ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ.

3.1 Дослідження вихідного складу таблеток.

На експериментальному етапі вибору складу таблеток для вологої грануляції, було обрано складові серії 14. Під час оцінки ризиків, які пов'язані з включенням різних типів допоміжних речовин, було зазначено, що різні допоміжні речовини суттєво впливають на параметри крихкості та стійкості до подрібнення, в той час, як концентровані хімічні речовини відносно не зазнали змін. Після оцінки всіх ризиків, було обрано склад, який за характеристиками має найнижчі. Отримані результати показують, що виведена рецептура може підтримувати цілісність дози, однорідність одиниці дозування та всіх параметрів розчинності. Дану рецептуру було обрано, як остаточну. На основі отриманих результатів була розроблена технологія для таблетки 100 мг, яка вважається оптимальною та продукт буде відповідати всім вимогам якості.

Таблиця 3.1

Склад таблеткованої суміші, отриманий методом вологої грануляції для дозування 100 мг

Перелік речовин	Серія 14, (%)
АФІ	37,45
Целюлоза мікрокристалічна, тип 101	23,30
Дигідрат гідрофосфату кальцію	18,00
Гідроксипропілцелюлоза (низької в'язкості)	3,00
Гліколят натрію крохмалю (виробник А)	0,50

<i>Зволожена суміш</i>	
Целюлоза мікрокристалічна, тип 102	15,65
Гліколят натрію крохмалю (виробник А)	1,00
Стеарат магнію	1,25

Подальші кроки були саме спрямовані на здатність відтворювати таблетки з обраним складом, а також на оптимізацію параметрів вологої грануляції. Як результат, було визначено, як впливає кількість зволожувача, скільки повинно тривати процес гранулювання, яка швидкість перемішування сировини та за яких умов буде відбуватися процес сушіння.

Отримані результати ще раз дали змогу підтвердити стабільність обраної рецептури для спроб переходу на масштабування процесу у таблетковому цеху.

3.1.2 Обґрунтування вибору допоміжних речовин.

Целюлоза мікрокристалічна, тип 101.

Даний тип МКЦ має вигляд дрібного білого порошку або ж гранул, які складаються з дрібних та однорідних висококристалічних частинок. М 101 має понижену здатність розчинятися у воді, у різних органічних розчинниках, кислот та лугів. Також вона має низьку гігроскопічність, що впливає на здатність поглинати мінімальну кількість вологи. Це досить універсальна та нетоксична сполука, яка може застосовуватися у різних сферах. У фармацевтичній галузі її використовують як: зв'язувальна речовина, дезінтегрант, розпушувач та розріджувач. Дана целюлоза здатна покращити біодоступність препаратом, які погано розчиняються у воді.

Целюлоза мікрокристалічна, тип 102.

МКЦ типу 102 є частково деполімеризована целюлоза, яка у порівнянні з типом 101 має більш крупний розмір часточок та підвищену сипучість. Завдяки свої структурі, дана целюлоза володіє чудовою плинністю, що запобі-

гатиме зависанню маси у бункері апарату, забезпечуючи рівномірну вагу ГЛФ. Також перевагою марки 102 є нейтральність та сумісність з великою кількістю АФІ.

Так, як різні марки МКЦ можна розрізнити за відповідним розміром частинок, цей параметр було обрано критичним, і його необхідно контролювати протягом усього виробничого процесу. Для пробних партій використовували два типи мікрокристалічної целюлози.

Таблиця 3.2

Розподіл розмірів частинок та сипучість різних видів целюлози, мікрокристалічної

Види МКЦ	Результати, мкм			Сопло, мм	Сипучість, с/100 г
	d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)		
101	22	61	126	25	7.7
102	35	114	232	25	7.1

Оскільки МКЦ присутній як у внутрішньогранулярній, так і в позагранулярній фазах, для більшості партій, оцінка потрібна для обох фаз. Партія № 1 з МКЦ 102 у міжгранулярній фазі показала у три рази довший час текучості, ніж партія №2 з МКЦ 101. Тому перевагу було надано включенню МКЦ 101 у внутрішньогранулярну фазу. Для оцінки впливу типу МКЦ на позагранулярну фазу, партія №1 була виготовлена з МКЦ 101 і показала в три рази довший час текучості, ніж партія №2 з МКЦ 101. Тому перевагу було надано включенню МКЦ 102 у позагранулярну фазу.

Дигідрат гідрофосфату кальцію.

Кальцію гідрофосфату дигідрат являє собою білий порошок, який малорозчинний у воді та оцтовій кислоті. Застосовується, як наповнювач в таблетках.

Для дослідних партій було використано два типи гідрофосфату кальцію (emcompress та emcompress premium), як зазначено нижче. Характеристики пов'язані з функціональністю гідрофосфату кальцію наведено в таблиці.

Таблиця 3.3

Розподіл розмірів частинок, насипна щільність та сипучість різних типів гідрофосфату кальцію

Тип гідрофосфату кальцію	Результати			Сипучість с/100 г	Сопло, мм	Насипна щільність	
	d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)			Розлив, г/мл	Виведений, г/мл
клас постійного струму	24.4	157.7	288.3	9.5	10	0.694	0.879
грубий порошок	25.7	52.1	85.6	14.6	10	0.962	1.205
дрібний порошок	1.92	23.9	51.4	-	25	0.741	1.370

Партія № 1 містила гідрофосфат кальцію менше, ніж партія №2, лише з , тоді як інші СQA були порівнянного масштабу. Крім того, партія, що містила цю речовину, призвела до виробництва значно слабших таблеток.

Натрію крохмальгліколят.

Натрію крохмаль гліколят (тип А) є легко сипучим білим порошком, який не має смаку і запаху. Також швидко набухає у воді і дуже гігроскопічний. Тому отримані таблетки збільшуються у розмірі, набухають і розриваються на невеликі шматочки, що прискорює розпадання таблеткових форм і гранул. Ця сировина не є токсична та безпечна у застосуванні.

У лікарських засобах дана сировина використовується для покращення засвоєння та резистентності до кислотності у шлунку. Також використовуючи натрій крохмаль гліколят у знеболюючих засобах, він буде збільшувати ефективність та швидкість дії.

