

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра аптечної та промислової технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

На тему: «Розробка технологічної та апаратурної схем виробництва шипучого порошку»

Виконала: здобувачка вищої освіти 3 курсу, групи 118Б1Б

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Чмут Микола Володимирович

Науковий керівник: к. фарм. н, доцент Шумейко М.В.

Рецензент: к.мед.н., доцент Половинка В.А.

Київ-2023

ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЇ ШИПУЧИХ ПОРОШКІВ....	6
1.1 Особливості складу шипучих порошків.....	7
1.1.1 Кислоти для шипучих лікарських форм.....	8
1.1.2 Карбонати та інші компоненти для утворення шипучих лікарських форм.....	9
1.2 Вимоги до обладнання для виробництва шипучих лікарських форм.....	11
1.2.1 Матеріали робочих поверхонь.....	11
1.2.2 Матеріали допоміжного обладнання.....	15
Висновки розділу 1.....	17
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
2.1 Матеріали досліджень.....	19
2.2 Методи дослідження.....	20
Висновки розділу 2.....	21
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СХЕМ ВИРОБИЦТВА ШИПУЧОГО ПОРОШКУ.....	22
3.1 Технологічні характеристики компонентів рецептури.....	23
3.1.1 Активні фармацевтичні інгредієнти зразка.....	24
3.1.2 Допоміжних компоненти порошку.....	26
3.2 Взаємодія компонентів рецептури зразка з різними матеріалами робочих поверхонь.....	29
3.3 Технологічна та схема виробництва швидкорозчинного порошку.....	32
3.3.1 Відважування компонентів порошку.....	34
3.3.2 Здрібнення складових пропису.....	36
3.3.3 Просіювання складових пропису.....	39
3.3.4 Змішування складових пропису.....	41
3.3.5 Підготовка до відпуску порошку та контроль якості.....	42
3.4 Апаратурна схема виробництва швидкорозчинного порошку Висновки розділу 3.....	44 45
ВИСНОВКИ.....	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	47
ДОДАТКИ.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

HDPE – поліетилен високої щільності;

LDPE – поліетилен низької щільності;

LLDPE – лінійний поліетилен низької щільності;

UNS – міжнародна класифікація сталей;

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт;

БАР – біологічно-активна речовина;

г - грам

ДФУ - Державна Фармакопея України;

КЯ - контроль якості;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛП – лікарський препарат;

ЛФ - лікарська форма;

ПЕ – полетилен;

ВСТУП

Сучасний ритм життя та бажання досягти належного ефекту від дій у короткі проміжки часу все більше робить популярними лікарські форми застосування, яких не є складним, не потребує додаткових засобів маніпуляції та залучення кваліфікованого персоналу, але є продуктивним. Продуктивність застосування будь-якого препарату ґрунтується, у першу чергу, на біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), та швидкості досягнення терапевтичного ефекту від їх використання. Біодоступність часто є залежною від поверхні розподілу речовини. Тому вибір лікарської форми що може забезпечити велику контактну поверхню, або такої що може вільно розподілятися у рідинах, та відповідно, легше всмоктуватися є таким що можна вважати бажаним при формуванні сучасної лікарської форми. Подібні властивості можна з певною упевненістю приписати швидкорозчинним лікарським формам таким як таблетки чи порошки в основі покращення розчинності яких є використання так званих шипучих компонентів. Компоненти які забезпечують швидку розчинність із виділенням CO_2 як допоміжного компоненту диспергування активних фармацевтичних речовин, або розподілу їх у розчині є, доволі популярною технологією і гарною альтернативою застосування розчинів великий об'єм яких незручно зберігати та транспортувати. [22]

Бажання пришвидшити настання терапевтичного ефекту та збільшити біодоступність, до оптимальної терапевтичної, активних фармацевтичних інгредієнтів з лікарської форми робить актуальною розробку технологічних та апаратурних схем виробництва шипучих лікарських форм таких як порошки.

Метою нашої роботи було розробити технологічну та побудоване на ній апаратурну схеми при використанні доступного для українського ринку обладнання. Досягнення поставленої мети забезпечувалося виконанням наступних завдань:

- провести моніторинг матеріалів, які формують робочі поверхні виробничого обладнання для одержання шипучих порошоків;

- систематизувати обладнання, що використовується безпосередньо для формування шипучих лікарських форм таких як порошки;
- побудувати апаратну схему в основі якої буде лежати технологічний процес зазначений у технологічній схемі виробництва шипучих порошків.

Практична новизна даної роботи полягає у розробці базової апаратурної та технологічної схем по виробництву шипучих порошків при можливості заміни окремих елементів цього виробничого ланцюга.

Результати проведених досліджень опубліковані у матеріалах тез...

РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЇ ШИПУЧИХ ПОРОШКІВ

Переваги шипучих дозованих лікарських форм порівняно з іншими пероральними лікарськими формами такі:

- можливість для спеціалістів покращити смак засобу;
- більш щадний вплив на шлунок пацієнта;
- маркетингові аспекти (шипучі можуть бути більш привабливими для споживачів, ніж традиційні лікарські форми). [1]

Недоліками шипучих лікарських форм є необхідність у при більших об'ємах, забезпечувати складний виробничий процес і, дуже часто, необхідність у спеціальних пакувальних матеріалах. [1]

Вибір обладнання для виготовлення будь-якої лікарської форми залежить від фізико-хімічних характеристик тих компонентів які входять до її складу. В першу чергу розглядаючи особливості поєднання тих чи інших компонентів традиційно звертають увагу на властивості активних фармацевтичних інгредієнтів. Однак у випадку формування лікарських форм із специфічним вивільненням компонентів, до яких належать і шипучі порошки та таблетки увагу необхідно звертати не лише на АФІ, а і на допоміжні речовини які можуть вплинути не лише на терапевтичний ефект чи ефективність застосування препарату, а і на тривалість використання обладнання яке буде застосовуватися для формування поточної лікарської форми. Внаслідок агресивного середовища яке може утворитися при взаємодії допоміжних компонентів у шипучих лікарських формах може траплятися значна кількість хімічно прогнозованих взаємодій між компонентами форми та робочими поверхнями. Така взаємодія може призвести не лише до візуального погіршення стану обладнання а й до необхідності заміни його окремих елементів або повному переоблаштуванні окремих вузлів та мереж. Недогляд який буде здійснений при умові що технолог не зважив на властивості активних компонентів та допоміжних речовин може в майбутньому призводити до втрати терапевтичної ефективності від застосування сформованого на такому обладнанні лікарського препарату. А втрата якості

лікарського препарату є шкідливою не лише з точки зору терапії для пацієнта а й економічно шкідлива для виробника, скільки втрата якості є втратою привабливості виробника на фармацевтичному ринку що відбувається внаслідок зниження його рейтингів та як результат продажів продукції. Тому правильний підбір обладнання у відповідності до об'ємів які необхідно буде охопити та властивостей всіх компонентів що будуть входити у зону впливу певного типу обладнання є завданням яке доведеться вирішувати професіоналам технологам задіяним у виробничому процесі та таким що формують засади для одержання високоякісного фармацевтичного продукту. [12-21]

1.1 Особливості складу шипучих порошків

Відповідності до Державної Фармакопеї України 2.0 (ДФУ) шипучими порошками називаються однодозові або багатодозові порошків, що вміщують кислоти та карбонати або гідрокарбонати, спроможність швидко реагувати у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Вони призначені для розчинення або диспергування у воді безпосередньо перед застосуванням. [2] Існують також вимоги до зберігання шипучих порошків та таблеток, які ґрунтуються на їх здатності до взаємодії компонентів в умовах підвищеної вологості. Виходячи з цієї характеристики необхідно забезпечувати граматичне упакування, що не пропускає газу та вологу. Часто такі умови можуть забезпечити значну тривалість зберігання лікарських форм такого типу.

Перелік компонентів які можуть бути використані з метою формування шипучих лікарських форм доволі широкий. Згідно Державної Фармакопеї України не характеризується які конкретно кислоти можуть бути використані з метою формування шипучої складової. Необхідно розуміти що надто активні кислоти не можуть бути використані внаслідок їх високої реакційної здатності як по відношенню до організму людини чи тварини так і у відношенні

активних контактних поверхонь які задіяні безпосередньо технологічному процесі одержання лікарської форми.

1.1.1 Кислоти для шипучих лікарських форм

Шипучі речовини складаються з розчинної органічної кислоти та карбонатної солі лужного металу, однією з яких часто але не обов'язково є АФІ. Вуглекислий газ утворюється, якщо ця суміш контактує з водою. Типові приклади використовуваних кислот включають:

- лимонна кислота;
- винна кислота;
- яблучна кислота;
- фумарова кислота. [1]

Наведені вище зразки кислот найчастіше використовують одноманітні функції забезпечення кислотної фази у шипучих лікарських формах що застосовуються для приготування розчинів для проковтування. Однак існують компоненти що виконують не лише технологічне призначення, а можуть також забезпечувати інші технологічні функції та викликати окремий терапевтичний ефект пов'язаний з їх особливою фармакологічною дією.

Одним з таких компонентів можна вважати кислоту аскорбінову. Вона є синтетичним замінником вітаміну С кума що немає високих показників біодоступності, але може викликати в організмі аналогічні зміни, до тих що викликаються природною аскорбіновою кислотою. Також цей компонент може забезпечувати антиоксидантну дію у фармацевтичних та харчових препаратах, Аналогічно може забезпечувати стабілізацію компонентів що здатні окиснюватись під впливом інших факторів. Здатність кислоти аскорбінової доформування CO_2 який буде спонукати інші компоненти що введені до твердої лікарської форми до швидкого розчинення залежатиме від концентрації, як самої аскорбінової кислоти, так і компоненти який буде з нею взаємодіяти.

Інші кислоти, що представлені у асортименті фармакологічних груп вітамінними препаратами, препаратами амінокислот тощо також можуть використовуватися із метою формування шипучих легкокорозивних твердих лікарських форм, але для них необхідно розраховувати більшу кількість параметрів, що пов'язана з їх складнішою і менш дослідженою структурою. Крім того необхідно забезпечувати стабільність самих цих компонентів при тих умовах, що вони є субстанціями природного походження. Компоненти синтетичного походження є більш стійкими внаслідок стабілізаційних дій, що здійснюється при виробництві чи синтезі з субстанцій, що мають аналогічне синтетичне походження.

1.1.2 Карбонати та інші компоненти для утворення шипучих лікарських форм.

