

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

**Навчально-науковий інженерно-технічний інститут
імені акад. І.С. Гулого**

Кафедра машин і апаратів харчових та фармацевтичних виробництв

«До захисту в ЕК»

Директор інституту(декан факультету)

_____ Сергій БЛАЖЕНКО

(підпис)

(ім'я та прізвище)

« ___ » _____ 20__ р.

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри

_____ Олександр ГАВВА

(підпис)

(ім'я та прізвище)

« ___ » _____ 20__ р.

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
НА ЗДОБУТТЯ ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ МАГІСТРА**

зі спеціальності 133 – Галузеве машинобудування
освітньо-професійної програми «Інжиніринг фармацевтичних та
біотехнологічних виробництв»

на тему:

**Режимні параметри пресування таблеток та модернізація машини для їх
виготовлення**

Виконав: здобувач 2 курсу, групи ОФ-2-5м

Герасименко Данііл Юрійович

(прізвище, ім'я, по батькові повністю)

Керівник Губеня Олексій Олександрович

(прізвище, ім'я та по батькові повністю)

Консультанти

(ім'я та прізвище)

(підпис)

(ім'я та прізвище)

(підпис)

(ім'я та прізвище)

(підпис)

Рецензент

(ім'я та прізвище)

(підпис)

Я як здобувач(ка) Національного університету харчових технологій розумію і підтримую політику університету з академічної доброчесності. Я не надавав(-ла) і не одержував(-ла) незарядженої допомоги під час підготовки цієї роботи. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Здобувач _____

(підпис)

Київ – 2024 р.

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Навчально-науковий інженерно-технічний інститут імені акад. І. С. Гулого
Кафедра машин і апаратів харчових та фармацевтичних виробництв
Освітній ступінь «Магістр»
Спеціальність 133 «Галузеве машинобудування»
Освітньо-професійна програма: Інжиніринг фармацевтичних та біотехнологічних виробництв

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри МАХФВ

_____ **Олександр ГАВВА**
“ ____ ” _____ 20__ року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА

Герасименка Данііла Юрійовича

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи **Режимні параметри пресування таблеток та модернізація машини для їх виготовлення**

Керівник роботи **Губеня Олексій Олександрович**

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом закладу вищої освіти від 20.11.2023 р. № 940-КС

2. Строк подання здобувачем роботи 01.02.2024

3. Вихідні дані до роботи. Предмети досліджень – якість, таблетки аналгіну і цитрамону, показники якості – міцність і стирання, талетпрес роторного типу.

4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) Анотація (українською та англійською мовами); Вступ; Матеріали і методи досліджень; Результати досліджень, їх математично-статистичне оброблення, пояснення та обговорення; Маркетингове (техніко-економічне), соціальне обґрунтування проекту; Застосування результатів (модернізація обладнання, реконструкція лінії); Безпека життєдіяльності; Висновки.

5. Перелік графічного матеріалу:

Слайди презентації: Актуальність теми; Сучасний стан наукової та практичної проблеми; Мета, завдання, об'єкт і предмети досліджень; Матеріали і методи досліджень; Результати досліджень та їх математично-статистичне оброблення, Висновки.

Креслення: Модернізація обладнання, реконструкція лінії (3-4 листи).

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

7. Дата видачі завдання 01.11.2024

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№	Назва етапів виконання кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
	Розділи пояснювальної записки:	01.12.2022	
	Вступ	10.12.2022	
	Матеріали і методи досліджень	15.12. 2022	
	Результати досліджень, їх математично-статистичне оброблення, пояснення та обговорення	20.12.2022	
	Маркетингове (техніко-економічне), соціальне обґрунтування проекту	11.01.2023	
	Застосування результатів (модернізація обладнання, реконструкція лінії)	11.01.2023	
	Модернізація обладнання, реконструкція лінії	11.01.2023	
	Розрахункова частина	11.01.2023	
	Безпека життєдіяльності	11.01.2023	
	Висновки	20.01.2023	
	Презентація та креслення	01.12.2022	

Здобувач

(підпис)

Керівник роботи

(підпис)

Данііл ГЕРАСИМЕНКО

(прізвище та ініціали)

Олексій ГУБЕНЯ

(прізвище та ініціали)

Анотація

Герасименко Данііл Юрійович. Кваліфікаційна робота на здобуття освітнього ступеня магістра «**Режимні параметри пресування таблеток та модернізація машини для їх виготовлення**». Спеціальність 133 – Галузеве машинобудування. ОПП - «Інжиніринг фармацевтичних та біотехнологічних виробництв»

Мета досліджень – встановити вплив параметрів пресування на показники якості таблеток та обґрунтувати раціональні режими роботи обладнання.

