

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ. ТАБЛЕТОЧНЫЕ МАШИНЫ

Таблетирование (прессование) — это процесс образования таблеток из гранулированного или порошкообразного материала под действием давления. В современном фармацевтическом производстве таблетирование осуществляется на специальных прессах, называемых таблеточными машинами. Таблетки получают двумя способами:

Прессованием таблеточных порошков или гранул на таблеточных машинах с различной производительностью (это основной способ получения таблеток). Таблетки, получаемые этим способом, называются **прессованные**.

Формованием таблетированной массы. При этом происходит сдавливание пластичной влажной массы: масса увлажняется 60 % этанолом и впоследствии высушивается. Таблетки, получаемые таким способом, называются **формованные**, или **тритурационные**. Такие таблетки являются смесью небольших доз измельченного ЛВ с лактозой, сахарозой или маннитолом (тритурация) и представляют собой маленькие цилиндрики массой до 0,05 г, диаметром 1–6 мм, менее твердые и прочные, чем прессованные таблетки. Удельный вес тритурационных таблеток составляет 1–2 % от всех таблетированных препаратов. Изготавливаются они в тех случаях, когда необходимо получить микропланкетки, производство которых на современных таблеточных машинах осуществить сложно, или когда при прессовании может произойти изменение физико-химических свойств ЛВ.

СТАДИИ ПРЕССОВАНИЯ ПОРОШКООБРАЗНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Весь процесс прессования предложено разбить на три стадии (**рис. 1**):

- уплотнение (подпрессовка);
- образование компактного тела;
- объемное сжатие образовавшегося компактного тела.

На первой стадии прессования под воздействием внешней силы происходит сближение и уплотнение частиц материала за счет их смещения относительно друг друга и заполнения пустот. Усилия, преодолеваемые при этом, незначительны, уплотнение становится заметным уже при малых давлениях. Прилагаемая энергия в основном расходуется на преодоление внутреннего (между частицами) и внешнего (между частицами и стенками матрицы) трения.

На второй стадии прессования с увеличением давления прессования происходит интенсивное уплотнение материала за счет заполнения пустот и различных типов деформации, которые способствуют более компактной упаковке материала. Возникающие деформации могут быть следующих типов:

- деформация за счет упругости помогает частицам взаимно вклиниваться, что увеличивает контактную поверхность;
- деформация за счет пластических свойств заставляет частицы изменить свою форму и плотнее прилегать друг к другу;

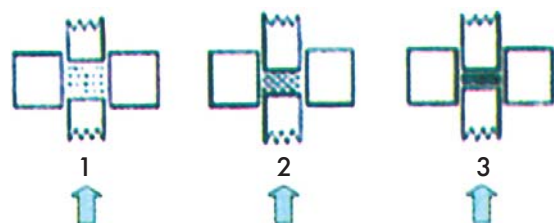


Рис. 1. Стадии прессования порошкообразных материалов

- деформация, определяемая хрупкостью материала, характеризующаяся разрушением прессуемого материала, происходит только в тех случаях, когда напряжения, возникающие в прессуемом материале, превышают по величине предел текучести материала. При этом имеет место механическое разрушение частиц материала на более мелкие, сопровождающееся значительным увеличением поверхностной энергии, что создает условия для возникновения контактов между частицами.

На второй стадии прессования из сыпучего материала образуется компактное пористое тело, обладающее достаточной механической прочностью.

На третьей стадии прессования при высоких величинах давления, когда механическая прочность таблеток изменяется незначительно, происходит, возможно, объемное сжатие частиц и гранул порошка без заметного увеличения контактных поверхностей.

В действительности между тремя стадиями прессования нет резких границ, так как процессы, протекающие во второй стадии, имеют место в первой и в третьей стадиях, и можно говорить только о преимущественной роли отдельных процессов в каждой из стадий прессования.

Исследованиями установлено, что характер уплотнения гранул и частиц порошка при прессовании зависит от их прочности.

Таблетки получают тремя способами: с применением влажной грануляции, сухой грануляции и прямого прессования.

ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ

Прямое прессование — это процесс прессования негранулированных порошков. Прямое прессование позволяет исключить 3–4 технологические операции из производственного процесса.

Способ прямого прессования обладает рядом преимуществ, к ним относятся:

- сокращение времени производственного цикла за счет упразднения ряда операций и стадий;
- использование меньшего количества оборудования;
- уменьшение производственных площадей;
- снижение энерго- и трудозатрат;
- получение таблеток из влажных, термолабильных материалов и несовместимых веществ.

К недостаткам способа прямого прессования относятся:

- возможность расслаивания таблеточной массы;
- изменение дозировки при прессовании с незначительным количеством действующих веществ;
- необходимость использования высокого давления.

Некоторые из указанных недостатков сводятся к минимуму при таблетировании путем принудительной подачи прессуемых веществ в матрицу.

Однако, несмотря на целый ряд преимуществ, прямое прессование медленно внедряется в производство. Это объясняется тем, что для производительной работы таблеточных машин прессуемый материал должен обладать оптимальными технологическими характеристиками, а именно: изодиаметрической формой кристаллов, хорошей сыпучестью (не менее 5–6 г/с), высокой прессуемостью (не менее 0,4–0,5 г/мл) и низкой адгезионной способностью к пресс-инструменту таблеточной машины.