Пришвидшення розчинення активних компонентів за допомогою виключно кислот не завжди є можливим. Опікуючою утворенням CO_2 , як спонукального фактора до пришвидшення розчинення активних фармацевтичних інгредієнтів необхідно враховувати, що формування цього газу, у більшості випадків, потребує долучення до кислотного компоненту речовини яка буде вступати із ним взаємодію. До таких речовин висувається безліч умов, перелік яких абсолютно повністю співпадає з вимогами що висуваються до інших допоміжних або активних компонентів складу лікарської форми. Однак винятковою умовою для формування шипучої форми є можливість взаємодії з кислотами. Такі вимоги відповідають наступні компоненти:

- бікарбонат натрію;
- карбонат натрію;
- сесквікарбонат натрію;
- гідрокарбонат калію;
- карбонат калію;
- карбонат аргініну.[3]

Як видно із переліку абсолютна більшість препаратів є карбонатами, власна похідними кислоти що легко руйнується із виділенням CO_2 . В окремих випадках використання кислоти вуглецевої як активного компонента утворення CO_2 здійснюється у харчовій промисловості і не лише. Однак вона потребує перебувати у розчиненому стані та формувати насичений розчин. У випадку з твердими лікарськими формами досягнення цього стану неможливе, тому цей компонент у якості основного компоненту утворення CO_2 ми не розглядаємо.

Забезпечення утворення CO_2 є невиключно результатами взаємодії кислот із карбонатами. Однак така технологія є найбільш популярною та економічною що призводить до необхідності забезпечити відповідні матеріали які будуть використовуватися для захисту приладів коми які будуть безпосередньо контактувати з цими допоміжними компонентами які мають високу активність при взаємодії. Також необхідно враховувати що взаємодія цих компонентів між собою може відбутися при надвисоких показниках вологості самої маси, що формується. Така практика вимагає використовувати зволожуючі компоненти які можуть забезпечити розрідження, при необхідності, чи зволоження маси без утворення середовища яке б спонукало карбонати та кислоти до взаємодії з утворенням відповідних газів. Тому для виготовлення твердих лікарських форм які потребують використання у якості допоміжних компонентів рідин в яких будуть розчинятися активні ферментичні інгредієнти або допоміжні компоненти будуть використовуватися розчинники з низьким вмістом води або абсолютно безводні розчинники. До таких розчинників можна віднести спирт етиловий у концентрації понад 70%, олії, ефір для наркозу, хлороформ, гліцерин (при врахуванні те що гліцерин є речовиною гігроскопічною), пропіленгліколь та багато інших які не належать до водних сумішей, або мають низький вміст води, бажано зв'язаної. Власне, застосування компонентів з високою гігроскопічністю дозволяє уникнути вивільнення води що може призвести до змішування двох компонентів у так званому напівводному середовищі з

вивільненням CO₂, безпосередньо, до приведення розчинення готового препарату перед застосуванням.

1.2 Вимоги до обладнання для виробництва шипучих лікарських форм.

Особливістю технологічного процесу по одержанню шипучих лікарських форм є те що компоненти які входять до складу основи, а іноді до активного складу є високореакційна здатними та мають виражені кислотні чи основні властивості. Власне, при поєднанні обидвох компонентів, що утворюють у процесі розчинення CO₂ ми маємо фармацевтичну технологічну бомбу з відстрокованою дією.

Формальна різниця між обладнанням яке використовується для одержання будь-якої іншої твердої лікарської форми та шипучої не існує. Різниця полягає лише у стійкості робочих поверхонь та можливості експлуатації прилада при використанні не лише допоміжних компонентів які мають низьку реакційну здатність та активних фармацевтичних інгредієнтів, а і для речовин які є більш активними у хімічному розумінні.

1.2.1 Матеріали робочих поверхонь

Основний удар на себе приймають матеріали, які безпосередньо формують або оброблюють ті компоненти, які будуть входити до складу готового лікарського засобу. Такий метафоричний удар є обставиною на яку необхідно зважати при виборі матеріалів для формування органів подрібнення. Вони першими після дозувальних приладів контактують безпосередньо з активними субстанціями та допоміжними компонентами. Їх стійкість має забезпечувати, у перспективі, відповідно якість переробленої сировини. Тому дуже важливим підібрати правильні матеріали які будуть стійкими до впливу фізико-хімічних характеристик компонентів Та не дозволять потрапити елементам з яких складається обладнання до складу готового засобу або проміжних продуктів.

Таким чином в першу чергу необхідно розглядати робочі поверхні, які будуть мати високу механічну стійкість. Механічну стійкість будуть забезпечувати виключно ті матеріали що будуть міцнішими та щільнішими по відношенню до компонентів які будуть оброблюватися ними. Серед найбільш популярних матеріалів які використовуються для формування робочих нееластичних поверхонь є сталі. Сталі - це комбіновані матеріали, сплави утворені поєднанням заліза, вуглецю та додаткових компонентів які забезпечують або механічну або фізико-хімічну стійкість фінального продукту. Сталі можна по-різному класифікувати в залежності від їх призначення, від складу та способу одержання. В нашу думку найбільш актуальним варіантом, що може стати у нагоді при виборі обладнання є класифікація за хімічним складом. Відповідності до цієї класифікації сталі можна розділити на вуглецеві: мало вуглецеві; середньовуглецеві; високовуглецеві; леговані: хромисті; марганцевисті; хром манганцевисті; хром нікелеві та інші.

Стійкість цих сталей залежить від співвідношення компонентів сплаву та технологія одержання умов одержання, наприклад, здійснювалася загартовування чи ні і як тривало. Однак гартованій сталі мають низьку пружну деформацію, що при роботі з над щільними компонентами може призвести до руйнування деталей, що відбувається дуже часто у подрібнювальних пристроях, контактна поверхня яких складається з елегованих сталей, а основна серцевина, тобто несуча поверхня з вуглецевих сталей, а іноді навіть із інших чорних металів.

Часто комбінація матеріалів може бути не у форматі сплавів, а у вигляді нашарувань різного типу матеріалів на центральну ядрову частину. Такий вид обробки та формування матеріалів часто застосовується при використанні медичних сталей, з метою полегшення конструкції та балансування приладів може застосовуватися кольорові сплави на основі міді. У таких випадках формування робочих поверхонь відбувається у декілька етапів, які починаються з формування основної болванки, яка не має робочої поверхні, а

завершується нанесенням фінального покриття та доведенням робочої поверхні до необхідної якості, відповідно до технічної мети з якою вона буде використовуватися, наприклад, гострінням леза.

У промисловості, зміни у використанні матеріалів відбуваються повільно. Обладнання, задіяне в контакті з продуктом, виготовлено переважно з аустенітної нержавіючої сталі, що за міжнародною класифікацією (UNS) маркуванням має коди: 304L або S30403 і 316L або S31603. Задовільна продуктивність цих матеріалів у більшості застосувань у поєднанні з хорошою доступністю матеріалів за прийнятними ціновими рівнями створює незначний стимул для змін.[5]

Історично склалося так, що в областях, де 316L не був достатнім, альтернативним вибором був сплав з високим вмістом Ni-Cr-Mo C-276 (UNS N10276). У 70-х і 80-х роках минулого століття було розроблено численні проміжні сплави 316L і C-276, які забезпечували хімічну та корозійну стійкість, необхідні для фармацевтичної промисловості. Деякі з цих сплавів популярні в сенсі доступності та використання на ринку, і хоча розробка сплавів триває, вона відбувається набагато повільніше. Ці сплави загалом можна розділити на дві сімейства, ідентифіковані як супераустенітні та високошвидкісні нержавіючі сталі. Супераустенітна нержавіюча сталь. З супераустенітних нержавіючих сплавів найбільше застосування отримав сплав AL-6XN (UNS N08367). Цей сплав номінально 25Ni-20Cr-6Mo, а залишок, по суті, становить залізо. Див. статтю «Корозія нікелю та сплавів на основі нікелю» в журналі «Корозія: матеріали», том 13В довідника ASM, 2005, щоб отримати інформацію про інші сплави Ni-CrMo, а також водну та високотемпературну корозію. Додавання з високим вмістом хрому та молібдену призводить до отримання сплаву, який є дуже стійким до точкової атаки, але, що більш важливо, стійкий до щілинної корозії. Лабораторні випробування для оцінки стійкості до локальної корозії були розроблені та корисні для визначення відносної стійкості різних матеріалів до кислих хлоридних середовищ. Ці тести не слід використовувати для прогнозування

точної поведінки в інших середовищах, а порівняння одного набору даних з іншим слід проводити з обережністю, оскільки результати можуть відрізнятись. Однак матеріали, які показали стійкість у цих випробуваннях, продемонстрували здатність добре працювати в умовах, коли 316L вийшов з ладу через локальну корозію, таку як щілинна корозія. Щілинна корозія виникає в нержавіючих сталях 304L і 316L, коли умови в тісній щілині стають більш суворими, ніж навколишнє середовище. Нержавіюча сталь набуває стійкості до корозії завдяки утворенню захисного оксидного поверхневого шару. Цей шар, що складається в основному з оксидів хрому, легко утворюється в присутності кисню. Цей захисний шар чутливий до пошкодження галогенами, але якщо в навколишньому середовищі присутній кисень, відновлення плівки часто відбувається досить швидко, щоб запобігти будь-яким значним пошкодженням. За відсутності джерела для поповнення кисню, наприклад у тісній щілині, корозія може прискоритися, оскільки доступний кисень споживається, а рН падає в результаті процесу корозії. Іншим місцем, де збіднений кисень може призвести до корозії нержавіючої сталі, є низькі точки систем трубопроводів без відповідних стоків. Дуплексна нержавіюча сталь. Існує ряд дуплексних нержавіючих сталей. Сплав 2205 (UNSS32205) містить 22Cr-5Ni-3Mo і широко використовується в промислових і хімічних процесах. На сьогоднішній день дуплексні сплави знайшли мало застосування у фармацевтичному обладнанні, але їх відносна вартість і властивості роблять їх придатними кандидатами для заміни 304L і 316L. Завдяки вмісту хрому та молібдену матеріал має кращу стійкість до точкової та щілинної корозії, ніж нержавіюча сталь 316L, а також стійкий до корозійного розтріскування під впливом хлоридів завдяки мікроструктурі аустенітфериту (дуплекс). Загалом, дуплексні сплави є магнітними, дещо гіршими для формування та вимагають більшої обережності у виготовленні, ніж аустенітні сорти.[5]

Стойкість до корозії може бути збільшена за рахунок використання такого матеріалу, як титан. У чистому вигляді цей компонент не

використовується з метою формування обладнання однак може бути застосований у вигляді покриття. Титано чистим у вигляді є важким та крихким матеріалом але дуже стійким до стирання, що робить його дуже технологічним по відношенню до обладнання яке піддається значному фізичному навантаженні на стирання. Застосування того чи іншого матеріалу для виробництва робочої поверхні або окремих елементів що будуть контактувати з шкідливими факторами повинно враховувати і економічну складову. Дійсно використовувати найсучасніші методи захисту обладнання є обґрунтованим технологічно у випадку якщо підприємство має значні потужності та потребує масового виробництва. У випадку штучного виробництва застосування високоякісних дорогих та високоефективних матеріалів не завжди буде обґрунтованим кому особливо якщо це виробництво є експериментальним. Тому необхідно зважати на всі за і проти які можуть виникати на шляху до вибору обладнання та матеріалів з якого воно виробляється.