У нашому випадку було порівняно два типи гліколяту натрію крохмалю (стандартний та отриманий виробником В). Вони були порівняні та зведені в таблиці нижче.

Таблиця 3.4

Функціональні характеристики гліколяту натрію крохмалю

Тип	Виробник	Результати			Об'єм відстоювання, мл	Ступінь заміщення
		d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)		
Гліколят натрію крохмалю, тип А	А	22.7	41.2	69.2	20	0.0612
Гліколят натрію крохмалю, тип А	Б	25.1	43.2	71.6	16	0.0589

Партія №1 була виготовлена з використанням гліколяту натрію крохмалю (виробник В), що призвело до вищих значень крихкості. Інші показники крихкості були порівнянного масштабу. Тому перевагу було надано включенню гліколяту (виробник А).

Стеарат магнію. Дана допоміжна сполука широко застосовується у складі твердих лікарських форм, як ковзна речовина. За рахунок своєї гідрофобності, вона уповільнює швидкість розчинення ТЛФ, що дозволяє використовувати магній стеарат у малих кількостях та концентраціях.

Для дослідження було використано два типи магнію стеарату (Ligamed MF-2-V та Ligamed MF-3-V), що були порівняні та зведені в таблиці.

Таблиця 3.5

Розподіл розмірів частинок та питома площа поверхні стеарату магнію різних типів

Тип стеарату магнію	Результати			Питома площа поверхні, м ² /г
	d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)	
Ligamed MF-2-V	2.8	7.8	18.4	7.6
Ligamed MF-3-V	2.7	5.6	11.7	9.8

У порівняннях двох типів сировини помітно, що Ligamed MF-2-V та Ligamed MF-3-V видають між собою схожі показники. Але не дивлячись на це, було обрано саме Ligamed MF-2-V, з комерційної точки зору.

3.2 Теоретичні основи методу вологої грануляції. Основні стадії процесу.

Як вже згадувалося раніше, метод вологої грануляції наразі є одним з найбільш використовуваних способів для підготовки суміші з порошків до процесу таблетування. В основі методи лежить модифікація механічних та структурних властивостей порошкової маси. Що в подальшому впливатиме на сипкість, підвищуючи її. Також розподіл АФІ рівномірно по всій масі та покращення пресувальних характеристик в цілому. Цьому методу піддаються порошкові маси, які мають недостатнє скріплення між собою частинок. Для чого і буде подаватися клейка речовина.

З позиції технології, даний тип грануляції дозволяє корегувати багато параметрів, як:

- Пористість.
- Насипна щільність.
- Пластичність маси.
- Залишкова вологість.

І в свою чергу ці характеристики вже вплинуть стиранисть, час розпадання та міцність під час роздавлювання.

Стадія вологої грануляції базується на таких операціях:

- Змішування між собою допоміжних речовин та АФІ.
- Зволоження цієї суміші приготованим заздалегідь розчином зі зв'язувальними речовинами. Показником готовості буде грудка, яка не прилипатиме до пальців рук.

- Протирання зволоженої маси через перфоровані сита (пластини).

У результаті будуть вологі гранули, які підлягатимуть сушці.

- Отримання сухим гранул після сушки вологих гранул. Використовуючи такі ж самі перфоровані пластинки, але іншого діаметру отворів. Це дозволяє отримувати однорідні гранули через руйнування грудок.
- Опудрювання отриманих сухих гранул.

Змішування порошків. Для цього етапу можуть застосовуватися різні типи змішувачів. Наприклад, шнекові, з обертовими лопатями. У нашому випадку було використано змішувач барабанного типу.

Головним правилом у цьому процесі, є те, що до більшої кількості, треба додавати меншу. У розробці даного препарату, АФІ додавалось одним з останнім, так як, самої сировини у складі повинно бути приблизно 30% від усієї маси компонентів. Також перед змішуванням було проведено просіювання кожного компоненту через сито. Для змішування порошків відводиться 7 – 10 хвилин. Після чого, отриману масу переносять у змішувач-гранулятор, куди подається маленькими порціями зволожувач. Для запобігання залипань та грудкувань, установка оснащена як лопатями, так і чопером. При даному методі змішування не спостерігається розшарування маси, а лише покращення пластичності суміші. Кількість зволожувача, який необхідно подавати, визначається експериментально та в залежності від кількості серій, які надійдуть на випробування. Вся інформація повинна бути внесена до регламенту. Варто знати, що вносячи замало зволожувача, маса буде розсипатися, а якщо забагато, то при наймірній липкості, маса буде залипати і погано гранулюватися. Оптимально, якщо маса при стисканні буде розвалюватися на грудочки і не прилипати до рук.

Гранулювання вологої маси. Для цього етапу використовують різні типи грануляторів, які бувають горизонтального та вертикального типу. Принцип роботи не складний, матеріал надходячи, перетирається лопатями через перфоровану сітку. Щоб машина не забивалася вологою масою, установка повинна працювати на оптимальному режимі. Це дозволить масі вільно проходити через отвори сітки та зайвий раз не прочищати конструкцію від залипань. Тут вибір сит буде відігравати велике значення. Розмір отворів сита

може варіюватися від 3 до 5 мм. В залежності від фізико-хімічних властивостей маси.

Сушіння вологих гранул. Для даного процесу можуть використовувати конструкції з різними характеристиками, але на сьогодні більшість використовують саме сушарки псевдозрідженого шару.

Принцип роботи таких сушарок відбувається таким чином:

Повітря, яке втягується через вентилятор, потрапляє у верхню частину обладнання, де через повітряний фільтр, спрямовується одразу у калорифер для нагрівання до певної температури. Повітря, яке нагрілося, буде рухатися знизу вгору, проходячи через перфороване дно робочої ємності і шар продукту. Це створює ефект псевдозрідженого шару, так як повітря піднімає частинки матеріалу вгору і вони перебувають у зваженому стані. Саме це і створює рівномірне нагрівання та ефективне висушування. Після чого відпрацьоване повітря надходить далі у рукавний фільтр, затримуючі дрібні частинки матеріалу і очищеним потрапляє в атмосферу.