Показники якості, а саме, граничне руйнівне напруження та показник стирання визначені за загальновідомими методиками. Рекомендації щодо менеджменту якості твердих лікарських форм виконані на основі опитування фахівців фармацевтичної галузі.

Проведений експеримент таблетування на таблетпресі KORSH, обґрунтовані режимні параметри таблетування, а саме запропоновано оптимальну швидкість таблетування, на якій зберігається оптимальне поєднання якості таблетки та продуктивності виробництва.

З часом роботи таблетпресу, зі збільшенням циклів таблетування, показники міцності та стирання таблеток знижуються, зазвичай через 48 годин безперервної роботи таблетпресу. Також було запропоновано полірувати пресувальний інструмент після 48 годин робочого часу.

На основі проведеного опитування працівників фармацевтичного виробництва було складено таблицю з проблемами які переважно зустрічаються під час таблетування та їх швидке усунення (траблшутінг)

Згідно вимог GMP було розроблено план приміщення та розташування обладнання для таблетування.

Ключові слова: *таблетки, якість, таблетпрес, міцність, стирання, пресінструмент.*

Abstract

Daniil Herasymenko. Qualifying work for obtaining a master's degree "**Mode parameters of tablet pressing and modernization of the machine for their production**". Specialty 133 – Industrial engineering. Educational program - "Engineering of pharmaceutical and biotechnological productions"

The purpose of the research is to establish the impact of pressing parameters on the quality indicators of tablets and to substantiate the rational modes of operation of the equipment.

The quality indicators, namely, the ultimate destructive stress and the abrasion index, are determined according to well-known methods. Recommendations regarding the quality management of solid dosage forms were made on the basis of a survey of experts in the pharmaceutical industry.

A tableting experiment was carried out on the KORSH tablet press, the mode parameters of tableting were substantiated, namely, the optimal tableting speed was proposed, at which the optimal combination of tablet quality and production productivity is maintained.

Over the time of tablet press operation, with increasing tableting cycles, tablet strength and attrition indicators decrease, usually after 48 hours of continuous tablet press operation. It was also suggested to polish the pressing tool after 48 hours of working time.

Based on the conducted survey of pharmaceutical production workers, a table was compiled with problems that mostly occur during tableting and their quick elimination (troubleshooting).

In accordance with the requirements of GMP, a plan of the room and the location of the tableting equipment was developed.

Key words: *tablets, quality, tablet press, strength, erasure, press tool.*

Зміст

Вступ.....	8
1. Аналітичний огляд.....	10
1.1. Історичний розвиток таблеткового виробництва	10
1.2. Переваги і недоліки таблеток	12
1.3. Загальні вимоги, які висуваються для таблетованих лікарських форм:.....	13
1.4. Види таблеток.....	13
1.5. Технологічна схема виробництва таблеток методом прямого пресування	17
1.6. Фактори впливу на основні показники якості таблеток	21
1.7 Вплив тиску пресування на властивості таблетки.....	25
Висновки, мета і задачі досліджень	29
2. Матеріали та методи досліджень	30
2.1. Рецептатура та процес виготовлення таблеток для дослідження.....	30
2.2. Методика дослідження	32
2.2.1 Оцінка зовнішнього виду таблетки.....	32
2.2.2 Методика визначення впливу робочих циклів.....	32
пресування на механічну міцність таблеток	32
2.2.3 Методика визначення впливу швидкості обертання ротора на механічну міцність таблеток.....	38
3. Результати досліджень та їх пояснення.....	38
3.1. Вплив кількості робочих циклів пресування на міцність таблеток..	39
3.2. Вплив швидкості роботи таблетпреса на міцність таблеток таблетки	41
3.3 Вплив кількості робочих циклів пресування на стирання таблетки .	43
3.4 Вплив швидкості обертання ротора на стирання таблетки	45
3.5. Результати опитування	45
Висновки	48
3.6. Висновки і рекомендації	49
4. Застосування результатів досліджень.....	51
4.1. Опис цеха для приготування твердої лікарської форми (таблетки)	51
4.3. Модернізація обладнання.....	59