1.2.2 Матеріали допоміжного обладнання

Окремі види обладнання що використовуються у промисловості мають значно менші вимоги по стійкості до шкідливих факторів які можуть бути викликані допоміжними чи активними компонентами лікарської форми, що є швидкорозчинною. Такі види обладнання використовуються не безпосередньо для виробничих процесів, які мають у своєму технологічному складі необхідність змінювати фізичний стан, механічні характеристики, плинність матеріалу, а лише забезпечують транспортну чи подібну активність, без якої неможливо досягнення фінального завдання тобто виробництва готового засобу. Таке обладнання складається із значної кількості компонентів які безпосередньо контактують із субстратами з яких виробляються препарати, але у дуже короткі терміни та, часто, без обмеження об'єму, що в значній мірі збільшує стійкість обладнання до того впливу який може бути забезпечений

компонентом який транспортується, упаковується або взаємодіє з обладнанням у інший спосіб.

З метою забезпечення належного здійснення всіх процесів по формуванню готового продукту чи препарату часто використовують полімерні матеріали які не мають відношення до неорганічної природи. Дуже часто використовуються різноманітні похідні синтетичного походження, аналоги каучуків які забезпечують герметичність транспортних трас на підприємстві, яке перенесення компонентів по конвеєру з однієї точки в іншу без нанесення механічного пошкодження готовим чи проміжним продуктом. А іноді їх використовують із метою створення упакування кому внаслідок того, що вони є абсолютною індиферентними по відношенню до тих компонентів, які вони захищають.

Однією з найпоширеніших груп полімерних матеріалів які використовуються з метою створення окремих вузлів примикань та знаходяться у застосуванні у галузі пакування є похідні етилену. Найбільшою групою є поліетилен.

Поліетилен (ПЕ) — звичайний пластик, виготовлений з етилену у великих кількостях і популярний матеріал із широким спектром застосування

Поліетилен не має запаху, нетоксичний, на дотик схожий на віск, має чудову стійкість до низьких температур (мінімальна робоча температура може досягати $-100\sim-70^{\circ}\text{C}$), хорошу хімічну стабільність і може протистояти більшості кислот і лугів (не стійкий до окислення). кислота). Нерозчинний у звичайних розчинниках при кімнатній температурі, низьке водопоглинання, відмінна електроізоляція

За способом полімеризації, молекулярною масою та структурою ланцюга поліетилен поділяється на поліетилен високої щільності (HDPE), поліетилен низької щільності (LDPE) і лінійний поліетилен низької щільності (LLDPE).

Існує три поширених варіанти полімерного поліетилену на вибір: ПЕ300, ПЕ500 і ПЕ1000

З трьох варіантів поліетилену ПЕ300, також відомий як PE-HD («висока щільність»), має найнижчу молекулярну масу. Полімерні ланцюги відносно короткі порівняно з двома іншими варіантами. Цей матеріал є відносно м'яким, його легко обробляти, його можна використовувати, зокрема, для виготовлення контейнерів та обладнання.

ПЕ500 - також відомий як PE-HMW ("високомолекулярна маса") - має найвищу щільність, міцність, жорсткість і твердість з трьох варіантів завдяки своїй кристалічності. Цей поліетиленовий пластик є першим вибором, якщо ці властивості потрібні, наприклад, для певних електронних компонентів або ріжучих килимків.

ПЕ1000 має підвищену стійкість до стирання. Завдяки своїй надзвичайно високій молекулярній масі він також відомий як PE-Ultra High Molecular Weight («Надвисока молекулярна маса»). Надзвичайно довгі молекулярні ланцюги забезпечують особливо високу ударну міцність, тобто цей поліетиленовий пластик може поглинати багато енергії під час удару, не руйнуючись. Розглядаючи властивості поліетилену ультрависокої стійкості з надвисокою молекулярною масою можна прийти до висновку, що такі елементи що будуть складатися з цього полімерного матеріалу можуть виконувати більш складний функціонал, аніж лише, забезпечення щільного примикання чи вузлового поєднання. З таких матеріалів може складатися навіть дробильні поверхні у випадку, що матеріал, який буде подрібнюватися не має щільності вищу за даний полімер. Також такі полімери відзначаються високою стійкістю до слабких лугів та кислот, які можуть бути основною складовою шипучих лікарських засобів таких як порошки для приготування розчинів.

Висновок до розділу 1

Проведення аналіз показав що для формування поверхонь що мають безпосередній контакт із активним та допоміжними компонентами, що формують шипучі лікарські форми, що застосовуються для прискорення

розчинення чи розподілу активних фармацевтичних інгредієнтів, та покращують їх сорбцію в організмі може застосовуватися матеріали полімерного типу, що складаються з композиції поліетилену, сплави, що мають в своїй основі високовуглеродисті сталі та інші матеріали, що можуть забезпечувати фізичну та хімічну стійкість при обробці речовин, що входять до пропису препарату, який виготовляється.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Методи досліджень які використовувалися під час розробки даної теми ґрунтується на статистичній обробці та методах прогностичного оцінювання можливості використання тих чи інших матеріалів та обладнання з метою формування лікарських форм пришвидшеного розчинення для речовин розчинення яких у традиційний спосіб може викликати зміни або деструктивні явища у організмі.

Для виконання роботи використовували матеріали та прилади, що пройшли метрологічний контроль і мали посилання на ДСТУ із зазначенням термінів придатності. Усі матеріали (інструменти, поверхні, скло тощо) перед застосуванням оброблялися у відповідності до вимог Належної лабораторної та Належної виробничої практики у відповідності з потужностями та об'ємами дослідної бази.

У розділах наводиться сутність основних методів дослідження, що використані у роботі для вирішення поставленої мети. Докладність їх викладення зумовлена широтою застосування у лабораторних та умовах виробництва малої серії.

Усі отримані під час експериментальних досліджень результати групувалися, зводилися у таблиці та статистично оброблялися методами варіаційної і кореляційної статистики. У роботі використовувалися програмні компоненти та продукти компаній Microsoft, Parametric Technology Corporation та інші.

2.1 Матеріали досліджень

Матеріали дослідження склалися зі зразків обладнання що використовуються на різних ділянках виробничого процесу по одержанню шипучих лікарських форм, таких як порошки. Вивчалися каталоги обладнання яке є доступним для вітчизняного фармацевтичного виробничого ринку. При аналізі обладнання використовувалися відкрите торгівельні площадки які займаються наданням допомоги у галузі виробництва засобів важкої механізації, що використовується з метою одержання фармацевтичної чи

хіміко-фармацевтичної продукції. Також вивчалися прилади які склали виробничі лінії по упакованню, дозуванню, маркуванню, штрихкодуванню та інших функціях, що забезпечують формування упаковки, яке відповідає міжнародним вимогам до якості готової продукції.

Обладнання що використовувалося з метою формування досвідної апаратурної схеми було як вітчизняного так і закордонного походження що дозволяло розробити схему вірогідність застосування якої у реальній фармацевтичній виробничій практиці мала високі шанси.

2.2 Методи дослідження

Порівняльний аналіз був основним методом дослідження ефективності застосування того чи іншого виду обладнання для одержання продукту з необхідними фармако-технологічними характеристиками, у об'ємах що визначається виробничою потребою. Порівняння забезпечувалося на підґрунті потужності при витратах певної кількості ресурсів на забезпечення формування готового продукту необхідної якості. Порівнювалося виключно показники які визначали виробничу здатність по відношенню до компонентів що забезпечують необхідні фармако-технічні характеристики.

Враховувалися можливості модернізації як окремих вузлів, та і агрегатів без зміни основної апаратної частини, яка забезпечувала виробництво готового продукту або напівфабрикату, що в подальшому використовувався би для одержання готового продукту. Вивчалися показники продуктивності при різних ступенях завантаження обладнання. З'ясовувалися у порівняльному форматі технологічна вигідність та економічна доступність зразків обладнання, а також вивчалися відгуки по практичному використанню такого обладнання у виробничому процесі при одержанні подібних лікарських форм, що розглядалися в нашій роботі.

Одержані дані обраховувалися за загальними показниками статистики шляхом одержання середнього арифметичного значення, яке ставало відправною точкою у з'ясуванні ефективності або неефективності застосування того чи іншого виду обладнання, з таким чи Іншим видом

покрив, яке може бути використано у виробництві шипучих лікарських форм твердої консистенції.

Висновок до розділу 2

Матеріали та методи що використовувалися для аналізу та розробки оптимальної технологічної та апаратурної схеми виробництва шипучих порошків дозволили досягти поставленої мети і одержати моделі що можливо використовувати у промислових умовах після адаптації до необхідних показників виробництва, що можуть визначатися об'ємами виробництва фармацевтичної продукції та умовами здійснення виробничих процесів.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СХЕМ ВИРОБИЦТВА ШИПУЧОГО ПОРОШКУ

Для з'ясування типу обладнання та його переваг чи недоліків по відношенню до ефективності формування лікарської форми, що має бути вироблена нами було обрано відкриту рецептуру шипучого порошку не захищено на поточний момент авторським правом, як на території України так і за її межами, без урахування держав, які не долучилися до практики захисту авторських прав на інтелектуальну власність.

Такий порошок містить компоненти, які наведено у таблиці 3.1. Відповідно до наведеної рецептури ми проводили вибір обладнання, що використовуватися з метою здійснення всіх маніпуляцій по виробничих процесах, які мають бути задіяні для одержання готового порошку у саше.

Таблиця 3.1

Зразок рецептури шипучого порошку на одне застосування

	Речовина	Кількість, мг
1	Кислота аскорбінова	400
2	Натрію аскорбат	675
3	Фруктоза	325
4	Кислота лимонна	1200
5	Натрію гідрокарбонат	1600
6	Ароматизатор	100
7	Барвник	100
Загальна маса:		4400

Сама рецептура містить активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) – синтетичний аналог вітаміну С. Вітамінізована композиція складається з кислоти аскорбінової у кількості 400 мг, та більш стійкої натрієвої солі – натрію аскорбінату, у кількості 675 мг, що еквівалентна 600 мг кислоти аскорбінової. Властивості цих компонентів є специфічними і потребують додаткового забезпечення збереження активності даних біологічно активних речовин (БАР) за рахунок вибору матеріалів з яких будуть складатися робочі

поверхні та елементи коми які безпосередньо будуть контактувати з названими інгредієнтами.