Основною перевагою таким сушарок є висока продуктивність. Адже висушування матеріалу може відбуватися від 20 до 50 хвилин і споживати не так багато електроенергії.

Хоч волога грануляція є кращим методом з усіх зазначених у розділі 1, все одно вона має ряд своїх недоліків. По-перше, відбувається довготривала дія на допоміжні речовини та діючу речовину, що може погіршити швидкість та здатність розпадатися своєчасно. По-друге, це досить тривалий і трудомісткий процес, який потребує постійного нагляду, сил. Особливо маючи розробку способом вологої грануляції, за день приходиться обробляти до 6 серій за раз, однієї стадії процесу. По-третє, кількість спеціального обладнання та енергоємність процесу. Що є не менш важливим показником.

3.3 Перевага вологої грануляції серед інших методів для виготовлення препарату «Х».

На початку виробничого процесу було відібрано чотири партії, які були виготовлені методом прямого пресування. Під час випробувань на розчинен-

ня таблеток було зазначено, що всі партії, виготовлені методом прямого пресування, демонстрували дуже швидке вивільнення лікарської речовини. Було зафіксовано вивільнення 88 відсотків, на 5 хвилині, чого не спостерігалося для партії референтного препарату у цей момент часу: середнє значення для неї становило лише 48,2. Крім того, ця партія референтного препарату показала поступове вивільнення лікарської речовини, демонструючи плавну форму кривої розчинення. Таке спонтанне розчинення партій прямого пресування, може бути пов'язане з нижчою об'ємною щільністю ядер таблеток, що призвело до їх швидкого розпаду у водному середовищі. Це призвело до дуже швидкого та неконтрольованого вивільнення лікарської речовини, що погано відповідало кривій референтного препарату. Щоб отримати кращий контроль над розчиненням таблеток, було вирішено варіювати концентрації сполучної речовини та дезінтегранта, щоб уповільнити вивільнення лікарської речовини. Для цього концентрацію натрію крохмаль гліколят (6,47% → 2,47%) було зменшено, а потім збільшено концентрацію магнію стеарат (1,25% → 2,50%). Це мало знизити значення розчинення на ранніх стадіях; однак профілі розчинення відповідних двох партій були дуже схожими на партії прямого пресування, що містили початкові концентрації дезінтегранта та мастила. Тому було зроблено спробу використати вологе гранулювання, як альтернативний метод виробництва та порівняти фізико-хімічні властивості партій прямого пресування та вологої грануляції. Було очевидно, що чотири партії за вологою грануляцією, мали більш когерентні ядра таблеток зі значно меншим часом текучості та загалом вищою насипною щільністю (середнє значення = 0,614, стандартне значення = 0,020), ніж у прямому пресуванні (середнє значення = 0,503, стандартне значення = 0,004). Загалом, показники якості партій вологого гранулювання та прямого пресування, були в межах прийнятних значень, тому вибір виробничого процесу головним чином базувався на здатності кожного методу краще відповідати кривій розчинення референтного препарату препарату оригіатора, в обох середовищах розчинення (pH = 1,2 та pH = 4,5).

У даному випадку, волога грануляція має кілька переваг над прямим пресуванням, як ось налаштування параметрів процесу, які контролюють розчинення таблеток. По-перше, під час етапу гранулювання можливо змінювати кількість доданої води, що буде регулювати вивільнення лікарської речовини з внутрішньогранулярної фази таблеток. Як раніше повідомлялося, що одним із ключових факторів, що впливають на ефективність розчинення таблеток, є щільність гранул при заданій силі стискання. Гранули вищої щільності призводять до повільнішого вивільнення лікарської речовини з таблеток. Також, збільшуючи час змішування та регулюючи швидкість додавання сполучної речовини, можна отримати більші, міцніші та щільніші гранули.

Також з огляду на доступні джерела, було знайдено декілька зареєстрованих лікарських засобів, як оригінатора, так і дженериків. І проаналізувавши, було виявлено, що більшість з них використовують саме метод вологої грануляції для дозування 50 та 100 мг.

Опис процесу для виробництва таблеток згідно з Public Assessment Report (Публічний звіт з оцінки лікарського засобу)

Волога грануляція являється процесом виробництва: Сировину X та гідроксипропілцелюлоза змішуються, подрібнюються та просіюються. Далі додається вода і суміш перемішується до отримання щільної маси. Інші інгредієнти таблетки змішуються, після чого обидві суміші об'єднуються та перемішуються у змішувачі. Кінцева суміш пресується у таблеткову форму і покриваються оболонкою.

Дані з валідації процесу для продукту були представлені для чотирьох пілотних серій. Препарат виробляється з використанням стандартних виробничих технологій.

Висновок. В якості остаточного виробничого процесу було обрано вологе гранулювання. Цей метод продемонстрував чудовий контроль та універсальність щодо розчинення таблеток, тоді як пряме пресування не мало такої можливості, що було особливо очевидно при порівнянні факторів f_2 .

Внутрішньо/позагранулярні співвідношення сполучної речовини та дезінтегранта суттєво впливали на криву розчинення таблеток. Високі концентрації МКЦ та низькі концентрації натрію крохмаль гліколят у позагранулярній фазі призвели до нижчого рівня розчинення на 15-й хвилині та до вищих коефіцієнтів f_2 в обох середовищах розчинення.

Різні типи допоміжних речовин впливали переважно на крихкість таблеток та стійкість до подрібнення, тоді як час розпаду та значення розчинення практично не змінювалися.

Детальне пояснення вибору виробничого процесу, оптимізації рецептури та обґрунтування вибору конкретних типів допоміжних речовин наведено в таблиці 3.6 нижче.