Такими характеристиками обладает небольшое количество негранулированных порошков: бромиды, натрия хлорид, калия йодид, ацетилсалициловая кислота и некоторые другие препараты, имеющие изодиаметрическую (равноосную) форму частиц приблизительно одинакового гранулометрического состава и, как правило, не содержащие большое количество мелких фракций. Наилучшим образом

поддаются прямому прессованию порошки с размером частиц 0,5–1 мм и пористостью 37 %.

Например, для получения таблеток натрия хлорида приемлемой является продолговатая форма частиц, а круглая форма этого вещества почти не поддается прессованию. Наиболее хорошая текучесть отмечается у крупнодисперсных порошков с равноосной формой частиц и малой пористостью — таких как лактоза, фенилсалицитат и другие подобные препараты. Такие препараты могут быть спрессованы без предварительного гранулирования. Их объединяет способность равномерно высыпаться из воронки под действием собственной массы, т.е. способность самопроизвольного дозирования, а также достаточно хорошая прессуемость.

Однако подавляющее большинство ЛВ не способно самопроизвольно заполнять матрицу таблеточной машины вследствие значительного (более 70%) содержания мелких фракций и неравномерности поверхности частиц, вызывающих сильное межчастичное трение. В этих случаях добавляют вспомогательные вещества, улучшающие свойства текучести и относящиеся к классу скользящих. Таким способом получают таблетки витаминов, алкалоидов, ацетилсалициловой кислоты, фенобарбитала, аскорбиновой кислоты, натрия гидрокарбоната, стрептоцида, фенаcetина.

Указанные характеристики очень важны для контроля субстанции, используемых в технологии прямого прессования, особенно в большом количестве, так как качество таблеток в данном случае будет непосредственно зависеть от технологических параметров таблеточной массы, ее сыпучести, прессуемости и уплотняемости. Экспериментально установлено, что чем меньше концентрация в таблеточной массе компонента, тем мельче должны быть его частицы. Нельзя получить однородную таблеточную массу, состоящую из компонентов с резко отличающимися размерами частиц. Известно, что система, состоящая из двух мелких порошков, образует более однородные и устойчивые смеси, чем система, в которой частицы одного компонента крупнее другого. Для получения оптимального состава смеси многокомпонентных препаратов желательное соблюдать следующие условия:

- размеры частиц отдельных компонентов должны соответствовать их концентрации;
- плотность веществ отдельных компонентов желательнее подбирать близкими между собой;
- форма частиц должна приближаться к шарообразной.

Если лекарственное вещество пригодно для проведения процесса прямого прессования, то оно таблетировается с использованием обычных вспомогательных веществ. Если лекарственное вещество при использовании обычных вспомогательных веществ не пригодно для прямого прессования, то используют вспомогательные вещества, оказывающие на частицы достаточное связывающее действие, или используют гранулы лекарственного вещества со связующим, пригодные для прямого прессования.

В настоящее время таблетирование без грануляции (прямое прессование) осуществляется следующими способами:

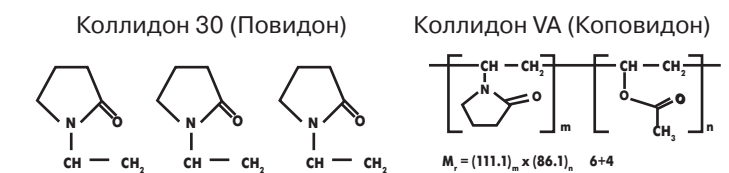
- с добавлением вспомогательных веществ, улучшающих технологические свойства материала;
- путем принудительной подачи таблетированного материала из загрузочной воронки таблеточной машины в матрицу;
- предварительной направленной кристаллизацией прессуемого вещества.

Предварительная направленная кристаллизация — один из наиболее сложных способов получения лекарственных веществ, пригодных для прессования, который заключается в том, что добавляются получение таблетированного вещества в кристаллах заданной сыпучести, прессуемости и влажности путем подбора определенных условий кри-

сталлизации. В результате получают кристаллическое лекарственное вещество с кристаллами изодиаметрической формы, свободно высыпается из воронки и вследствие этого легко подвергается объемному дозированию, что является непременным условием прямого прессования. Этот способ используют для получения таблеток ацетилсалициловой и аскорбиновой кислот.

Для повышения прессуемости ЛВ при прямом прессовании в состав порошковой смеси добавляют сухие связующие вещества — чаще всего **микрорекристаллическую целлюлозу (МКЦ)** или **полиэтиленоксид (ПЭО)**. Благодаря своей способности поглощать воду и гидратировать отдельные слои таблеток, МКЦ оказывает благоприятное воздействие на процесс высвобождения ЛВ. С МКЦ можно изготовить прочные, но не всегда хорошо распадающиеся таблетки. Для улучшения распадаемости таблеток вместе с МКЦ рекомендуют добавлять **ультраамилопектин**.

В качестве сухих связующих компания BASF предлагает использовать Коллидон 30 (Повидон) и Коллидон VA64 (Коповидон), формулы которых следующие:



У Коповидона (сополимер винилпирролидона) малый размер частиц, который приводит к улучшенной пластичности и отличной связующей способности в сухом состоянии.