Допоміжні компоненти які використовуються для забезпечення органолептичних характеристик ми не визначали, чітко. Така особливість пов'язана із ймовірною зміною рецептури яка може відбутися внаслідок наявності тих чи інших побажань по формуванню специфічних характеристик кінцевого продукту. Наприклад, може бути обрано ароматизатор який буде забезпечувати аромат, якогось, екзотичного або тропічного фрукту, у поєднанні з відповідним смаком та кольором. Формування апельсинового аромату може бути забезпечено використанням ефірної олії або іншого ароматизатора, що формує запах цитрусових та застосування кольорових допоміжних речовин у різному співвідношенні, що будуть забезпечувати помаранчевий колір, як варіант порошок соку кореня червоного буряку, у поєднанні з менш інтенсивне забарвленим компонентом жовтого кольору, що не обов'язково.

3.1 Технологічні характеристики компонентів рецептури

Визначення обладнання, яке буде використовуватися для одержання шипучого порошку може складатися з декількох етапів. Першим, серед таких етапів, може бути визначення фізико-хімічних характеристик біологічно активних компонентів які входять до складу. При вивченні цих характеристик може бути з'ясовано чи не відбуватиметься взаємодія між активними елементами композиції фармацевтичного препарату та робочими поверхнями апаратів та вузлів які будуть входити до складу лінії по виробництву засобу за відповідною рецептурою.

Крім хімічної взаємодії яка може відбуватися між елементами апаратів та компонентами рецептур необхідно враховувати знос які будуть відбуватися для самого обладнання в результаті механічної взаємодії або іншого типу фізичної взаємодії між аналогічними елементами.

Однією з важливих характеристик яку необхідно враховувати може бути взаємодія вже готового порошку з елементами упакування що буде застосовуватися для попереднього або кінцевого формування препарату. Тому необхідно розглядати саму структуру препарату, з точки зору компонентного складу, як таку що має потенційну активність по відношенню до різних типів упакування та необхідно обирати такі упакування яке буде максимально неактивним у відношенні активних фармацевтичних інгредієнтів рецептури й допоміжних компонентів, що входять до її складу.

Другим фактором, який необхідно враховувати може стати особливості допоміжних речовин та/або півпродуктів чи напівфабрикатів, що можуть бути утворені при поєднанні допоміжних речовин та активних компонентів чи суми допоміжних компонентів, які утворюватимуться під час тих чи інших маніпуляцій із складовими. При наявності додаткових маніпуляцій з використанням компонентів які не є складовими фінальної рецептури необхідно враховувати взаємодію цих речовин чи їх середовища з інгредієнтами рецептури та вплив який вони будуть сумарно створювати на поверхні обладнання що буде використовуватися для одержання готового препарату.

Розглядаючи властивості кожного з інгредієнтів нами було з'ясовано, що всі перелічені у рецептурі є твердими речовинами. Ймовірним виключенням можуть бути ароматизатори, які можуть фіксуватися при використанні сухих інгредієнтів властивості яких зазвичай не відрізняються значною активністю або можуть становити приналежність до тієї самої групи допоміжних речовин, або навіть до того самого виду, що застосовується для формування основної композиції рецептури шипучого порошку, виробництво якого здійснюється.

3.1.1 Активні фармацевтичні інгредієнти зразка

Властивості АФІ, що входять до складу рецептури наведеної у таблиці 3.1 мають приблизно рівні значення. Однак унаслідок неоднорідності самого складу активних фантастичних інгредієнтів що входять до складу активної

композиції рецептури необхідно враховувати взаємодію кожного з них у форматі все самостійної активності та сукупної активності. Бажано також проводити планування по ймовірності виявлення типу взаємодії, що може відбутися при поєднанні з тією чи іншою групою допоміжних речовин у шипучому порошку. Так у складі нашої композиції знаходиться кислота Аскорбінова та кислота лимонна, що у поєднанні з наявним у прописі натрію гідрокарбонатом може забезпечувати утворення у воді вуглекислоти. Власне сама рецептура і говорить про те, що частина з препаратів кислоти аскорбінової буде виступати у ролі компонента який буде забезпечувати при розчиненні виділення CO_2 та спонукати всю композицію до активного розчинення.

Кислота аскорбінова являє собою кристалічний порошок білого або майже білого кольору, в окремих випадках безбарвні кристали, що здатні змінювати свій колір під впливом повітря та вологи. Фізико-хімічні характеристики цього компоненту передбачають легку розчинність у воді та помірно у спирті етиловому 96%. При взаємодії з термічними факторами може плаватися за температури 190°C , що в окремих випадках може призводити до розкладання.[6] Використання компоненту за такими характеристиками потребує, під час формування готового засобу, уникати взаємодії кисню повітря та вологи. Надмірний вплив цих факторів може спотворити характеристики, що може спостерігатися візуально та призвести до втрати готового засобу, за рахунок невідповідності вимогам, що висуваються до готової продукції, а власне за кольором та консистенцією.

Натрію аскорбінат є біологічною формою вітаміну С наряду з іншими аналогами мінеральних солей аскорбінової кислоти. Біодоступність натрій аскорбінату у порівнянні з кислотою аскорбіновою немає переваг. Це активний 13% від загального вмісту кислоти аскорбінової у твердих лікарських формах. За властивостями - це кристалічний порошок без запаху білого кольором, іноді жовтуватого відтінку з салонним присмаком. Це інгредієнт легко розчиняється у воді за рівнем рН знаходиться в межах від семи до восьми. [7]

Поєднання кислоти аскорбінової та натрію аскорбінату виявляє більшу активність у розчиненому стані при взаємодії з багатьма біологічно активними речовинами, що дозволяє використовувати їх, поміж іншого, як стабілізатори, антиоксиданти та регулятор кислотності. Однак така здатність до взаємодії з різними компонентами потребує дослідження за ознакою можливої взаємодії з робочими елементами машин та апаратів, які будуть використовуватися для одержання препаратів із них.

3.1.2 Допоміжних компоненти порошку

Вибір допоміжних компонентів – важливий етап у розробці лікарського засобу, оскільки має включати не лише прийняття рішення про формування певної лікарської форми, яка буде зручною до застосування, за певних обставин, а й буде створювати ряд умов, які дозволять препарату довше зберігатися, задовольняти органолептичні потреби, тощо.

У нашому випадку всі компоненти крім суто органолептичних, за показниками смаку та аромату, були визначені первинними рецептурами, чий склад сформувався достатньо давно (для того, щоб стати вільним від захисту). За таких обставин ми вирішували суто практичне питання – з'ясування характеристик, що можуть специфічно вплинути на обладнання, яке повинно бути застосоване для формування препарату з цими інгредієнтами у повному виробничому циклі – від відважування, до упакування.

Компонентами, які виконують основне технологічне завдання – формування швидкорозчинного шипучого порошку є кислота (у нашому випадку лимонна) та компонент, який вступатиме з нею у взаємодію у водному середовищі з вивільненням вуглецевокислого газу, який спонукатиме АФІ до швидкого розчинення натрію гідрокарбонат. У подібних рецептурах шипучість масі можуть забезпечувати і інші композиції, але ми дотримувалися основної рецептури, оскільки її вдосконалення за складом не було нашим завданням.

Окрема роль відводилася фруктозі, що забезпечувала не лише органолептичні характеристики, а й дозволяла створити відповідне середовище, для маскування надлишку кислотності (смакової) у розчиненого субстрату. Фруктоза немає нейтральної реакції тому її варто було розглядати у розрізі активності по відношенню до матеріалів, що застосовуються не лише і структурі робочих поверхонь, а й елементів транспортерів та упакування.

Державна Фармакопея України другого видання описує фруктозу, як кристалічний порошок білого або майже білого кольору, дуже солодкий на смак та дуже легко розчинна у воді, розчинна в етанолі (96%) субстанцію. [6] Однак ДФУ 2.0 не враховує характеристики, що є важливими для вибору обладнання, а саме розміри окремих частинок та здатність до взаємодії з іншими матеріалами (особливо обладнання), що ми у подальшому досліджували.

Опис лимонної кислоти у ДФУ має на меті надати загальну характеристику, а тому для нас він був, виключно, орієнтовним, для формування загального враження перед початком вибору технологічного рішення по роботі із цією субстанцією. Отож, відповідно до ДФУ 2.0 маємо два види лимонної кислоти порівняння характеристики, яких наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Властивості лимонної кислоти відповідно до ДФУ 2.0 [6]

	Лимонна кислота безводна	Лимонна кислота моногідрат
Опис	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, безбарвні кристали або гранули	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, безбарвні кристали або гранули. Вивірюється на повітрі
Розчинність	Дуже легко розчинна у воді, легко розчинна в етанолі (96%). Плавиться при температурі близько 153 °C із розкладанням	Дуже легко розчинна у воді, легко розчинна в етанолі (96%).
Зберігання	Без специфіки	У повітронепроникному контейнері

Опис обох видів лимонної кислоти, які має державна нормативна документація є подібним для обидвох версій. Однак є відмінність при розчиненні, що може бути свідченням більшої активності по відношенню до обладнання, яке буде використано для її переробки у лікарських препарат (ЛП) або у необхідну для нас систему складових основи лікарської форми (ЛФ).

Наступний компонент основи – натрію гідрокарбонат, який згідно з ДФУ є кристалічним порошком білого чи майже білого кольору. Даний інгредієнт розчинний у воді, практично не розчинний у етанолі [6], що робить його відмінним компонентом для формування основи для легкокорозчинної у воді лікарської форми. Як безводна субстанція, він має помірну гігроскопічність, що повинно враховуватися при обрахунку специфічних характеристик обладнання і матеріалів, які застосовуються у виробничих та невиробничих процесах по одержанню швидкокорозчинних твердих лікарських форм, таких як шипучі порошки. Поєднання активних, за показником «шипучість», компонентів у складі одного засобу чи напівфабрикату створює передумови, для розгляду ймовірного підвищення впливу суми компонентів на робочі поверхні.

Властивості ароматизаторів та барвників, найчастіше повинні компенсуватися буферною складовою основних або допоміжних компонентів основи. У нашому випадку, лимонна кислота на натрію гідрокарбонат можуть виконати цю функцію. А активні фармацевтичні інгредієнти такі як аскорбінова кислота та її похідні спроможні виконувати стабілізаційну функцію. У випадку аскорбінатів, які мають функцію АФІ у нашій рецептурі, більше необхідно опікуватися дотриманням умов, що запобігатимуть надмірному зволоженню маси порошку, що буде виготовлятися. Така волога може фіксуватися на поверхні сухих компонентів, з яких скрадатиметься основа та загальний склад шипучого швидкокорозчинного порошку. Додаткове підсушування може вирішити таке завдання, що створює передумови для використання попередньо підготовлених – висушених у відповідності до стійкості до впливу компонентів до активних факторів висушування. До того

ж висушування повинно здійснюватися не лише на етапі до створення проміжних продуктів, а й на всіх інших і повинен досліджуватися рівень зволоженості маси на чи до етапу відважування та відмірювання складових рецептури.