Таблиця 3.6

Технологія	ПП, %	ПП	ВГ, %	ВГ
Діючі речовини				
АФІ	37,45	37,45	37,45	37,45
МКЦ, тип 101	-	-	29,95	27,95
МКЦ, комбінація Prosolv	32,71	34,47	-	-
СаНРО ₄ · 2Н ₂ О преміум	-	-		
СаНРО ₄ · 2Н ₂ О DC			16,00	16,00
ГПК	3,00	3,00	5,00	3,00
ГПК (вища в'язкість)	-	-	-	-
Натрію крохмальгліколят	-	-	6,00	6,00
Зволожена суміш				
МКЦ, тип 102	-	-	11,67	14,67
Натрію крохмальгліколят	5,47	6,47	6,50	3,50
Магнію стеарат	2,50	1,25	1,25	1,25
Результати аналізу зволоженої суміші				
Плинність, г/10 г	8,0	5,9	11,5	6,7
Діаметр сопла, мм	15	25	15	10
Насипна густина (без ущільнення), г/мл	0,510	0,617	0,588	0,588

Насипна густина (після ущільнення), г/мл	0,676	0,667	0,758	0,746
Результати аналізу таблеткового ядра:				
Сила пресування, кН	16,5	11,2	13,6	10,7
Стійкість до роздавлення, Н	75	109	91	102
Стираність, %	0,14	0,19	0,11	0,13
Час розпадання, хв	1	1	1	1
Розчинення, % (15 хв, рН 4,5)	98,57	98,30	99,70	97,8
Фактор подібності f_2 , рН 4,5	36,72	35,20	37,56	34,99
Фактор подібності f_2 , рН 1,2	-	-	20,55	20,90

3.4 Аналіз показників якості отриманих таблеток. Таблиці результатів.

Під час розробки таблеток препарату «Х», вкритих плівковою оболонкою, 50 мг та 100 мг, було визначено кращу партійну форму на основі лабораторних розмірів. Остаточна форма для дози 100 мг показала прийнятні результати фібриляції порівняно з оригінальним продуктом 100 мг, вкритими плівковою оболонкою таблетками.

Дані щодо розчинення для таблеток препарату «Х» 100 мг, вкритих плівковою оболонкою. Дослідження розчинення in vitro були проведені на наступних повнорозмірних партіях, що пройшли валідацію виробничого процесу:

- Препарат «Х» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, ядра партії №1;
- Препарат «Х» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, ядра партії №2;
- Препарат «Х» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, ядра партії №3;

Оригінальний продукт:

Препарат «А» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, партія №1439.

Умови розчинення:

- середовище: ацетатний буферний розчин (рН 4,5) (QC), 0,1М HCl (рН 1,2) та фосфатний буферний розчин (рН 6,8);
- корзинковий апарат;
- 100 об / хв;

Таблиця 3.7

Препарат «А» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, партія №1439							
Номер семпли	Час, хв						
	0	5	10	15	20	30	45
1	0.0	48.6	75.3	86.8	91.3	94.5	97.5
2	0.0	52.9	73.6	83.6	87.0	92.5	95.0
3	0.0	54.6	81.7	88.1	91.3	95.4	97.2
4	0.0	48.1	76.6	86.4	89.7	91.7	94.8
AV%	0	48	74	85	89	93	95

часові точки: 5, 10, 15, 20, 30 та 45 хв.

Ацетатний буферний розчин (рН 4,5)

Таблиця 3.8

Препарат «Х» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, партія №1							
Номер семпли	Час, хв						
	0	5	10	15	20	30	45
1	0.0	90.7	97.1	97.0	97.3	97.4	98.4
2	0.0	92.3	96.9	97.5	97.9	97.7	97.8
3	0.0	90.4	96.2	96.8	97.0	97.0	97.4
4	0.0	89	95.5	95.6	95.9	96.0	96.2

AV%	0	91	97	97	97	97	98
-----	---	----	----	----	----	----	----

Зведення таблиць 3.7 і 3.8 у графік профілі розчинення.

На даному рисунку 3.1 наведено профілі розчинення двох препаратів вкритих плівковою оболонкою, для наглядного порівняння табличних показників розчинення.

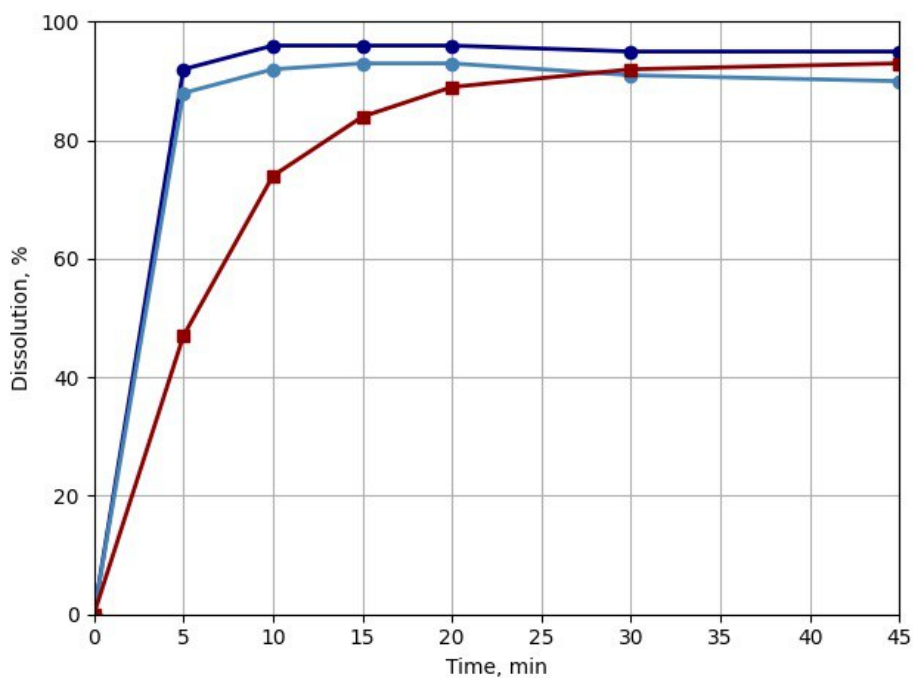


Рисунок 3.1

Червоний колір - Препарат «А» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, партія №1439

Синій колір - Препарат «Х» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, партія №1, №2.