На **рис. 2** показано сравнение различных сухих связующих веществ при проведении процесса прямого прессования. Анализ представленных связующих показывает, что Коллидон VA 64 fine обладает одним из лучших связующих эффектов при получении таблеток способом прямого прессования. При прямом прессовании рекомендуется применение **модифицированных крахмалов** в качестве связующих веществ, которые вступают в химическое взаимодействие с лекарственными веществами, значительно влияя на их высвобождение и биологическую активность.

Часто используют **молочный сахар** как средство, улучшающее сыпучесть порошков, а также **гранулированный сульфат кальция**, обладающий хорошей сыпучестью и обеспечивающий получение таблеток с достаточной механической прочностью. Применяют также **циклодекстрины**, способствующие увеличению механической прочности таблеток и их распадаемости.

При прямом прессовании рекомендована **мальтоза** как вещество, обеспечивающее равномерную скорость засыпки и обладающее незначительной гигроскопичностью. Также применяют **смесь лактозы и сшитого поливинилпирролидона**. Безводная лактоза способна к прямому прессованию и имеет хорошую сыпучесть. Она не теряет



Рис. 2. Сравнение сухих связующих веществ при прямом прессовании



Рис. 3. Пресс-инструмент таблеточных машин – матрицы и пуансоны

силикат кальция (аэрогель), делает смесь пригодной для прессования. Так, оптимальное количество аэросила, добавляемого для улучшения текучести смеси, составляет 0,05–1 %.

Технология производства таблеток способом прямого прессования заключается в том, что лекарственные вещества тщательно смешиваются с необходимым количеством вспомогательных веществ и прессуются на таблеточных машинах.

В настоящее время можно сказать, что грануляция остается основной технологической операцией при подготовке веществ к таблетированию. Но прямое прессование все шире внедряется в фармацевтическое производство в связи с его явными экономическими преимуществами и появлением современных высокоскоростных таблеточных прессов с высокими усилиями прессования.

Иногда процесс таблетирования проводят, используя пеллеты, содержащие необходимые лекарственные и вспомогательные вещества.

Таблетирование (прессование) на таблеточных машинах осуществляется пресс-инструментом, состоящим из матрицы и двух пуансонов (рис. 3).

Матрица представляет собой стальной диск, в котором просверлено цилиндрическое отверстие диаметром от 3 до 25 мм. Сечение отверстия равно диаметру таблетки.

Матрицы вставляются в соответствующие отверстия столешницы — рабочей поверхности. С целью увеличения производительности матрицы могут быть двух- и трехгнездными.

Пуансоны (верхний и нижний) — это цилиндрические стержни (поршни) из хромированной стали, которые входят в отверстия матрицы сверху и снизу и обеспечивают прессование таблетки под действием давления. Прессующие поверхности пуансонов могут быть плоскими или вогнутыми (разного радиуса или кривизны), гладкими или с поперечными бороздками (насечками), а также с выгравированной надписью. Пуансоны могут быть цельными или сборными. Цельный пуансон представляет собой одно целое с толкателем.

Существует два типа таблеточных машин:

- с покоящейся матрицей и подвижной загрузочной воронкой;
- с подвижной матрицей и покоящейся загрузочной воронкой.

Первый тип таблеточных машин получил название **эксцентриковых**, или кривошипных (по типу механизма, приводящего в движение пуансоны), или ударных (по характеру прессующего усилия). Машин второго типа называются **ротационными**, револьверными или карусельными (по характеру движения матрицы с системой пуансонов). Эксцентриковые таблеточные машины (как более простые по своей конструкции) появились раньше.

свойств таблетуемости даже при измельчении до тонкого порошка, хотя при этом ее текучесть и уменьшается. Лактоза, высушенная распылением, состоит из микрокристаллов — частичек аморфной и стекловидной структуры. Благодаря сочетанию частиц, имеющих сферическую форму, и микрокристаллов, лактоза обладает хорошей прессуемостью.

Иногда добавление небольшого количества таких веществ, как *аэросил*,

ЭКСЦЕНТРИКОВЫЕ ТАБЛЕТОЧНЫЕ МАШИНЫ

На рис. 4 представлена схема эксцентриковой таблеточной машины в стадии начала прессования.

Эксцентриковая машина является однопозиционной машиной, в которой при выполнении основных операций объекты обработки (таблетки) транспортного движения не совершают. Каждую операцию технологического цикла выполняет отдельный исполнительный механизм: механизмы загрузки (дозирования), прессования, выталкивания. Для таких машин характерно, что все таблетки производятся на одном комплексе пресс-инструмента.

Фазы работы эксцентрикового прессы показаны на рис. 5.

Фаза I: верхний, нижний пуансоны, дозатор находятся в исходном положении. Матрица наполняется таблеточной массой с помощью дозатора. Ход вниз нижнего пуансона регулируется, его конечным положением определяется объем дозы таблетуемой массы.

Фаза II: Верхний пуансон опускается и с силой входит в матричное отверстие, уплотняя массу до получения прочной таблетки.

Фаза III: Верхний пуансон возвращается в первоначальное положение, нижний выдавливает полученную таблетку вверх.