4.3.1. Технологічні розрахунки.....	59
Розрахунок продуктивності роторної таблетуючої машини	59
4.3.2. Конструктивні розрахунки.....	61
Дозування прес-порошків при таблетуванні.....	61
Розміри таблеток і визначення зусиль, що діють на робочі органи	65
4.3.3. Кінематичні розрахунки	67
Кінематика роторних таблетуючих машин	67
Розрахунок потужності приводу.	71
4.3.4 Механічні розрахунки	74
Розрахунок прес-інструмента	74
Розрахунок роликів та копіїв	76
5. Безпека життєдіяльності.....	79
6. Відповідність проекту вимогам належної виробничої практики (GMP) .	81
6.1Список офіційних термінів і понять в українській та англійській мовах.....	81
6.2. Відбір проб.....	84
6.3 Проведення випробувань	85
6.4 Розроблення вимог до проектування будівлі і цеху виробництва твердих лікарських форм.....	87
6.6 Вибір класу чистого приміщення.....	92
6.7 Розроблення вимог до персоналу	93
6.8 Опис необхідного одягу для класу D:.....	95
7.Висновки	97
8. Список використаної літератури	98

Вступ

Під час виробництва твердих лікарських форм – таблеток і каплет виникає проблема забезпечення їх якості – міцності, викришування, розшарування та інших технологічних показників. Це питання недостатньо розкрито у науковій літературі, і зовсім не наведено у навчально-методичній літературі.

Часткове вирішення цих питань розглядається у цій роботі. Зокрема, розглядаються питання, пов'язані із впливом конструктивних та режимних параметрів роботи обладнання і якості виготовлення пресувального інструменту на показники якості таблеток.

Відомо, що тверді лікарські форми характеризуються сталістю об'єму. Вони найбільш поширений вид лікарських форм, що забезпечує найкращі умови застосування і зберігання. До твердих лікарських форм відносять таблетки, порошки, збори, драже, гранули. Таблетки є однією з найбільш часто використовуваних лікарських форм завдяки перевагам зручності та відносно низькій ціні для пацієнтів.

Таблетки — тверда дозована лікарська форма, яку одержують шляхом пресування лікарських та індіферентних речовин (цукор, крохмаль, тальк, натрію хлорид, вода, розчин желатину). Найчастіше таблетки мають дископодібну форму, але існують також круглі, овальні, продовгуваті, циліндричні, трикутні тощо. Вони можуть значно відрізнитися за розміром та вагою залежно від кількості активної речовини, що міститься в них, і запланованого способу введення.

Таблетування — це процес, під час якого фармацевтичні порошки пресуються в прес-формі для отримання фармацевтичної таблетки як твердої дози ліків. Проводиться пресуванням за допомогою таблеточних машин під тиском 50-300 МПа. Порошки, які використовуються для таблетування, являють собою складні суміші матеріалів, включаючи активний

фармацевтичний інгредієнт, допоміжні речовини, мастила, зв'язувальні речовини та наповнювачі.

Виробництво високоякісних таблеток є складним завданням, оскільки під час процесу пресування порошку можуть виникнути багато дефектів, таких як: розшарування, ламінування, напилення, сколювання.

Як правило, на процес таблетування впливає кілька факторів, включаючи властивості рецептури, параметри процесу, такі як: швидкість пресування, геометричні фактори: форма пуансона та розміри інструменту та умови навколишнього середовища, такі як температура та відносна вологість.

1. Аналітичний огляд

1.1. Історичний розвиток таблеткового виробництва

Таблетки – це дозована форма лікарського засобу, яку отримують шляхом пресування лікарських речовин і допоміжних речовин. Таблетки - це одна з найпоширеніших форм лікарських засобів. Вони зручні для прийому, не вимагають розчинення або розмішування, і вони можуть бути легко дозовані.

Історія таблеток бере свій початок у стародавньому світі. У Стародавньому Єгипті, Месопотамії та Римі лікарі використовували порошки, які змішували з водою або медом, щоб зробити їх більш зручними для прийому. У середньовічній Європі лікарі також використовували порошки, які змішували з рослинними оліями або спиртом.