Профілі розчинення при 0,1 М НСІ (рН 6,8)

- 1) Фосфатний буферний розчин (рН 6,8)

Таблиця 3.9

Препарат «А» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, партія №1439							
Номер семпли	Час, хв						
	0	5	10	15	20	30	45
1	0.0	12.2	25.0	33.5	40.6	54.5	67.3
2	0.0	12.1	23.8	32.3	37.7	62.5	66.4
3	0.0	11.2	22.4	46.3	40.8	49.4	65.1
4	0.0	17.6	36.0	44.0	47.7	61.7	79.1
AV%	0	14	27	38	46	58	71

Таблиця 3.10

Препарат «Х» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, партія №1							
Номер семпли	Час, хв						
	0	5	10	15	20	30	45
1	0.0	34.4	55.6	65.4	72.0	79.2	84.4
2	0.0	37.7	59.0	67.5	72.2	78.1	84.0
3	0.0	36.7	58.7	66.1	71.1	77.9	77.4
4	0.0	41.4	54.6	59.7	64.2	73.6	81.0
AV%	0	39	58	65	70	76	82

Зведення таблиць 3.9 і 3.10 у графік профілі розчинення.

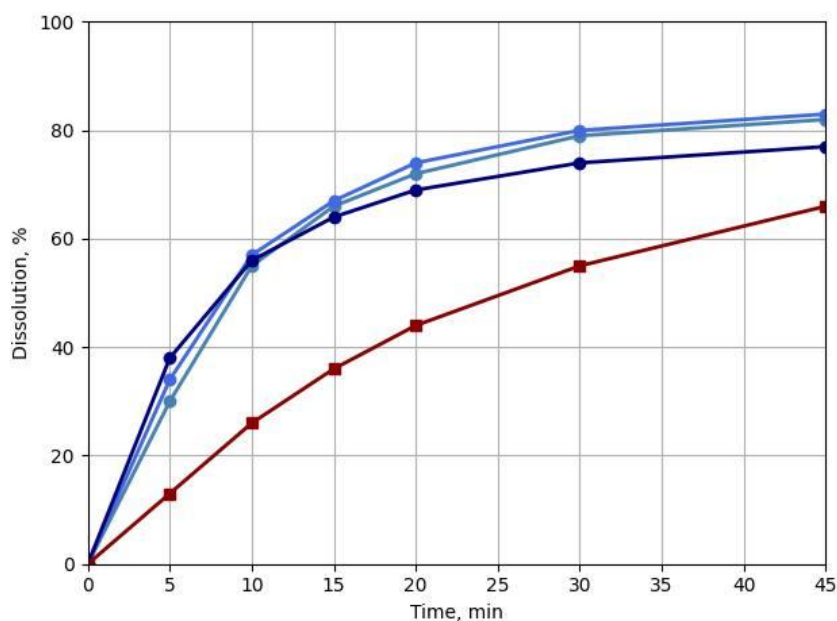


Рисунок 3.2

Червоний колір - Препарат «А» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, партія №1439

Синій колір - Препарат «Х» 100 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою, партія №1, №2.

Даний аналіз профілів розчинення показує нам, що таблетки препарату «Х» 100 мг, вкриті плівковою оболонкою, мають досить швидке та повне вивільнення АФІ по двох наведених середовищах. Також у ацетатному буферному розчині, вже на 5 хвилині у ацетатному буферному розчині, цей самий препарат також більш швидке вивільнення, в порівнянні з таблетками препарату «А». відсоток розчинності у препарату «Х» становить 91% і протягом 10-15 звинин досягає майже 97%, у той час, як препарат«А» тільки 48%.

У фосфатному буферному розчині (рН 6,8), через 45 хвилин ступінь розчинення для препарату «Х» становить приблизно 82%, а оригінального препарату майже 71%.

Дані показники дають розуміння, що обрана технологія виробництва може в подальшому забезпечити якісним продуктом завдяки ефективному вивільненню АФІ. Це також дає змогу оцінити стабільність майбутнього препарату та його біофармацевтичну еквівалентність.

3.5 Вплив технологічних параметрів на якість грануляту.

Якість грануляту у більшій мірі залежить від встановлених технологічних параметрів для вологого гранулювання. Тому було досліджено, як параметри сушіння вплинуть на вміст води та якість гранул, і то як зміняться параметри міцності, щільності, пористості, швидкість та час розпадання.

Під час роботи було запропоновано всі можливі механізми впливу технологічних параметрів на гранули, і було встановлено, що вода буде суттєво впливати на щільність гранул, а після й на швидкість розчинення ГЛФ. Також час перемішування вплине на міцність до роздавлювання, а час сушіння на залишковий вміст води і міцність таблеток.

Одним з аспектів дослідження є саме вміст води у гранулах. Після того, як було проведено процес вологої грануляції, гранули необхідно висушити. І таким чином, було встановлено, що наявність води здатна підвищувати здатність матеріалів до пресування. Це відбувається завдяки розчиненню та подальшій кристалізації речовини, утворюючи тверді зв'язки між частинками, або через зменшення відстані одна від одної частинки. Водночас не було встановлено, що вміст води порошку, може суттєво вплинути на об'єм матеріалу під час процесу пресування. Крім того, у деяких джерелах літератури існують суперечності, щодо оптимальної кількості води, яка може міститися в конкретній рецептурі ГЛФ, з точки зору на пресування. А також стосовно того, як вода все ж таки впливає на механічну міцність таблеток.