Все наголошене спонукало нас до дослідження стійкості зразків наближених до типів матеріалів, які застосовують для формування робочих чи дотичних до складових рецептури.

3.2 Взаємодія компонентів рецептури зразка з різними матеріалами робочих поверхонь

Вивчення взаємодії компонентів рецептури наведеної у таблиці 3.1. дозволило встановити окремі види матеріалів, що недоречно застосовувати у роботах з складовими шипучого порошку. Попередні дослідження продемонстрували низьку ефективність застосування продуктів прямої переробки біологічних середовищ та матеріалів для одержання робочих засобів, якими оброблюватимуться, або транспортуватимуться, чи здійснюватимуться інші дії, як з окремими складовими рецептури так і з одержуваними півфабрикатами та пів продуктами та готовим засобом. До таких матеріалів можна віднести всі види деревини, не зважаючи на їх індіферентність по відношенню до АФІ та допоміжних речовин, їх складне формування та обробка до та після взаємодії із складовими рецептури є економічно та технологічно необґрунтованим.

Застосування природніх каучуків для створення передракових систем, виглядає привабливим з технологічної позиції, але технічний знос та висока вартість, як наслідок коштовного та ексклюзивного видобування перетворює їх на елітарний, а тому менш привабливий зразок матеріалів.

Те що і до каучуків та деревини, можна віднести і до мінеральних чи геологічних порід, що у обробленому, але не перетвореному на комбіновані матеріали є дорогим, має менший коефіцієнт корисної дії, або наявні побічні фактори, що роблять їх малопривабливими чи шкідливим для використання

разом з АФІ та допоміжними речовинами що входитимуть до складу готового лікарського засобу виробленого у значних (порівняно з малою серією аптек) кількостях.

Тому ми зупинили свій вибір по вивченню взаємодії компонентів, на дослідженні матеріалів, які широко використовуються у виробництві промислового обладнання. І розпочали дослідження корозійної стійкості сталей які широко застосовують у структурі робочих /контактних поверхонь виробничого та не виробничого обладнання. Також використовувалися і зразки нижчої якості сплавів, для з'ясування економічної доречності використання дорожчих зразків.

Дослідження здійснювалося із зразками сплавів у рідкому – водному середовищі при поєднанні з АФІ та допоміжними компонентами, що вводилися поступово і формували півфабрикати у імітованих виробничих умовах.

Результатом стало одержання результатів вивчення корозійної стійкості що відображені у рисунку 3.1





День	Розчин #1	Розчин #2	Розчин #3	Розчин #4
Перший				
Другий				
Третій				
П'ятий				

Рисунок 3.1 – Корозійна стійкість низьковуглецевих сталей

Аналіз малюнку демонструє, що зразки, які піддавалися впливу Розчину #1 - повного вмісту АФІ та допоміжних компонентів у воді піддавало зразок сплаву найбільшому корозійному впливу. В свою чергу Розчини #2 та #3 які включали АФІ та лимонну кислоту і АФІ та натрію гідрокарбонат відповідно також викликали значну корозію. У зразку #4, що містив лише АФІ, що у нашому випадку були кислотою аскорбіновою та її похідні. Також можна зробити висновок, що використання таких зразків низьковуглецевих сталей, може бути доречним при врахуванні їх механічної стійкості.

Дослідження літературних джерел, продемонструвало наявність даних про дослідження корозійної здатності середовищ, які містять аскорбінову кислоту та її похідні по відношенню до різних сплавів сталей, що застосовуються у медичній, харчовій та хіміко-фармацевтичній промисловостях. Так стверджується, що у досліді дії аскорбінової кислоти на корозію сталі в насиченому розчині, найкраща інгібуюча ефективність, тобто найдовший час ініціації пітінгу, була отримана в присутності 10-3 М аскорбінової кислоти, тоді як нижчі і вищі концентрації показали скорочення періоду без пітінгу. Така загальна поведінка аскорбінової кислоти пояснюється її здатністю утворювати хелати різної розчинності з різними співвідношеннями метал/ліганд і ступенями окислення хелатного заліза. Припущення, що аскорбінова кислота сприяє відновному розчиненню пасивного шару при більш високих концентраціях інгібітору, було підтверджено циклічною вольтамперометрією та спектроскопією ATR FTIR. Припускають, що загальний інгібуючий ефект при нижчих концентраціях зумовлений утворенням нерозчинних поверхневих хелатів та ефективним блокуванням адсорбції Cl^- на поверхні пасивної плівки. Виражений інгібуючий ефект, який спостерігався після початку пітінгу, пояснюється утворенням резистивної плівки на ділянці пітінгу. [8] Тобто застосування аскорбінової кислоти може мати протективний ефект по відношенню до металів, що входять до складу робочих поверхонь, що безпосередньо контактують з АФІ рецептури. Така активність може значно спрощувати вибір

обладнання для виготовлення лікарських форм з кислотою аскорбіною, однак потребує регулярної перевірки та обробки поверхонь, для позбавлення від надлишку комплексів з кислотою аскорбіною, при умові низького та підвищеного механічного навантаження.

Дослідження високо вуглецевих сталей медичного призначення продемонструвало високу стійкість до всіх компонентів рецептури у всіх досліджених співвідношеннях, при яких препарат буде виготовлятися або використовуватися. Стійкість корозійна була абсолютною у період до місяця (триваліші дослідження не здійснювалися). Механічна стійкість не досліджувалася.

Для подальшого визначення обладнання, що буде використовуватися для виробництва порошку було необхідно провести розробку алгоритму дій, які було сформовано у технологічну схему.

3.3 Технологічна та схема виробництва швидкорозчинного порошку

Виробництво порошків відрізняється від інших твердих лікарських форм відсутністю стадій пов'язаних з формуванням компактною геометрією засобу. У більшості випадків немає необхідності гранулювання маси у будь-який спосіб, не здійснюється формування чи спресовування компонентів. Компактування може застосовуватися з метою позбавлення надлишкової рухливості чи забезпечення використання пакування меншого розміру, при умові збереження маси засобу.

Однак решта стадій, не пов'язаних із наданням масі більшої щільності чи дозуванням-формуванням, можуть мати більшу специфічність, що може бути спричинено необхідністю доведення кожної частини порошкової речовини до певної розмірної характеристики, що у нашому випадку, при розчиненні забезпечуватиме рівномірність розподілу часток у розчині. Приклад розробленої нами технологічної схеми виробництва порошку за рецептурою вказанню у таблиці 3.1 наведено на рисунку 3.2

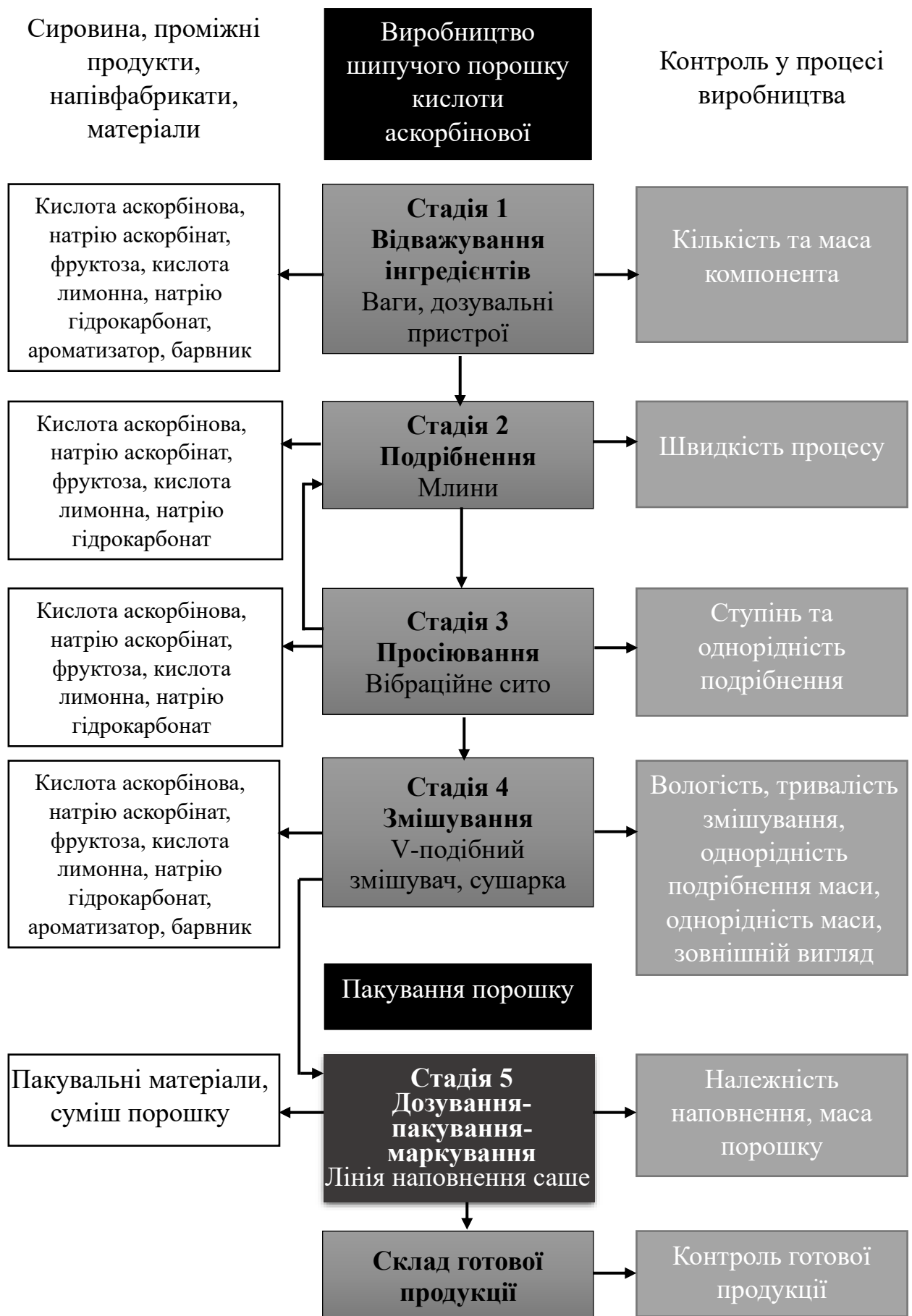


Рисунок 3.2 – Технологічна схема одержання шипучого порошку кислоти аскорбінової

Відповідно до технологічної схеми розробленої нами для одержання швидкорозчинного препарату кислоти аскорбінової ми маємо 5 виробничих ділянок, що забезпечують формування готового до відпуску препарату виголеного у великій серії. Кожна зі стадій такого виробництва потребує свого типу обладнання, з потужністю що відповідає призначенню та вимогам по об'ємам та швидкості формування. Розроблена схема (рис.3.2) має узагальнений характер, хоча і демонструє деталізацію, як на стадії 4, по типу обладнання, що може бути використане для здійснення відповідних операцій. Однак, навіть за таких обставин є допуск у потужностях. Для забезпечення розробки апаратної схеми нами було вирішено розглядати виробничий цикл тривалістю в одну зміну, при часових межах 6 годин на все виробництво, з отриманням 44,000 кг маси розфасованої у саше по 4400,00 мг.