У 16 столітті швейцарський лікар Парацельс винайшов метод виготовлення пілюль, які являли собою невеликі кульки, виготовлені з порошку та води. Пілюлі були більш зручними для прийому, ніж порошки, але вони все одно були не дуже ефективними.

У 18 столітті британський художник Уільям Брокдан винайшов метод виготовлення таблеток шляхом пресування порошків і гранул. Цей метод був більш ефективним, ніж виготовлення пілюль, і він швидко став популярним.

У 19 столітті вдосконалилися методи виготовлення таблеток. Були розроблені нові типи допоміжних речовин, які покращили стабільність і ковтабельність таблеток. У цей же час були розроблені нові методи виготовлення таблеток, які дозволили виготовляти таблетки різної форми та розміру.

У 20 столітті таблетки стали ще більш популярними. Були розроблені нові типи таблеток, такі як таблетки, що повільно вивільняються, і таблетки, що діють цілодобово.

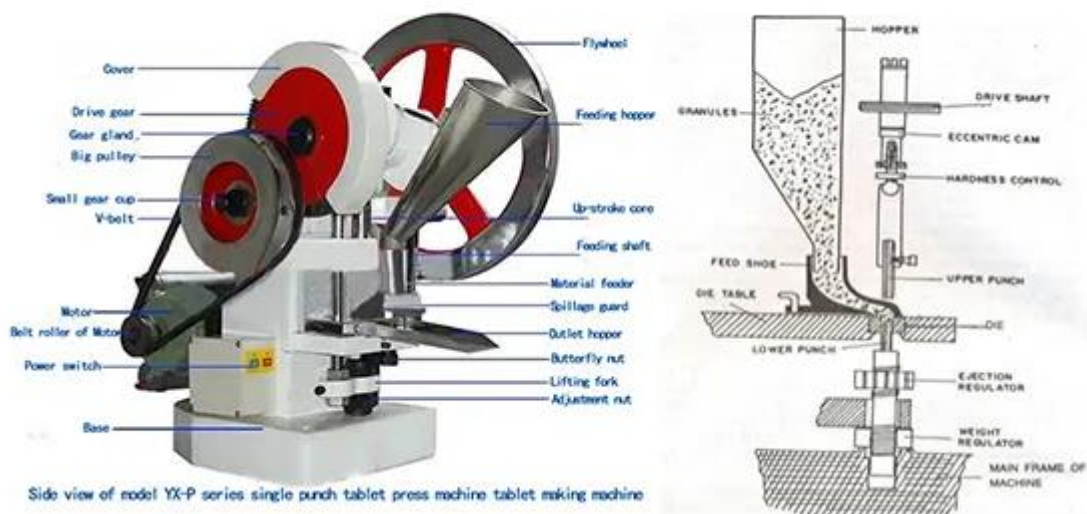


Рис. 1.1. Перші кривошипні таблеткові машини

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fpharmaeducation.net%2Ftablet-compression-machine%2F&psig=AOvVaw1M8-64nZHIIui8MAYqhkNz&ust=1707300501751000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CB1QjRxqFwoTCMixr5m8loQDFQAAAAAdAAAAABAI>



Рис. 1.2. Сучасний роторний таблеткой прес

<https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.tp-tabletpress.com%2Fproduct%2Fhigh-speed-tablet-press-machine-gzpk720&psig=AOvVaw1M8-64nZHIIui8MAYqhkNz&ust=1707300501751000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CB1QjRxqFwoTCMixr5m8loQDFQAAAAAdAAAAABAD>

1.2. Переваги і недоліки таблеток

Переваги таблеток:

- Точність дозування лікарських речовин, що входять у таблетку;
- Портативність таблеток, що забезпечує зручність їх відпускання, зберігання і транспортування;
- Тривала цілісність лікарських речовин у спресованому стані;
- Для речовин недостатньо стійких — можливість нанесення захисних оболонок;
- Можливість маскування неприємних органолептичних властивостей (смак, запах, забарвлення), що досягається нанесенням покриттів;
- Поєднання лікарських властивостей, несумісних за фізико-хімічними властивостями в інших лікарських формах;
- Локалізація дії лікарської речовини у певному відділі шлунково-кишкового тракту нанесенням оболонок, розчинних у кислому або лужному середовищі