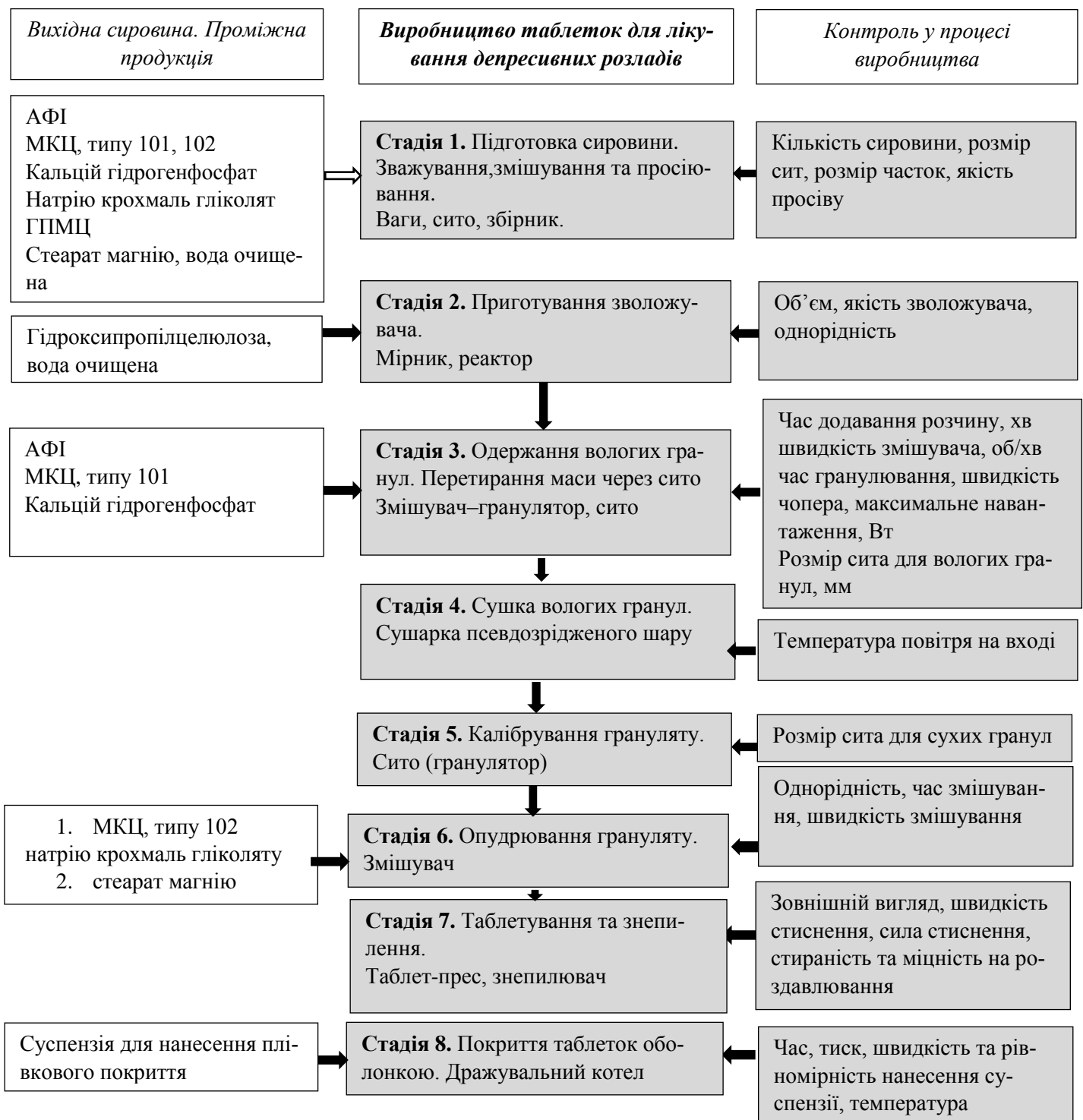
Важливим технологічним параметром також є час перемішування та кількість обертів. При достатньому часі перемішування, є змога забезпечувати рівномірний розподіл рідини по масі, що буде сприяти стабільному формуванню гранул. В той час, як при надмірному перемішуванні, гранули можуть занадто ущільнитися, що призведе до погіршення їх спресованості.

Отримані результати показують тісний зв'язок між технологічними параметрами і властивостями гранул та ТЛФ. Тому, розуміння параметрів про-

цесу гранулювання та їх впливу, дає змогу оптимізувати технологічні параметри та з легкістю масштабувати його.

3.6 Технологічна схема виробництва.

В результаті обробки експериментальних даних, встановлений оптимальний склад, а також технологічна схема виробництва представлена на рисунку 3.3.