Розрахунки маси кожного компоненту на виробництво такої кількості саше, без врахування втрат, що можуть відбутися з технічних причин наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Обраховані кількості на 44,000 кг порошку

	Речовина	Кількість, мг	Кількість, кг
1	Кислота аскорбінова	4000000	4,000
2	Натрію аскорбат	6750000	6,750
3	Фруктоза	3250000	3,250
4	Кислота лимонна	12000000	12,000
5	Натрію гідрокарбонат	16000000	16,000
6	Ароматизатор	1000000	1,000
7	Барвник	1000000	1,000
Загальна маса:		44000000	44,000

3.3.1 Відважування компонентів порошку

Дозування всіх складових компонентів рецептури у кількостях наведених у таблиці 3.3 може бути здійснено за масою за відсутності вказівок

про специфічні характеристики інгредієнтів, наприклад їх рідкої консистенції. В інших випадках дозування може відбуватися об'ємними дозаторами проточного чи іншого типів.

Стадія 1. Відважування інгредієнтів. Відважування компонентів у кількості від 1,000 до 50,000 кг може бути здійснено на підвісних терезах у тих випадках, коли для цього є передумови. Дозування на такому вимірювальному пристрої може бути здійснено у транспортній тарі, при наявності свідчень підтвердженої маси самої тари.

За умови необхідності потокового дозування або часткового дозування з транспортної тари необхідно використовувати терези, або дозуюче обладнання, що має стаціонарне розташування, на ділянці біля ємностей чи транспортерів, що спрямовуватимуть відміряний матеріал до наступних стадій. Зразок таких терезів наведено на рисунку 3.3, а їх варіанти, що можуть застосовуватися і для інших кількостей речовин у таблиці 3.4.



Рисунок 3.3 – Терези платформені

Таблиця 3.4

Типи промислових терезів

	Min, кг	Точність вимірювань, ±кг	Max, кг
Grunhelm GSC-051	0,05	0,05	50,00
Днепровес ВПД2020Л	4,00	0,20	500,00
Стандарт Обрій	0,20	0,20	600,00

Особливості відважування у нашій ситуації потребують застосування терезів з більшою точністю. Тому в при відважуванні компонентів, обрахунки для яких наведено у таблиці 3.3 доречно буде використовувати терези типу Grunhelm GSC-051. У випадку відважування більших кількостей компонентів можливе застосування менш точних терезів, але у кожному з випадків необхідно ретельно дотримуватися правил відважування, здійснювати регулярний метрологічний контроль та при необхідності вводити витратні коефіцієнти на кожній зі стадій без виключень.

Наступна операція при якій здійснюється перша, насправді, технологічна маніпуляція, це стадія диспергування, яка теж потребує підбору обладнання.

3.3.2 Здрібнення складових пропису

Однорідність маси твердої лікарської форми може визначатися чи формуватися за рахунок різних факторів, серед яких одну з чільних позицій можна відвести подрібненню, і не лише АФІ, а й допоміжних компонентів і особливо у ЛФ, що повинні мати швидке розчинення – таких як шипучі порошки.

Стадія 2 – «Подрібнення» включає доведення ступеню дисперсності компонентів рецептури достатнього рівня, щоб забезпечити у період транспортування чи при застосування компоненти від нерівномірного розподілу в межах як ємності для змішування, так і на транспортерах, і при зберіганні у тарі, при реалізації препарату.

Забезпечення рівномірності подрібнення складно за рахунок виключно процесу здрібнення окремих складових, чи їх сукупності, або системи. Для належного подрібнення необхідне розуміння бажаного та мінімального значень ступенів подрібнення та вихідних показників, що є у сировини яка піддається диспергуванню. Відповідно до значень вихідних розмірів обтирають дробарки молоткового (рис. А.1), шнекового (рис. А.2) або валкового (рис. А.3) типу, які можуть застосовуватися для подрібнення

великого розмірів об'єктів. У нашому випадку компоненти не мають вигляду глиб чи великих шматків, тому доречними можна вважати бігуни (рис. А.4), які останнім часом відходять на задній план або млини кульові (рис. 3.4), що є перспективними у наслідок можливості регулювання швидкості подрібнення та матеріалів подрібнювальних елементів, без значних змін у конструкції обладнання.



Рисунок 3.4 – Кульовий млин

Вибір габаритів та типу кульового млина забезпечується бажаним виходом продуктів, які подрібнюються з певними характеристиками за показником розмірності, а часом і за геометрією об'єктів.

На вітчизняному ринку присутні зразки кульових млинів з широкою географією походження від європейських до австралійських чи африканських зразків. Не зважаючи на експансію китайської машинобудівної галузі, все ще лишаються локальні національні виробництва, не виключенням з правил є й машинобудівна галузь України.

Виробники фармацевтичної продукції в нашій країні використовують найрізноманітніші з а конструкцію, матеріалами, потужністю та орієнтацією барабанів кульових млинів. Основними визначальними критеріями, звичайно є потужність та виробнича здатність обладнання, а також матеріали, що

використовують для робочих поверхонь, що для хімічно-активних сполук, які складають нашу рецептуру може бути визначальною ознакою.

У таблиці 3.5 наведені деякі зразки чиє використання може бути доречним залежно від необхідності виробляти певну кількість диспергату.

Таблиця 3.5

Кульові млини

	Марка кульового млина	Частота обертань об/хв	Розмір куль, мм	Об'єм подрібнюваного матеріалу, л
1	IBMU-100-2-Ht Machinery	0-600	5-10	0,1-0,5
2	IBMU-1000-2 Ht Machinery	0-100	10-50	0,5-20
3	INVT-5000	38-56	30-200	50-5000
4	CM 6008	10-30	150-250	100-6000
5	MAKRUM 4995	5-50	30-250	500-1000

Застосування кульових млинів із таблиці 3.5 може мати різну мету. Однак жоден з перелічених зразків не забезпечує колоїдне подрібнення. У свою чергу для нашої рецептури не потрібен колоїдних шар, це може призвести до надмірної рухливості засобу та до його розпорошення при використанні. Таким чином перевагу у виробництві необхідно, серед наведених, приділити IBMU-1000-2 Ht Machinery, чиї виробничі потужності знаходяться у межах потрібного нам виробничого потенціалу. Наведений зразок не є єдиним на ринку важкої та лабораторної апаратури, що може бути застосований у виробництву препарату в обсягах у таблиці 3.3 кількості, але на нього ми поклали обов'язок у нашій схемі відігравати роль подрібнювана. Такий вибір гуртувався не виключно на виробничій потужності, а й на широкому спектрі додаткового функціоналу у подрібненні, що складався з :

- наявності у наборі куль з різних матеріалів;
- можливість регулювання швидкості обертів при подрібненні;
- можливість використання у цикловому на перервному виробництві;
- легкість обслуговування (умовна перевага);
- можливість спостереження за подрібненням;

- можливість включення у лінію по виробництву подрібнених продуктів, з забезпеченням повторного чи зворотного подрібнення (наявність реверса);
 - можливість вакуумізації;
 - можливість введення елементів нагрівання;
 - можливість впорскування рідин до матеріалу, що подрібнюється тощо.
- [9]

Всі наведені вище характеристики, вказують на можливість використання цього подрібнювального вузла у лінії по виробництву швидкорозчинного шипучого порошку «вітаміну С». Однак саме подрібнення не дає кінцевого результату, оскільки додатково потрібно диференціювати часточки, що подрібнилися, або ні.

3.3.3 Просіювання складових пропису

Диференціація частинок за розмірами дозволяє уникнути, як надмірної рухливості, так і забезпечити подальше рівномірне перемішування складових.

Стадія 3. Подрібнення дозволяє здійснити відсіювання не достатньо або надмірно подрібнених частинок, для забезпечення рівномірного розподілу всіх компонентів, як при змішуванні так і при зберіганні.

Для диференціації можуть використовуватися різні ситові системи, що мають різного типу приводи для спонукання процесу, або для його уповільнення, щоб запобігти утворенню «затору» при місцевому – конвеєрному транспортуванні.

Властивості компонентів, які буде подрібнено дають можливість зрозуміти вимоги, що висуваються до матеріалів робочих поверхонь, що контактують з АФІ та допоміжними речовинами рецептури. Ці характеристики подрібнювального обладнання можна екстраполювати на вимоги до робочих поверхонь просіювальних апаратів.

Для здійснення просіювання можуть застосовуватися сита різної структури – їх робочими елементами можуть бути колосники (рис. Б.1) - для колосникових сит (рис.Б.2), або сита плетені (рис. Б.3) чи штамповані (рис. Б.4)

– пробивні. Останні системи сит можуть бути в системі грохотів (рис. 3.5), або вібросит (рис.3.6).



Рисунок 3.5 – Конструкція грохота [10]

Грохоти можуть мати різні приводи, але всі вони належать до трясуноквих систем, синхронізованих, на певні частоті обертів. Зазвичай вони потужніші за решту ситових систем крім вібраційних. Трясунокві та вібраційні апарати для просіювання відрізняються не лише типом систем, а й можливістю поєднання їх в межах одного комбінованого апарату, наприклад для подрібнення та просіювання. Система сит яка може розташовуватися по колу від подрібнювача, та мати декілька контурів може бути у нагоді при необхідності забезпечити швидке і компактне виробництво. У нашого зразка саме такі вимоги, що вказані вище. Тому використання вібраційного сита з системою повернення компонентів відсіву на повторне подрібнення може бути альтернативою окремим вузлам, які, до того ж потребують системи евакуації та транспорту між різними вузлами.

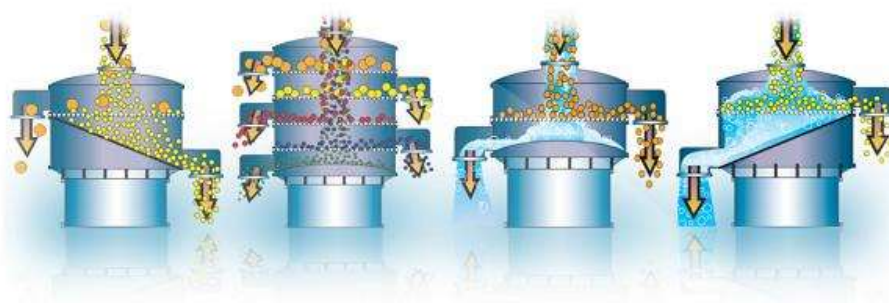


Рисунок 3.6. – Вібраційне сито

Компактне виробництво може мати різну вартісну систему, та бути економічно не прийнятним у забезпеченні високовартісною апаратурною одного призначення, або з важкою очисткою. Тому у якості альтернативи при невеликому (не багатотонному) виробництві можна використовувати альтернативні системи вібраційних сит із круговим просіюванням схеми якого наведені на малюнку 3.6, і що мають вигляд, як наведено на рисунку Б.5.