Фаза IV: Дозатор наполняет матрицу таблеточной массой; заполненная матрица сдвигается в процессе прессования.

На рис. 6 показан внешний вид и схема эксцентриковой таблеточной машины.

Эксцентриковые таблеточные машины бывают салазочные и промежуточные (башмачные).

Салазочные машины. В данном типе машин загрузочная воронка движется при работе на специальных салазках. Таблетуемый материал, поступающий из загрузочной воронки, попадает в канал матрицы, прикрепленной к матричному столу и ограниченной снизу нижним пуансоном. После этого воронка с материалом удаляется, верхний пуансон опускается вниз, спрессовывает таблеточный материал и поднимается. Затем поднимается нижний пуансон и выталкивает таблетку. Толчком нижнего основания воронки она сбрасывается в приемник.

Салазочные машины имеют ряд существенных недостатков. Основной из них заключается в том, что прессование осуществляется только с одной стороны — сверху и кратковременно, по типу удара. Давление прессования в таблетке распределяется неравномерно (верхняя половина уплотнена больше), а некоторые порошки плохо

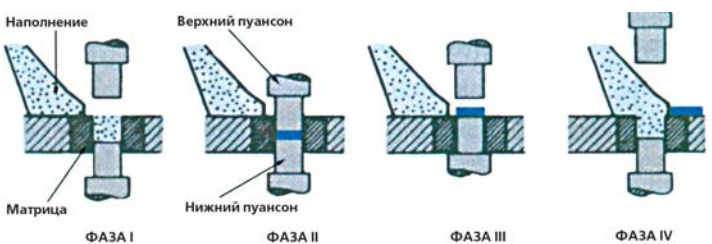


Рис. 5. Фазы работы эксцентрикового прессы

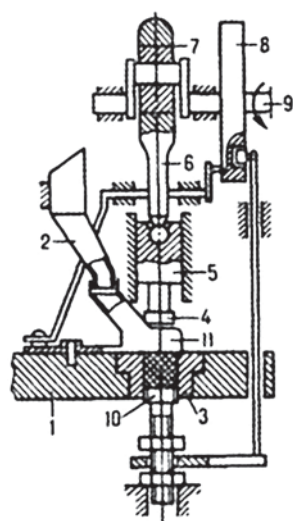


Рис. 4. Схема работы эксцентриковой таблеточной машины: 1 – стол; 2 – бункер; 3 – матрица; 4 – пуансон; 5 – ползун; 6 – шатун; 7, 8 – эксцентрики; 9 – коленчатый вал; 10 – выталкиватель; 11 – загрузочное устройство

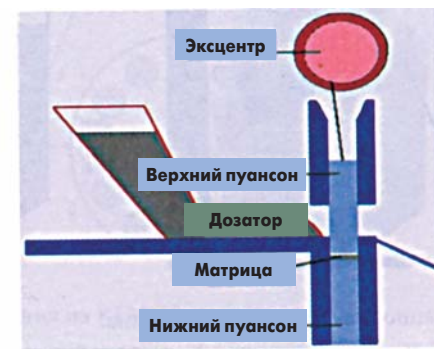


Рис. 6. Внешний вид и схема эксцентриковой таблеточной машины

прессуются из-за кратковременности цикла сжатия. Такие машины малопродуктивны (30–50 таблеток в минуту).

Промежуточные машины. Таблеточные машины промежуточного типа (башмачные) по конструкции и принципу работы близки к салазочным, но отличаются от них неподвижностью загрузочной воронки и матрицы. Таблетуемый материал подается в матрицу при помощи подвижного башмака, присоединенного к воронке посредством шарнира. Такое устройство питающего узла уменьшает возможность разрушения и расслоения гранулята. По производительности промежуточные машины равноценны машинам салазочного типа.

По насыщенному и уплотненному объему определяют вес таблетки. Вес таблетки устанавливается по положению нижнего пуансона. Положение верхнего пуансона определяет давление и толщину таблетки. Давление сжатия варьируется в зависимости от сопротивления таблеточной массы. После прессования происходит деформация таблеток, поэтому контроль качества необходимо проводить через 24 ч.

РОТАЦИОННЫЕ ТАБЛЕТОЧНЫЕ МАШИНЫ

Ротационные таблеточные машины (РТМ), в отличие от эксцентриковых, имеют большое количество матриц и пуансонов (рис. 7). Матрицы вмонтированы во вращающийся матричный стол. Давление в РТМ нарастает постепенно, что обеспечивает мягкое и равномерное прессование таблеток. РТМ имеют высокую производительность (до 0,5 млн таблеток в час).

1. Технологический цикл таблетирования на РТМ состоит из ряда последовательных операций:
2. Заполнение матриц таблетуемым материалом (объемный метод дозирования).
3. Собственно прессование.
4. Выталкивание.
5. Сбрасывание таблеток.

Операции выполняются последовательно в автоматическом режиме. Верхние и нижние пуансоны скользят по направляющим (капирам) и проходят между прессующими роликами, оказывающими на них одновременное давление. Давление нарастает и убывает постепенно, что приводит к равномерному и мягкому прессованию таблетки сверху и снизу. В зависимости от типа такие машины могут быть снабжены одной или двумя неподвижными загрузочными воронками. В загрузочные воронки может быть установлена мешалка.