Недоліки таблеток :

- дія лікарських препаратів у таблетках розвивається відносно повільно;
- таблетку неможливо ввести при блюванні і непритомному стані;
- при зберіганні таблетки можуть цементуватися, при цьому збільшується час розкладання;
- до складу таблеток можуть входити допоміжні речовини, що не мають терапевтичної цінності, а іноді спричиняють деякі побічні явища (наприклад, тальк подразнює слизову оболонку шлунка);
- окремі лікарські препарати (наприклад натрію або калію бромід) утворюють у зоні розчинення висококонцентровані розчини, які можуть спричиняти сильне подразнення слизових оболонок (ця вада усувається розчиненням таблеток у відповідній кількості води);
- не всі хворі, особливо діти, можуть легко проковтнути таблетки

1.3. Загальні вимоги, які висуваються для таблетованих лікарських форм:

1. Таблетка повинена мати елегантний зовнішній вигляд, та не мати дефектів таких як відколи, тріщини, зміна кольору та забруднення.
2. Повинена мати достатню міцність, щоб протистояти механічним ударам під час виробничого пакування, транспортування та реалізації продукту.
3. Повинена мати хімічну та фізичну стабільність для збереження своїх фізичних властивостей протягом тривалого часу.
4. Повинена мати хімічну стабільність протягом тривалого часу.

1.4. Види таблеток

1. За способом одержання розрізняють

1.1 Пресовані, одержані шляхом пресування лікарських порошків на таблетпресах. Цей метод є основним.

1.2 Формовані або тритураційні таблетки, одержувані формуванням маси, що таблетується. Вони становлять приблизно 1-2% всього обсягу виробництва таблеток. Тритураційні таблетки містять невеликі дози лікарських та розбавляючих речовин: маса їх може становити до 0,05 г.

2. Таблетки класифікують також за конструктивною ознакою:

2.1 За складом: прості (однокомпонентні) та складні (багатокомпонентні).

3. За структурою будови: каркасні, одношарові та багатшарові (не менше 2 шарів), з покриттям або без нього.

3.1 Каркасні (або скелетні) таблетки мають нерозчинний каркас, порожнини якого заповнені лікарською речовиною.

3.2 Спресована таблетка(однослойна), наприклад таблетка парацетамолу

3.3 Багаторазово спресована таблетка (два і більше слоїв)

Каркасні таблетки відносяться до препаратів пролонгованої дії. Для їх отримання використовують допоміжні речовини, що утворюють сітчасту структуру (матрицю), в яку включено лікарську речовину. Така таблетка нагадує губку, пори якої заповнені розчинною лікарською речовиною. Вона не розпадається в шлунково-кишковому тракті. Залежно від природи матриці вона може набухати і повільно розчинятися або зберігати свою геометричну форму протягом всього перебування в організмі і виводиться незмінно у вигляді пористої маси, в якій пори заповнені рідиною. Лікарська речовина з них вивільняється шляхом вимивання. При цьому швидкість її вивільнення не залежить ні від змісту ферментів в навколишньому середовищі, ні від величини її рН і залишається досить постійною у міру проходження таблетки через шлунково-кишковий тракт. Швидкість вивільнення лікарської речовини визначають такі фактори, як: природа допоміжних і розчинність лікарських речовин, співвідношення ліків, які утворюють матрицю речовини, пористість таблетки і спосіб її отримання.

Одношарові таблетки можуть містити одну або кілька лікарських речовин. Вони можуть також містити допоміжні речовини, які забезпечують їхню форму, стабільність та ковтабельність. Допоміжні речовини, які часто використовуються в одношарових таблетках, включають:

- Наповнювачі, які збільшують розмір таблетки і забезпечують її щільність.
- Зв'язувальні речовини, які утримують таблетки разом.
- Розпушувачі, які запобігають злипанню таблеток.
- Піногасники, які запобігають утворенню бульбашок повітря в таблетках.
- Загущувачі, які забезпечують гладку поверхню таблеток.
- Смакові речовини, які покращують смак таблеток.

Одношарові таблетки мають ряд переваг порівняно з іншими формами лікарських засобів, такими як рідини або капсули. Вони зручні для прийому,

не вимагають розчинення або розмішування, і вони можуть бути легко дозовані. Одношарові таблетки також відносно недорогі у виробництві.