3.3.4 Змішування складових пропису

Процес формування загального об'єму чи маси порошку заснований на здатності компонентів рецептури бути поєднаними без появи непередбачуваних типів взаємодій окремих компонентів, або всієї системи. Забезпечення такого специфічного поєднання може ґрунтуватися на засадах ступеня здрібнення, фізико-хімічних та фармако-технологічних особливостях засобу.

Стадія 4. Змішування включає поєднання всіх компонентів пропису в одну сукупну масу всіх компонентів, які складають порошок для розчинення. Змішування може здійснюватися у різних типах змішувачів обладнаних мішалками, нагрівачами, вакуумом та іншими спонукачами.

Наша рецептура містить, виключно сухі компоненти, а тому забезпечувати ускладнену евакуацію одержаної маси ми не мали необхідності. Тому розглядали у якості систем змішування танкери чи реактори, що забезпечуватимуть нелінійний рух матеріалу, а різнонаправлений, з можливістю по стадійного або одночасного введення компонентів через робочі люки ємностей. Відповідно до наведених вимог нами було відібрано два типи реакторів, чия геометрія задовольняла вимогам нелінійного змішування. Такими системами стали V-подібний (рис. 3.7) та Y-подібний змішувачі (рис. 3.7). їх конструкція доволі подібна, як і вектори руху матеріалів, що будуть завантажені у реактор. Основною конструктивною різницею між цими двома змішувачами можна вважати евакуаційні та завантажувальні люки, що у V-подібного реактора, можуть бути розташовані на всіх трьох вершинах

реактора, а у Y-подібного реактора основний вектор базується на потоках, що надходять з різних та об'єднуються в одне русло. Y-подібного реактора відмінна технологія для легко рухомих мас з гарною течією. V-подібний, у свою чергу дозволяє перемішувати значні об'єми у короткі терміни, що для нас є однією із потрібних характеристик. До того ж останній може містити керамічну сорочку, що забезпечуватиме ненакопчена води та, відповідно, застерігатиме компоненти від активної взаємодії на хімічному рівні.



Рисунок 3.7 – V-подібний змішувач сапких матеріалів

3.3.5 Підготовка до відпуску порошку та контроль якості

На *Стадії 5 - Дозування-пакування-маркування* повинно забезпечуватися дозування подрібнених та змішаних матеріалів у індивідуальні упакування. Таке упакування має відповідати вимогам, які формуються властивостями АФІ та допоміжних речовин, а також зручністю застосування та тривалістю зберігання. В нашому випадку пакування може здійснюватися у фольговану тару або в інший матеріал, що може бути герметично склеєно або запаяно при попередньому нанесенні на поверхню

первинної та базової інформації що передбачена внутрішньою нормативною документацією, або діючими галузевими та іншими стандартами.

Обладнання яке використовуватиметься для формування такої тари може бути оснащена подавачками стрічки, що буде склеюватися при стисканні, або запаюватимуться під впливом термічних чи інших факторів. Також пакувальна лінія повинна включати дозуючий пристрій автоматичний, напівавтоматичний чи механічний з ручним чи ножним приводом (залежно від потреб). Приклад такої лінії наведено на рисунку 3.8



Рисунок 3.8 – Пакувальна лінія саше IMA Perfect Pack [11]

Готова продукція обов'язково контролюється за всіма показниками якості передбаченими для подібної продукції, перевіряють:

- якісний та кількісний вміст кожного компоненту,
- рівень вологості,
- герметичність запаювання тари;
- належність маркування;
- однорідність вмісту;
- фракційних склад;
- аромат та колір;
- відсутність домішок різних типів
- тощо.

Таким чином ми розглянули всі пункт, технологічної схеми з обґрунтуванням вибору типу та потужності обладнання, що стало підґрунтям для формування

апаратурної схеми виробництва швидкорозчинного – шипучого порошку з кислотою аскорбіною та її похідними.

3.4 Апаратурна схема виробництва швидкорозчинного порошку

Виробництво є багатоетапним та багатовекторним процесом. Чим більше стадій виробничий процес містить тим складніше його відобразити у схематичному форматі. Однак апаратурні схеми у фармації можуть бути позбавлені деталізації. Наприклад можуть не зазначатися інженерні мережі, комунікації, деталі водо та повітропідготовки і багато іншого. Виходячи з цього положення нами була розроблена максимально натуралістична апаратурна схема, що наведена на рисунку 3.9.

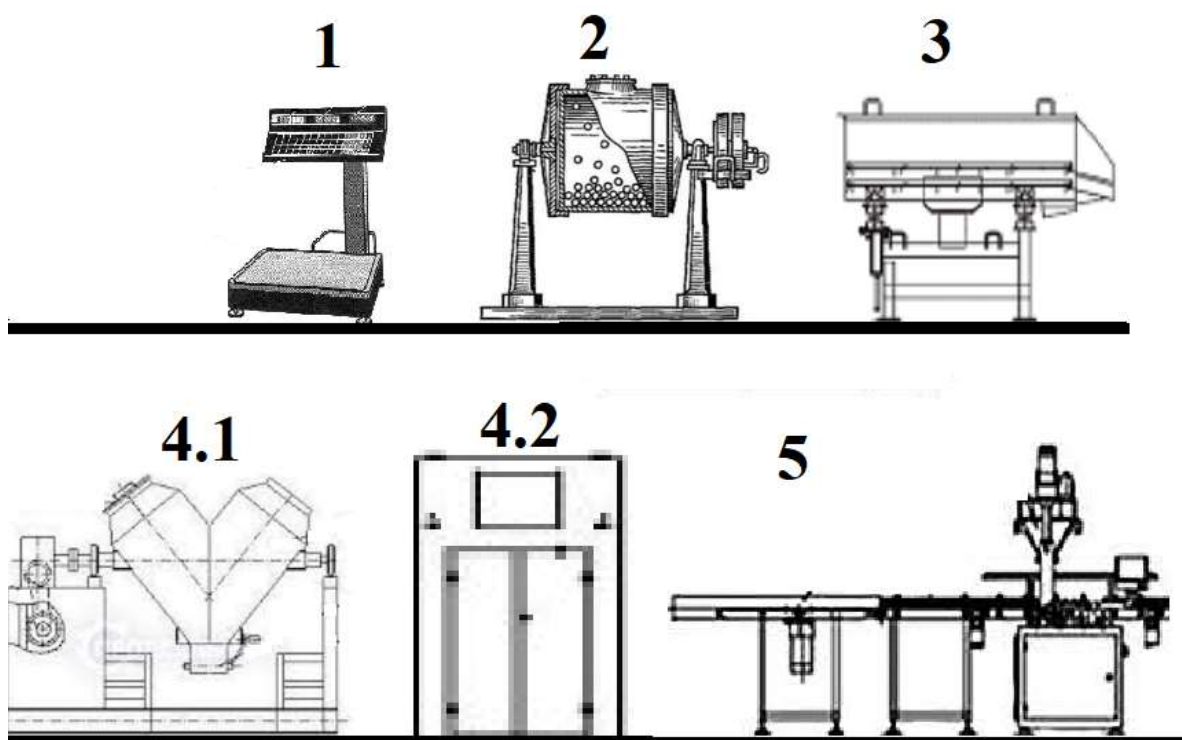


Рисунок 3.9 – Апаратурна схема виробництва порошку

Відповідно до схеми (рис. 3.9) виробництво розпочинається з метрологічних операцій по дозуванню компонентів складу засобу, що виробляється, що на схемі позначено цифрою 1, що, у свою чергу відповідає Стадії 1 у технологічній схемі (рисю 3.2). цифрою «2» відображається кульовий млин використання якого обґрунтовано вище у відповідному розділі нашої роботи. Цей апарат належить до засобів виробництва стадії 2

технологічної схеми. Під цифрою «3» заходиться позначення системи вібраційного сита що використовується для диференціації часточок після подрібнення. 4.1 – змішувач для поєднання компонентів пропису. Для полегшення пояснення того, що присутня стадія висушування змішаного матеріалу, нами було введено сушильний апарата позначений цифрами 4.2. Готову суху стандартизовану суміш передають на лінію пакування саше – «5», що відповідає Стадії 5 технологічної схеми – «Дозування-пакування-маркування». Таким чином дана схема повністю охоплює весь спектр заходів по виробництву, або його технологічну складову, що підтверджує, що така схема при дотриманні обраного обладнання, дозволить виробити розраховану у таблиці 3.3 кількість швидкорозчинного порошку кислоти аскорбінової з компонентами, що при розчиненні утворюють CO₂, що пришвидшує розчинення АФІ.

Висновки до розділу 3

У результаті проведених досліджень було розроблено технологічну схему одержання «шипучого порошку» кислоти аскорбінової з смаковими та ароматичними та колористичними компонентами, що лягла в основу апаратурної схеми виробництва.

ВИСНОВКИ

- Ґрунтуючись на проведеному моніторингу та власних експериментах по дослідженню матеріалів, які формують робочі поверхні виробничого обладнання для одержання шипучих порошків було визначено оптимальні та доступні зразки.
- У роботі було проведено систематизацію обладнання, що використовується безпосередньо для формування шипучих лікарських форм таких як порошки та частково обладнання задіяного у невиробничих процесах.
- Було запропоновано технологічну та на її основі побудовано апаратну схему в основі якої лежить технологічний процес виробництва шипучих порошків.