Схема процесса таблетирования на ротационной таблеточной машине РТМ-12 показана на рис. 8. Последовательность движения одной из матриц состоит из следующих операций:

1. **Операция загрузки.** Нижний пуансон 3 опустился в точно обусловленное положение. Верхний пуансон 2 в это время находится в самом верхнем положении, поскольку матричное отверстие 7 подошло под воронку. Загрузочное устройство РТМ состоит из загрузочной воронки-бункера и питателя-дозатора, укрепленных неподвижно на станине машины. Бункер обеспечива-

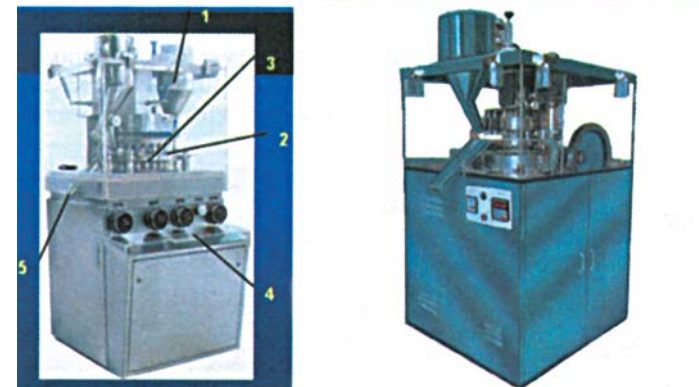
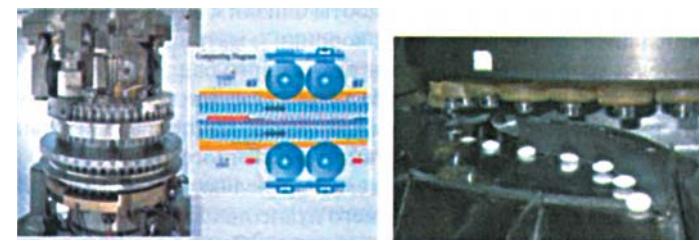


Рис. 7. Ротационная таблеточная машина: 1 – загрузочная воронка; 2 – пуансон; 3 – матричный стол; 4 – пульт управления; 5 – лоток выгрузки

ет непрерывность потока таблетуемого материала. Для равномерной подачи плохо сыпучих материалов в питатель воронки-бункеры могут быть снабжены мешалками, шнеками, ворошителями. Питатель-дозатор предназначен для направления и дозированной подачи таблеточной массы в зону прессования.

2. Операция прессования. Как только матрица (с заполненным гнездом) прошла воронку вместе с вращением столешницы 4, начинается постепенное опускание верхнего пуансона. Достигнув противоположной стороны, он сразу же попадает под прессующий валик 5. Одновременно на нижний пуансон оказывает давление валик 6.

3. Операция выталкивания таблетки. После прохода между валиками верхний пуансон начинает подниматься. Нижний пуансон также несколько поднимается и выталкивает таблетку из матрицы. С помощью ножа (скребка) таблетка сбрасывается со столешницы.

Такое движение последовательно совершают все пресс-инструменты (матрица и пара пуансонов). Для того чтобы обеспечить пуансонам должное движение, к ролям (ползунам) прикреплены ролики, с помощью которых они ползут (катятся) по верхним и нижним капирам (направляющим). Схема движения пуансонов представлена на рис. 9.

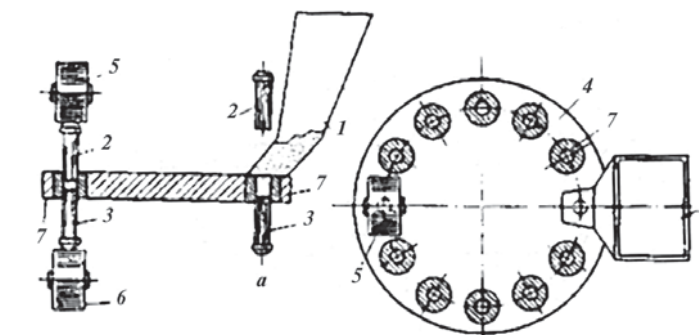


Рис. 8. Схема процесса таблетирования на РТМ-12: 1 – воронка; 2 – верхний пуансон; 3 – нижний пуансон; 4 – столешница; 5 – прессующий валик; 6 – валик; 7 – матричное отверстие

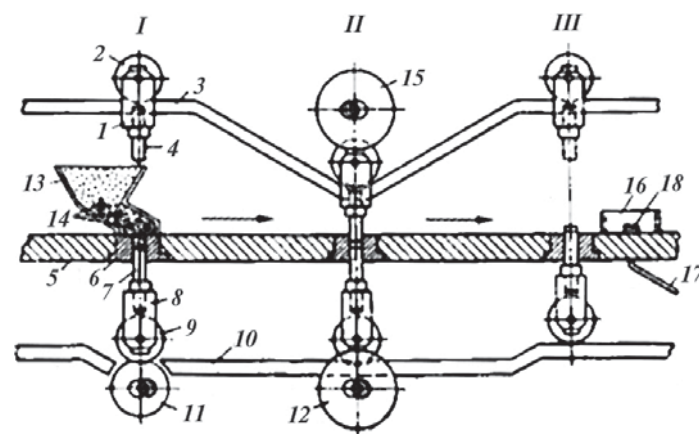


Рис. 9. Схема движения пуансонов в РТМ:
1 – ползун; 2 – ролик; 3 – верхний капир; 4 – верхний пуансон; 5 – столешница; 6 – матрица; 7 – нижний пуансон; 8 – нижний ползун; 9, 11, 12, 15 – ролики; 10 – нижний капир; 13 – воронки; 14 – мешалки в воронке; 16 – нож для сбрасывания таблеток; 17 – лоток; 18 – таблетка