Багаторазова спресована таблетка, або таблетка з багатошаровою композицією, складається з двох або більше шарів лікарських речовин і допоміжних речовин, які пресуються один на одного. Кожен шар містить різні лікарські речовини або допоміжні речовини, які забезпечують різні ефекти. Багатошарові таблетки мають ряд переваг порівняно з одношаровими таблетками. Вони можуть забезпечити більш тривалий ефект лікарської речовини, оскільки лікарська речовина з кожного шару всмоктується в організм з різною швидкістю. Крім того, багатошарові таблетки можуть бути більш стійкими до вологи та тепла, ніж одношарові таблетки.

4. За характером покриття: дражоване, плівкове та пресоване сухе покриття.

4.1 Пресовані покриття здійснюються за допомогою таблеткових машин типу «Драйкота» англійської фірми «Манесті» або вітчизняної РТМ-24-Д. Машина має форму подвоєного агрегата, який складається з 2 роторів. На першому роторі звичайним способом пресуються таблетки-ядра, до складу яких входять лікарські речовини. За допомогою спеціального транспортного пристрою таблетки-ядра подаються на другий ротор, де відбувається нанесення покриття шляхом пресування. Спочатку заповнюється гніздо матриці порцією грануляту, необхідного для утворення нижньої частини (половини) покриття, потім на гранулят спеціальними направляючими з першого ротора подається таблетка-ядро, на яку наноситься покриття. Після фіксації таблетки точно по центру гнізда матриці нижній пуансон трохи опускається, після чого опускається верхній пуансон, який трохи впресовує таблетку-ядро в порцію гранулята, що знаходиться під нею, або створює над таблеткою простір для заповнення другою порцією грануляту. Після подачі цієї порції остаточно формується покриття шляхом пресування, яке здійснюється одночасно верхнім і нижнім пуансонами. На останній стадії здійснюється виштовхування таблетки, яка вже покрита оболонкою.

4.2 Плівкові покриття залежно від розчинності поділяють на водорозчинні, покриття, розчинні в шлунковому соку, покриття, розчинні в кишечнику, нерозчинні покриття. У промисловому виробництві існують 3 способи нанесення плівкових покриттів на таблетки: занурення в розчин плівкоутворювальної речовини, нашарування в дражувальному котлі, одержання покриття в суспендованому шарі.

4.3 Дражовані покриття здійснюються в дражувальних котлах або обдукторах, які можуть мати кулясту, еліпсоїдну та грушоподібну форму.