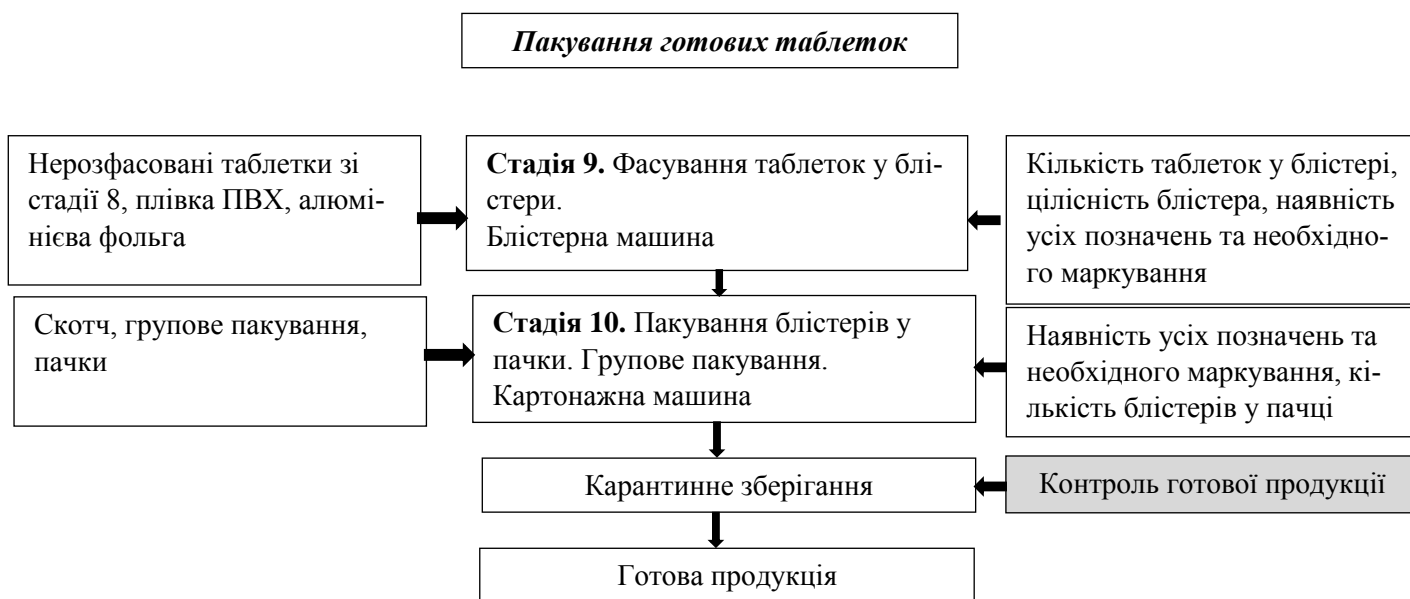


Рисунок 3.3 Технологічна схема виробництва таблеток

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Під час розробки таблеток методом вологої грануляції було запропоновано декілька різних видів рецептур, як для прямого пресування, так і для вологої грануляції. За оцінкою отриманих показників було встановлено, що вибір допоміжних речовин сильно впливає на такі параметри, як: крихкість, стійкість таблеток до роздавлювання. Керуючись цим, як кінцевий результат, було обрано склад продукту 14 серії. Саме ця серія здатна забезпечувати необхідні параметри. До таких параметрів відноситься цілісність та однорідність дозування, відповідність показників розчинності та інші.

2. Було описано доцільність використання методу вологої грануляції і прийшли висновку, що саме цей метод вологої грануляції дозволить покращити технологічні показники, як сипучість, рівномірний розподіл АФІ по всій масі та покращить характеристики пресування. Підтвердженням чого є Публічний звіт з оцінки лікарського засобу. Тому на основі цих результатів, було випробувано технологію для виготовлення таблеток по 100 мг.

3. Дослідилось, як саме технологічні параметри можуть вплинути на показники методу вологої грануляції. І було встановлено, що змішування, зволоження, гранулювання, сушіння та калібрування, при дотриманні оптимальних умов технології виробництва, призведе до отримання грануляту з правильними фізико-механічними властивостями.

4. Також було встановлено, що кількість доданої води також буде впливати на швидкість розчинення таблетки, механічну міцність та інші параметри.

5. Доведено, що маючи необхідні технологічні показники процесу, можна безумовно забезпечити, як стабільність процесу, так і ГЛФ з належними показниками якості.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У процесі аналізу літератури та експериментальних досліджень, було обґрунтовано та визначено основні показники, які впливають на технологічні властивості ГЛФ в методі вологої грануляції. А також виходячи з цього, було розроблено склад, який гарантує стабільність під час виробництва.

2. Було проведено дослідження початкового складу таблеток і оцінено, як саме допоміжні речовини можуть напряму впливати на різні технологічні, фармако-технологічні властивості ГЛФ. Що дало змогу зупинитися на складі серії 14. Саме ця серія спроможна забезпечити стабільну масу, вкластися у діапазон розчинності та забезпечити необхідне дозування.

3. Також було теоретично розібрано доцільність використання вологої грануляції для приготування порошкової маси, що у таких спосіб буде покращено сипучість маси, а також АФІ рівномірно розподілиться по всьому об'ємі маси. Важливо також те, що це покращить пресувальні властивості грануляту.

4. Було визначено основні стадії виробництва таблеток методом вологої грануляції. Які параметри дозволяють отримувати гранулят з необхідними властивостями та характеристиками.

5. Досліджували як основні технологічні параметри процесу грануляції, здатні впливати на якісні показники таблетки. Впливаючи на щільність гранул, міцність, пористість та вміст вологи таблетки після висушування.

6. На підставі цих досліджень було узгоджено оптимальний склад для отримання таблеток у дозуванні 100 мг. Взявши за основу метод вологої грануляції, ми відповідно отримаємо стабільну лікарську форму.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фармакологія антидепресантів (амітриптилін, кломіпрамін, флуоксетин, флувоксамін. URL: <https://studfile.net/preview/14997520/page:22> (дата звернення: 20.03.2026).
2. Антидепресанти: призначення, особливості застосування, побічні ефекти. URL: <https://mozok.ua/depressiya/article/4038-antidepressanti-priznachennya-osoblivost-zastosuvannya-pobchn-efekti> (дата звернення: 20.03.2026).
3. Дофамін. URL: <https://psychopharmacology.com.ua/news/dopamine> (дата звернення: 20.03.2026).
4. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). URL: <https://psychopharmacology.com.ua/news/ssris> (дата звернення: 20.03.2026).
5. Все що треба знати про СІЗЗС. URL: https://muscimol1.com.ua/blogs/articles/vse_sho_treba_znaty_pro_sizzs (дата звернення: 20.03.2026).
6. Інгібітори моноаміноксидази (МАО). URL: <https://psychopharmacology.com.ua/news/monoamine-oxidase-inhibitors.html> (дата звернення: 20.03.2026).
7. Атипові антипсихотики для лікування пацієнтів із біполярною депресією. URL: <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2021/2%28123%29/pages-24-27/atipovi-antipsihotiki-dlya-likuvannya-pacientiv-iz-bipolyarnoyu-depressiieyu#gsc.tab=0> (дата звернення: 20.01.2026).
8. Що потрібно знати про препарати для лікування психічних розладів. URL: <https://www.mh4u.in.ua/shukayu-dopomogu/shho-potribno-znaty-pro-preparaty-dlya-li> (дата звернення: 20.02.2026).
9. Повний список антидепресантів: від класичних до сучасних. URL: <https://lobodinm.com/blog/povniy-spisok-antidepressantiv-vid-klasichnih-do-suchasnih> (дата звернення: 20.03.2026).