Во время операции загрузки ролик верхнего ползуна с пуансоном находится на высшей точке верхнего капира (стадия I). Далее он скользит вниз по наклонной капира. Пуансон касается матричного отверстия, погружается в него и сдавливает материал. Давление нарастает и достигает максимума в тот момент, когда ролик ползуна окажется под давлением валика (операция пресования – стадия II). После этого ролик с пуансоном начинает подниматься вверх по капиру и достигает максимума. Нижний ползун совершает следующие движения: в стадии загрузки его ролик подпирается валиком, регулирующим объем матричного отверстия. Нижний ползун движется по прямому капиру. Во время операции пресования его ролик приподнимается давящим валиком, благодаря чему нижний пуансон со своей стороны оказывает давление на таблеточный материал. Далее капир идет несколько вверх, в результате чего нижний пуансон выталкивает таблетку (операция выталкивания – стадия III). После этого вследствие опускания капира нижний пуансон также опускается вниз и все повторяется сначала.

Ниже приведено описание особенностей отечественных ротационных таблеточных машин. В общем, РТМ могут иметь в роторе от 12 до 55 матриц (позиций). Помимо того они могут быть однопоточными (с одной загрузочной воронкой) и двухпоточными (с двумя загрузочными воронками). В последнем случае весь производственный процесс заканчивается за поворотом ротора и в результате резко повышается производительность РТМ.

Такой высокопроизводительной машиной является, в частности, РТМ-41, которая является двухпоточной и имеет 41 пару пресс-инструмента. Эта машина позволяет выпускать таблетки диаметром 5–15 мм и 20 мм. Машина РТМ-300М служит для производства таблеток цилиндрической формы небольших диаметров с плоскими и сферическими торцами.

Поскольку в РТМ давление двустороннее и нарастает (снимается) постепенно, таблетки получают высокое качество. Эти машины работают равномерно, не пылят. В загрузочной воронке может быть установлена мешалка. Вращающийся ротор допускает установку приспособлений для опудривания матричного отверстия перед загрузкой, а также после нее (для опливания поверхности заполненной матрицы). В некоторых конструкциях имеются щеточные обтирающие или очищающие приспособления, обеспечивающие чистоту пуансонов.

Выпускаются роторные пресс-автоматы, оснащенные вибрационным питателем, который может за счет регу-

лировки амплитуды и частоты колебаний вибрационной, заполняющей части питателя разрывать силы сцепления между частицами порошка, благодаря чему значительно повышается его подвижность и компенсируется недостаток сыпучести. Производительность автоматов, оснащенных вибрационным питателем, повышается. В этом случае также необходима грануляция, но с небольшим снижением требований к однородности гранулята.

В отечественных таблеточных прессах в процессе таблетирования контролируется масса таблетки и возможные механические включения. Для контроля массы имеются автоматические устройства – в случае отклонения массы таблеток от заданной включается сигнальная лампа. Автоматический контроль на металлические включения производится с помощью устройства, обнаруживающего и извлекающего из потока таблетки с металлическими включениями. Для удаления с поверхности таблеток, выходящих из пресса, пылевых фракций применяются обеспыливатели. Таблетки проходят через вращающийся перфорированный барабан и очищаются от пыли, которая отсасывается из обеспыливателя специальными приспособлениями.

Таблетирование лекарственных средств обычно происходит при давлениях 25–250 мПа; более высокое давление применяют крайне редко.

В таблице приведен пример основных технических показателей ротационных таблеточных машин.

Хотя РТМ в техническом отношении далеко превосходят эксцентриковые, они имеют некоторые недостатки, а именно:

- сложная конструкция;
- требуют большого количества запасных пуансонов и матриц. На качество таблеток оказывают влияние величина давления, скорость пресования, состояние и износостойкость пресс-инструмента, который подвержен довольно сильному изнашиванию, так как испытывает большие нагрузки. Стойкость матриц в 2–3 раза меньше, чем у пуансонов, что объясняется химическим взаимодействием материала матрицы с таблетуемой массой, жестким нагружением матрицы, трением частиц пресуемого материала и таблетки о стенки матрицы;
- более трудная подготовка к пресованию;
- более трудоемкая чистка;
- большой разброс в отклонении массы от номинала вследствие использования десятков комплектов пресс-инструмента. Эксцентриковые машины используют только один комплект пресс-инструмента и поэтому колебания в массе отдельных таблеток меньше, чем при пресовании на РТМ.

Исходя из вышеизложенных недостатков, можно сделать вывод о том, что ротационные таблеточные машины рентабельны лишь при массовом производстве.