1. Stahl, H.. (2003). Effervescent: Dosage manufacturing. *Pharmaceutical Technology Europe*. 15. 25-28.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості ЛЗ" - 2-е вид. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості ЛЗ", 2015. – Т. 1. – 1128 с
3. Aslani A, Fattahi F. Formulation, characterization and physicochemical evaluation of potassium citrate effervescent tablets. *Adv Pharm Bull*. 2013;3(1):217-25. doi: 10.5681/apb.2013.036.
4. Andrea Zaffora, Francesco Di Franco, Monica Santamaria. Corrosion of stainless steel in food and pharmaceutical industry. *Current Opinion in Electrochemistry*, Volume 29, 2021, 100760. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2021.100760>.
5. Swarbrick James, "Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology" (Boca Raton: CRC Press, 2013), Routledge Handbooks Online. doi/10.1081/E-EPT4
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості ЛЗ" - 2-е вид. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості ЛЗ", 2014. – Т. 1. – 724 с
7. Davis JL, Paris HL, Beals JW, et al. Liposomal-encapsulated ascorbic acid: influence on vitamin C bioavailability and capacity to protect against ischemia-reperfusion injury. *Nutr Metab Insights*. 2016;9:25-30.
8. L. Valek, S. Martinez, D. Mikulić, I. Brnardić, The inhibition activity of ascorbic acid towards corrosion of steel in alkaline media containing chloride ions, *Corrosion Science*, Volume 50, Issue 9, 2008, Pages 2705-2709, ISSN 0010-938X, <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2008.06.018>.
9. https://chemtest.com.ua/ua/kuliovyy_mlin_ibmu_1000_2_ht_machiner
у

10. <https://www.youtube.com/watch?v=43-dvhBpzUE>
11. <https://promoboz.com/journal/2021/2-85-aprel/upakovochnaya-liniya-v-pakety-sashe/>
12. Harish Singh [Dhami](#), [Priti](#) Ranjan Panda, Koushik Viswanathan, Production of powders for metal additive manufacturing applications using surface grinding, *Manufacturing Letters*, Volume 32, 2022, Pages 54-58, ISSN 2213-8463, <https://doi.org/10.1016/j.mfglet.2022.02.004>
13. Pramanik, S.; Andreiev, A.; Hoyer, K.-P.; Krüger, J.T.; Hengsbach, F.; Kircheis, A.; Zhao, W.; Fischer-Bühner, J.; Schaper, M. Powder Production via Atomisation and Subsequent Laser Powder Bed Fusion Processing of Fe+316L Steel Hybrid Alloy. *Powders* 2023, 2, 59-74. <https://doi.org/10.3390/powders2010005>
14. Finke JH, Kwade A. Powder Processing in Pharmaceutical Applications-In-Depth Understanding and Modelling. *Pharmaceutics*. 2021 Jan 20;13(2):128. doi: 10.3390/pharmaceutics13020128. PMID: 33498302; PMCID: PMC7909273.
15. Worku ZA, Kumar D, Gomes JV, He Y, Glennon B, Ramisetty KA, Rasmuson AC, O'Connell P, Gallagher KH, Woods T, Shastri NR, Healy AM. Modelling and understanding powder flow properties and compactability of selected active pharmaceutical ingredients, excipients and physical mixtures from critical material properties. *Int J Pharm*. 2017 Oct 5;531(1):191-204. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.08.063. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28801109.
16. Prasad LK, McGinity JW, Williams RO 3rd. Electrostatic powder coating: Principles and pharmaceutical applications. *Int J Pharm*. 2016 May 30;505(1-2):289-302. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.04.016. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27085644.
17. Teżyk M, Milanowski B, Ernst A, Lulek J. Recent progress in continuous and semi-continuous processing of solid oral dosage forms: a review. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016 Aug;42(8):1195-214. doi: 10.3109/03639045.2015.1122607. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26592545.

18. Blackshields CA, Crean AM. Continuous powder feeding for pharmaceutical solid dosage form manufacture: a short review. *Pharm Dev Technol.* 2018 Jul;23(6):554-560. doi: 10.1080/10837450.2017.1339197. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28590824.

19. Kumar A, Gernaey KV, De Beer T, Nopens I. Model-based analysis of high shear wet granulation from batch to continuous processes in pharmaceutical production--a critical review. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013 Nov;85(3 Pt B):814-32. doi: 10.1016/j.ejpb.2013.09.013. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24056091.

20. Freeman T, Brockbank K, Armstrong B. The Application of Modern Powder Characterisation Methods in Product and Process Development of Solid Dosage Forms. *Curr Pharm Des.* 2015;21(40):5766-88. doi: 10.2174/1381612821666151008124159. PMID: 26446474.

21. Puckhaber D, Eichler S, Kwade A, Finke JH. Impact of Particle and Equipment Properties on Residence Time Distribution of Pharmaceutical Excipients in Rotary Tablet Presses. *Pharmaceutics.* 2020 Mar 21;12(3):283. doi: 10.3390/pharmaceutics12030283. PMID: 32245219; PMCID: PMC7151020.

22. Чмут М.В., Шумейко М.В., Полова Ж.М. Вибір технологічно доцільних матеріалів у обладнанні для одержання швидкорозчинного дозованого порошку. /Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк. – Київ, 2023. – с. 364-365.

ДОДАТКИ



Рисунок А.1 – Молоткова дробарка



Рисунок А.2 – Шнекова дробарка



Рисунок А.3 – Валкова дробарка



Рисунок А.4 – Бігуни

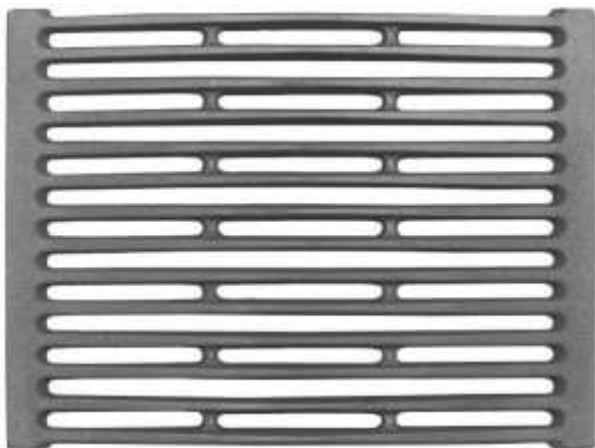


Рисунок Б.1 - Колосник

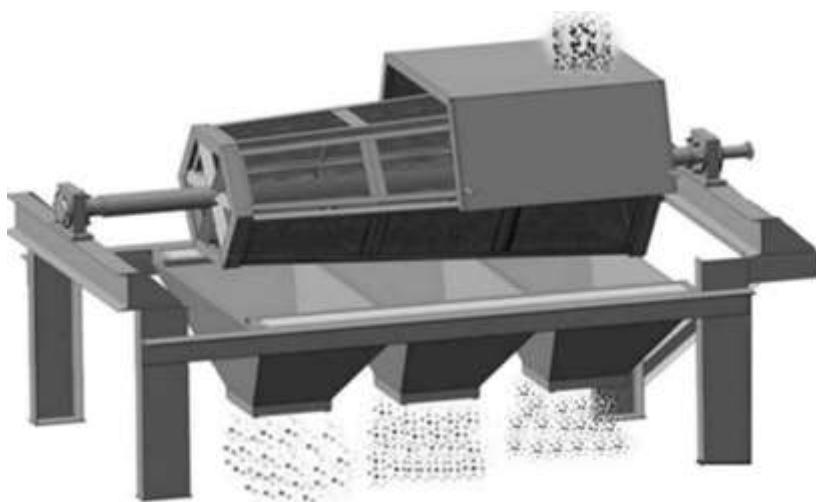


Рисунок Б.2 – Колосникове сито



Рисунок Б.3 – Плетене сито

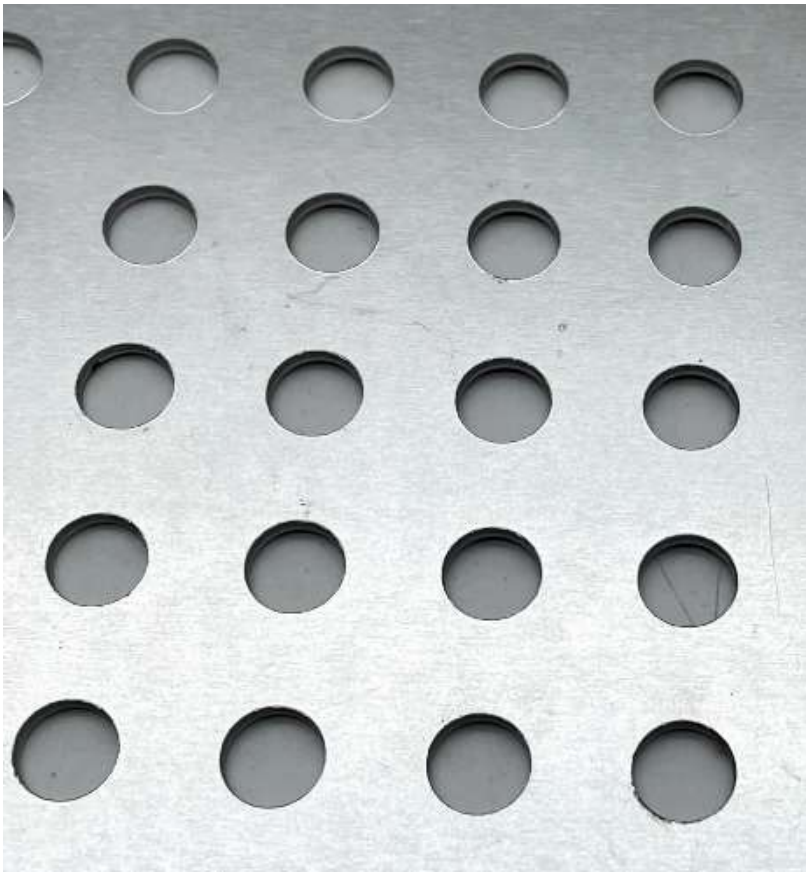


Рисунок Б.4 – Штамповане сито



Рисунок Б.5 – вібраційне кругле сито з декількома контурами просіювання

SUMMARY

The modern rhythm of life and the desire to achieve the appropriate effect from actions in short periods of time increasingly popularize medicinal forms of application that are not complicated, do not require additional means of manipulation and the involvement of qualified personnel, but are productive. The productivity of using any drug is based, first of all, on the bioavailability of active pharmaceutical ingredients (APIs) and the speed of achieving a therapeutic effect from their use. Bioavailability is often dependent on the distribution surface of the substance. Therefore, the choice of a dosage form that can provide a large contact surface, or one that can be freely distributed in liquids and, accordingly, more easily absorbed, is such that it can be considered desirable when forming a modern dosage form. Similar properties can be attributed with some certainty to fast-dissolving dosage forms such as tablets or powders, the basis of which is the use of so-called effervescent components to improve solubility. Components that provide quick solubility with the release of CO₂ as an auxiliary component for dispersing active pharmaceutical substances, or distributing them in a solution, are a fairly popular technology and a good alternative to the use of large volume solutions that are inconvenient to store and transport.

The goal of our work was to develop a technological and hardware scheme built on it using equipment available for the Ukrainian market. Achieving the set goal was ensured by the following tasks: monitor the materials that form the working surfaces of production equipment for the production of effervescent powders; systematize the equipment used directly for the formation of effervescent medicinal forms such as powders; to build a hardware scheme based on the technological process specified in the technological scheme for the production of effervescent powders. Based on the conducted monitoring and own experiments on the research of materials that form the working surfaces of production equipment for the production of effervescent powders, the optimal and available samples were determined. The work systematized the equipment used directly for the formation of

effervescent medicinal forms such as powders and partly the equipment involved in non-production processes.

The technological process of the production of effervescent powders was proposed and a hardware scheme was built on its basis.

Keywords: hardware scheme of production; technological scheme; powder