10. Чи існують ін'єкційні форми антидепресантів. URL: <https://mozok.ua/depressiya/video/3369-chi-snyuyut-nkctcjh-formi-antidepressantv> (дата звернення: 20.03.2026).
11. Антидепресанти: за і проти. URL: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/antydepressanty-za-i-proty/> (дата звернення: 21.03.2026).
12. Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток. URL: <https://studfile.net/preview/5342714/page:51/> (дата звернення: 21.03.2026).
13. Волога грануляція у виробництві таблеток. URL: <https://studfile.net/preview/5342714/page:52/> (дата звернення: 10.04.2026).
14. Технологія виготовлення твердих лікарських форм. URL: <https://studfile.net/preview/5009386/page:54/> (дата звернення: 10.04.2026).
15. Інгібітори моноаміноксидази (МАО). URL: <https://psychopharmacology.com.ua/news/monoamine-oxidase-inhibitors.html> (дата звернення: 10.04.2026).
16. Wu J., Ho H., Sheu M. Influence of wet granulation and lubrication on the powder and tableting properties of codried product of microcrystalline cellulose with β -cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2001. Vol. 51, № 1. P. 63–69. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641116300984> (Date of access: 20.04.2026).
17. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. та допов. Харків. : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
18. Державна Фармакопея України / ДП «Науково–експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 532 с.
19. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с.

20. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua>. (дата звернення: 20.04.2026).
21. Ковальова О. Л. Стандартизація лікарської форми Таблетки Фармація. 2010. № 7. С. 3–7.
22. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.
23. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.
24. Sheffler Z. M., Patel P., Abdijadid S. Antidepressants. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/#:~:text=Go%20to:-> (Date of access: 20.03.2026).
25. European Pharmacopoeia. 7th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2010. 3357 p.
26. Tabletki.ua : офіційний сайт. URL: <https://tabletki.ua> (дата звернення: 20.04.2026).
27. Сучасна класифікація і загальна характеристика. URL: <https://studfile.net/preview/5342714/page:60/> (дата звернення: 20.04.2026).
28. Волога грануляція – оптимальне застосування для особливо компактних гранул. Фармацевтична галузь. 2022. № 3(92). URL: <https://promoboz.com/journal/2022/3-92-august/vologa-granulyatsiya-optymalne-zastosuvannya-dlya-osoblyvo-kompaktnyh-granul/> (дата звернення: 20.04.2026).
29. Рибачук В. Д. Магній стрес. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1293/magnij-stearat> (дата звернення: 20.04.2026).
30. Натрію крохмаль. Глюканат. URL: <https://witec.com.ua/pharmaceutical/excipients-production-tablets/natriyu-krohmal-glikolyat/> (дата звернення: 20.04.2026).

Додатки



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

Філенко К.Б.

Науковий керівник: Ніколайчук Н.О.

брав(ла) участь у роботі

XXXII Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Ректор
Національного фармацевтичного
університету



Олександр КУХТЕНКО

15-17 квітня 2026 р., м. Харків, м. Ужгород





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИПЛОМ ІІ СТУПЕНЯ

нагороджується

Філенко Катерина

за участь у секційному засіданні студентського наукового
товариства кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів
XXXII МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ
МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Ректор закладу
вищої освіти



Олександр КУХТЕНКО

15 квітня 2026 р. м. Ужгород



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXXII МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

15–17 квітня 2026 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2026

ВПЛИВ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ НА ЯКІСТЬ ГРАНУЛЯТУ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ПРЕПАРАТУ - АНТИДЕПРЕСАНТУ

Філенко К.Б.

Науковий керівник: Ніколайчук Н.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Nika.nina09@gmail.com

Вступ. Якість грануляту є одним з найбільш важливим та критичним параметром при отриманні таблеток методом вологої грануляції. Даний показник буде визначатися завдяки правильно встановленим технологічним параметрам процесу. Особливо таких параметрів, як: час та умови сушіння, тривалість перемішування і вологість маси. Комбінації цих параметрів у майбутньому здатні визначати характеристики та властивості ГЛФ та суттєво впливати на фізичні та механічні властивості грануляту.

Мета дослідження. Обґрунтувати, вплив основних технологічних параметрів методу вологої грануляції на якість грануляту та характеристики готових таблеток.

Матеріали та методи. Для даного дослідження було застосовано класичні методи для оцінювання якості грануляту. До таких методів можна відносити визначення вологості, міцності гранул, їх пористість та щільність. За технологічними параметрами визначали тривалість перемішування, швидкість обертання змішувача, умови та режими сушіння після процесу гранулювання.

Результати дослідження. На початку виробничого процесу було відібрано чотири партії, які були виготовлені методом прямого пресування. Під час випробувань на розчинення таблеток було зазначено, що всі партії, виготовлені методом прямого пресування, демонстрували дуже швидке вивільнення лікарської речовини. Таке спонтанне розчинення партій прямого пресування, може бути пов'язане з нижчою об'ємною щільністю ядер таблеток, що призвело до їх швидкого розпаду у водному середовищі. Це призвело до дуже швидкого та неконтрольованого вивільнення лікарської речовини. Тому було зроблено спробу використати вологе гранулювання, як альтернативний метод виробництва та порівняти фізико-хімічні властивості партій прямого пресування та вологої грануляції.

За результатами було встановлено, що одним з найбільш важливих факторів є вміст вологи у грануляті. Після того, як було проведено процес вологої грануляції, дані гранули будуть проходити сушіння. Було визначено, що при правильному вмісті вологи, матеріал буде краще спресовуватися та покращувати технологічні властивості маси. Це відбувається за рахунок утворення міжчастинкових зв'язків та відстаней, або через розчинення та кристалізацію компонентів.

Не доведено, що об'єм маси після зволоження у процесі пресування має однозначний вплив на зміну об'єму. Але дослідження показали, що саме час та перемішування та швидкість обертання мішалки напряму впливає на якість грануляту. При дотриманні оптимального режиму, можна отримати рівномірно розподілену масу та в подальшому однорідні гранули. У той самий момент, треба враховувати, що при надлишковому перемішуванні, маса може небажано більше ущільнитися, що впливає на подальший процес таблетування.

Правильно встановлені параметри сушіння, будуть визначати залишкову вологість грануляту і далі щільність, міцність та швидкість розпадання готової таблетки.

Висновки. Було доведено, що вище зазначені технологічні параметри процесу вологої грануляції, впливають на якість грануляту та показники ТЛФ. Контролюючи вологість, режим перемішування та сушіння, ми напряму регулюємо фізико-хімічні властивості гранул та таблеток. Отримані результати можуть бути використані для оптимізації технологічного процесу та його подальшого масштабування.