Перед пресованием любая таблеточная машина должна быть настроена, выверена и отрегулирована оптимальным образом. Перед началом проведения процесса проводят пробное таблетирование, пуская машину вручную, в результате которого добиваются необходимой массы таблеток, должной прочности и распадаемости, а также устранения внешних изъянов. Если, например, таблетки выталкиваются с поврежденной или неровной поверхностью, это указывает на то, что масса сильно прилипает или недостает скользящих веществ, либо прессующие поверхности недостаточно гладки. Если у таблетки имеются кромки, то мал диаметр применяемых пуансонов. Если поверхность таблетки сбита, то нижний пуансон поднимается недостаточно высоко и его положение необходимо отрегулировать. Если таблетки при выбрасывании распадаются, то следует повысить давление пресования или добавить большее количество связующих веществ. Расслаивание таблеток свидетельствует о слишком высоком давлении или о том, что гранулят слишком сухой.

Пример основных технических показателей ротационных таблеточных машин

Количество пуансонов (комплект)	35
Максимальное давление (кН)	60
Максимальный диаметр таблетки (мм)	13 (круглая); 15,5 (овальная)
Максимальная глубина заполнения (мм)	15
Максимальная толщина таблетки (мм)	6
Скорость вращения (об./мин)	14-36
Максимальная производительность (шт./ч)	150000
Мощность двигателя	40 кВт, 1400 об/мин, 380 В / 50 Гц

В процессе таблетирования могут получаться таблетки со следующими дефектами, такими как:

- **Недостаточная механическая прочность** – наблюдается при незначительном давлении пресса, недостаточной концентрации связующего, клеящего и смазывающего веществ, а также при малой пластичности веществ.
 - **Некачественное покрытие таблеток**. Его можно избежать путем добавления к покрытию микрокристаллической целлюлозы, которая улучшает пластичность покрытия.
 - **Склеивание**. При более высокой адгезии частиц таблеточной массы к пуансону, чем между собой, происходит прилипание частиц к инструменту. Прилипание при высокой влажности массы к верхнему пуансону может привести к выходу из строя аппарата. Высокая влажность массы, недостаточное количество разрыхляющих веществ также приводят к склеиванию.
 - **Чрезмерное растирание**. Сильное растирание массы может привести к склеиванию деталей матрицы. Происходит снижение веса таблетки, образование неглянцевой поверхности.
 - **Снижение срока хранения** – может происходить в результате применения неточного количества разрыхляющих, связующих, увлажняющих вспомогательных веществ, недостаточного давления, что в конечном итоге приводит к неполноценному действию активного вещества.
 - **Неточная дозировка**. При недостаточной текучести таблеточной массы матрица заполняется неравномерно. Этого можно избежать за счет оптимизации размера частиц или с помощью добавления такого вспомогательного вещества, как аэросил.
- Следовательно, чтобы избежать дефектов при проведении процесса таблетирования, в каждом конкретном случае следует выбирать оптимальные параметры.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТАБЛЕТОЧНЫХ ПРЕССОВ

Многие компании, производящие фармацевтическое оборудование, постоянно работают над совершенствованием применяемых таблеточных прессов и их комплектующих.

В последнее время компания FETTE (Германия) усовершенствовала ротационный таблеточный пресс, использовав вместо традиционных матриц сегментный матричный диск, представленный на рис. 10.

Вместо 47 матриц и 47 винтов используются только 3 сегмента, что дает явные преимущества, такие как:

- высокая производительность – до 311 тыс. таблеток в час;
- меньшая затрата времени для смены продукта – нет необходимости в регулировке отдельных матриц;

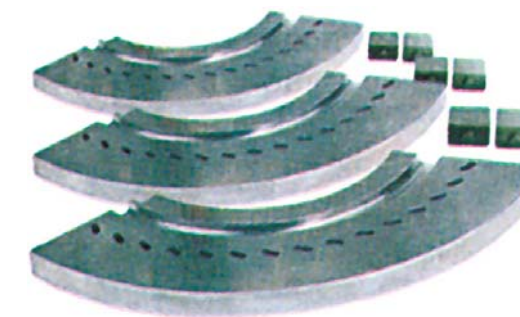


Рис. 10. Сегментный матричный диск компании FETTE

- снижение времени очистки, так как уменьшается число деталей и отсутствуют отверстия, сложно поддающиеся очистке;
- меньшая сила выталкивания таблетки – за счет снижения трения о стенки матрицы;
- увеличение срока службы в 5–6 раз благодаря сегментам, изготовленным из высоколегированной стали, и меньшим силам трения;
- снижение потерь продукта до 50 % вследствие отсутствия острых граней и наличия ровной поверхности матричного диска.

Благодаря явным преимуществам представленная инновационная технология успешно внедрилась в фармацевтическое производство.

В последние годы существенно улучшились эксплуатационные характеристики таблеточных прессов благодаря прогрессу в машиностроении и электротехнике. Появившиеся сверхмощные машины способны производить огромные количества таблеток. Все большее значение приобретает защищенность таблеточных прессов. Для многих зарубежных и отечественных компаний все более важным критерием в эксплуатации оборудования является легкость очистки, поэтому многие фармацевтические компании используют технологию WiP (Wash in Place – очистка на месте), которая сокращает время очистки в несколько раз.

Быстрая и легкая перенастройка таблеточного пресса в процессе работы тоже является немаловажным критерием для многих фармацевтических компаний. В таблеточном прессе Synthesis компании IMA/KILIAN верхние ролики пресования закреплены на поворотных опорах. Это обеспечивает легкость обслуживания и чистки зоны пресования, а также возможность быстрой замены матричного стола. Рабочая зона полностью изолирована с помощью специальных уплотнений, что исключает попадание продукта в механическую зону машины. Выходной лоток таблеток также сконструирован на поворотном шарнире, что обеспечивает оптимальный доступ к зоне выпуска продукции, что упрощает обслуживание и очистку оборудования.

Параметры таблеточного пресса можно анализировать с помощью специальной программы АПТ. Программа представляет систему разработки производственных процессов, их анализа и управления ими путем неоднократной оценки критически важных показателей качества и технических характеристик сырья, промежуточных продуктов и самих процессов с целью улучшения качества конечного продукта. Контроль продуктов на линии является лишь одной малой частью большой аналитической системы. Именно здесь БИК¹-технологии вышли в последнее время на первый план. Чтобы удовлетворить запросы клиентов, компания IMA уже оснастила некоторые свои прессы БИК-системой для контроля однородности таблеток (рис. 11).

¹БИК – ближняя инфракрасная область спектра

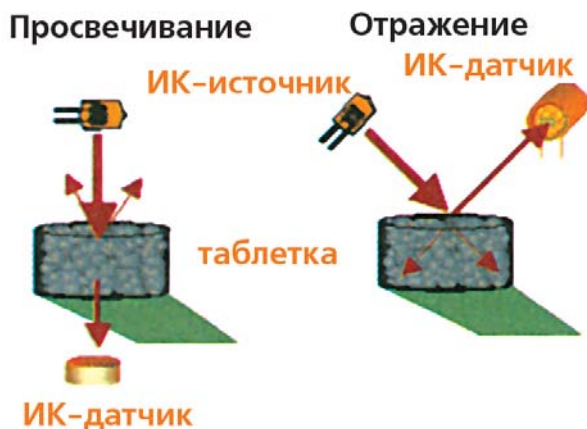


Рис. 11. Контроль качества таблеток на линии таблетирования

Компания FETTE также осуществила интеграцию аналитических компонентов в таблеточные прессы (рис. 12) и периферийные устройства к ним.

Примерами могут служить измерение пресствующей силы внутри прессы, определение веса, твердости, диаметра и толщины таблетки, а также анализ активного вещества на периферии.

Компания FETTE разработала новый роторный лабораторный пресс 1021, который позволяет изготавливать двух- и трехслойные таблетки. Автоматический вращающийся ворошитель осуществляет загрузку матриц. Кулачок выбрасывателя таблеток перед прессованием последнего слоя автоматически пневматическим путем устанавливается в верхнее положение. Следующая особенность прессы 102 — это сенсорный держатель для ближней ин-



Рис. 12. Анализ таблеток непосредственно на линии

фракрасной спектроскопии, который предусмотрен для определения содержания активного вещества в спрессованной таблетке.

Компания MANESTY также предлагает целый спектр модульных систем контроля для автоматического управления процессом производства таблеток и его мониторинга. Сюда входят контролирующие системы, одна из которых измеряет пресствующую силу и вес таблеток. Это уменьшает потери, увеличивает объем выпуска продукции, повышает надежность производственного процесса и качества таблеток.

Все усилия современных производителей фармацевтического оборудования направлены на получение таблеток высокого качества.

ИД «Медицинский бизнес» предлагает

Книга «Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства»

Меньшутина Н.В., Мишина Ю.С., Алвес С.В. Москва, 2012 г.

В книге приведены основные классификации и понятия технологии получения различных лекарственных препаратов. Рассмотрены основные технологии и оборудование для получения твердых, мягких, жидких и газообразных лекарственных форм, представлено как классическое, так и инновационное оборудование ведущих фармацевтических машиностроительных компаний, а также очерчены современные мировые тенденции в данной области. Рассмотрены основные вопросы подготовки воды и воздуха на фармацевтических предприятиях. Приведено современное аналитическое оборудование, используемое для контроля качества исходного сырья, промежуточных материалов и готового продукта. Рассмотрены основные аспекты GMP стандартов. Большое внимание уделено использованию в фармацевтике современных информационных технологий и методов компьютерного моделирования, а также показана перспективность использования нанотехнологий в фармацевтике, биотехнологии и медицине.

Книга, состоящая из двух томов, может быть использована студентами высших учебных заведений, специализирующимися в области химико-фармацевтической и химической технологий, а также инженерами и технологами фармацевтических предприятий.



Вы можете заказать эту книгу по безналичному расчету. Стоимость 1500-00 руб. НДС не облагается.

Получатель: ООО «Медицинский бизнес». ИНН 7722100656,
КПП 772201001, Р/Сч.№ 40702810500010000927.

Банк получателя: Банк «Кредит-Москва» (ОАО) г. Москва
БИК 044583501, Кор./Сч.№ 3010181070000000501

Контактные телефоны: (495) 673-37-03, 790-36-99. Тел./факс: 673-56-25

E-mail: medbus@mail.ru www.medbusiness.ru