1.5. Технологічна схема виробництва таблеток методом прямого пресування



Рис. 1.3. Технологічна схема виробництва таблеток методом прямого пресування

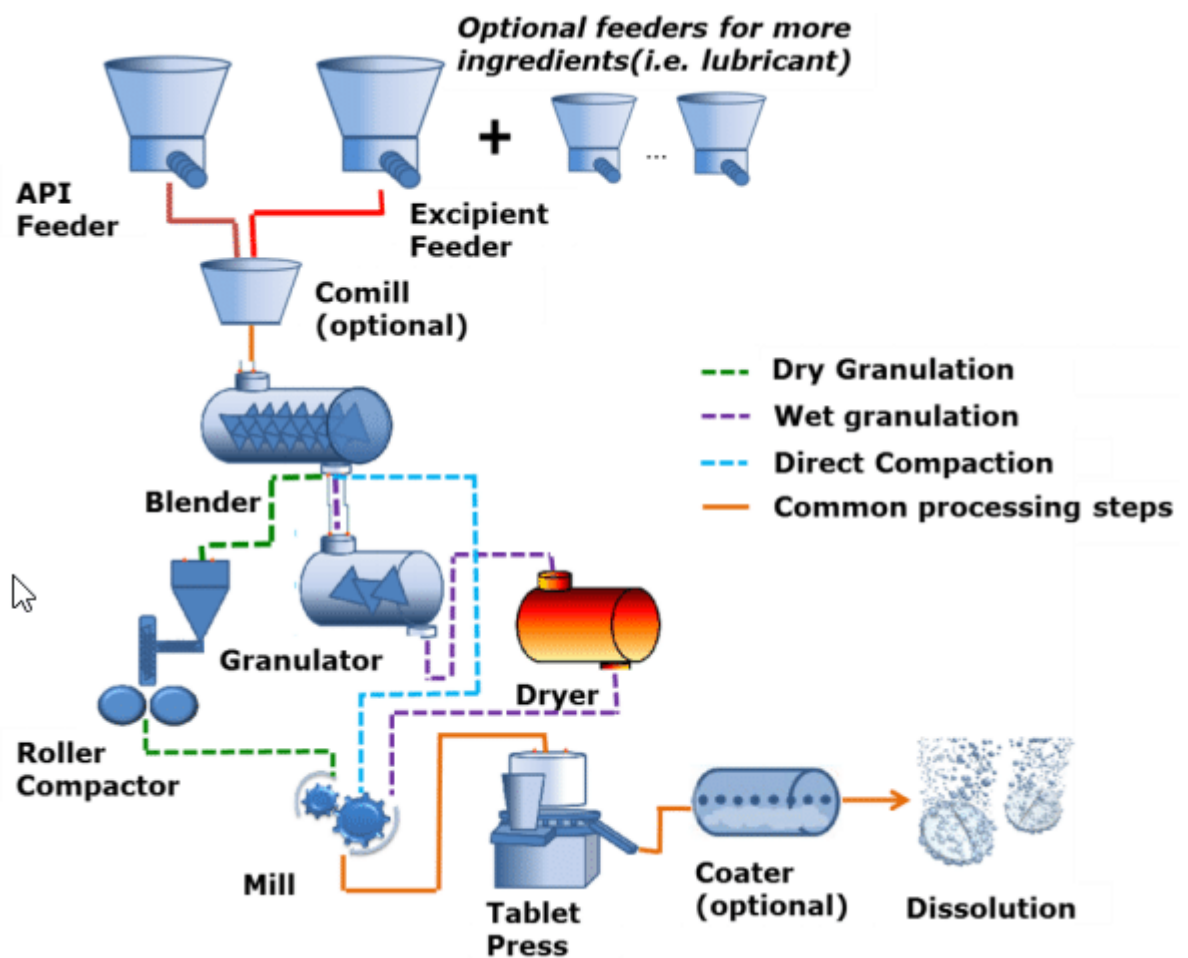


Рис. 1.4. Схема виробництва

https://m.blog.naver.com/yunhwa0419/221986786756?view=img_13

Пресування - це процес виготовлення таблеток шляхом пресування гранульованого або порошкоподібного матеріалу під дією тиску.

У сучасному фармацевтичному виробництві таблетування здійснюється на спеціальних машинах - роторних машинах (РТМ) таблеток. Роторні машини таблеток є високопродуктивними і дозволяють виготовляти таблетки у великих кількостях.

Пресування на машинах таблеток здійснюється прес-інструментом, який складається з матриці і двох пуансонів. Матриця - це нерухома частина прес-інструменту, яка має форму майбутньої таблетки. Пуансони - це рухливі частини пресінструменту, які тиснуть на матеріал, що пресується.



Рис. 1.5. Фотографія пресінструменту - матриці та пуансона

Під дією тиску пуансонів матеріал, що пресується, деформується і формується в таблетку. Таблетки, що виготовляються на машинах таблеток, мають гладку поверхню і рівномірну товщину.

Технологічний цикл таблетування на роторній машині (РТМ) включає в себе наступні послідовні операції:

- Дозування матеріалу. Робоча камера РТМ заповнюється матеріалом, що пресується, за допомогою дозувального пристрою. Дозування може здійснюватися за допомогою різних методів, таких як вібраційне дозування, пневматичне дозування або дозування за допомогою штанги.
- Пресування. Прес-інструмент, що складається з матриці і двох пуансонів, тисне на матеріал, що пресується, і формує таблетку. Тиск, при якому здійснюється пресування, регулюється за допомогою спеціального пристрою.
- Вивільнення таблетки. Готова таблетка виштовхується з матриці за допомогою виштовхувача.
- Скидання таблетки. Таблетки, що виштовхуються з матриці, скидаються на конвеєр або в інший приймальний пристрій.

Усі перераховані операції здійснюються автоматично одна за одною за допомогою відповідних виконавчих механізмів. Це дозволяє забезпечити високу продуктивність таблетування на РТМ.

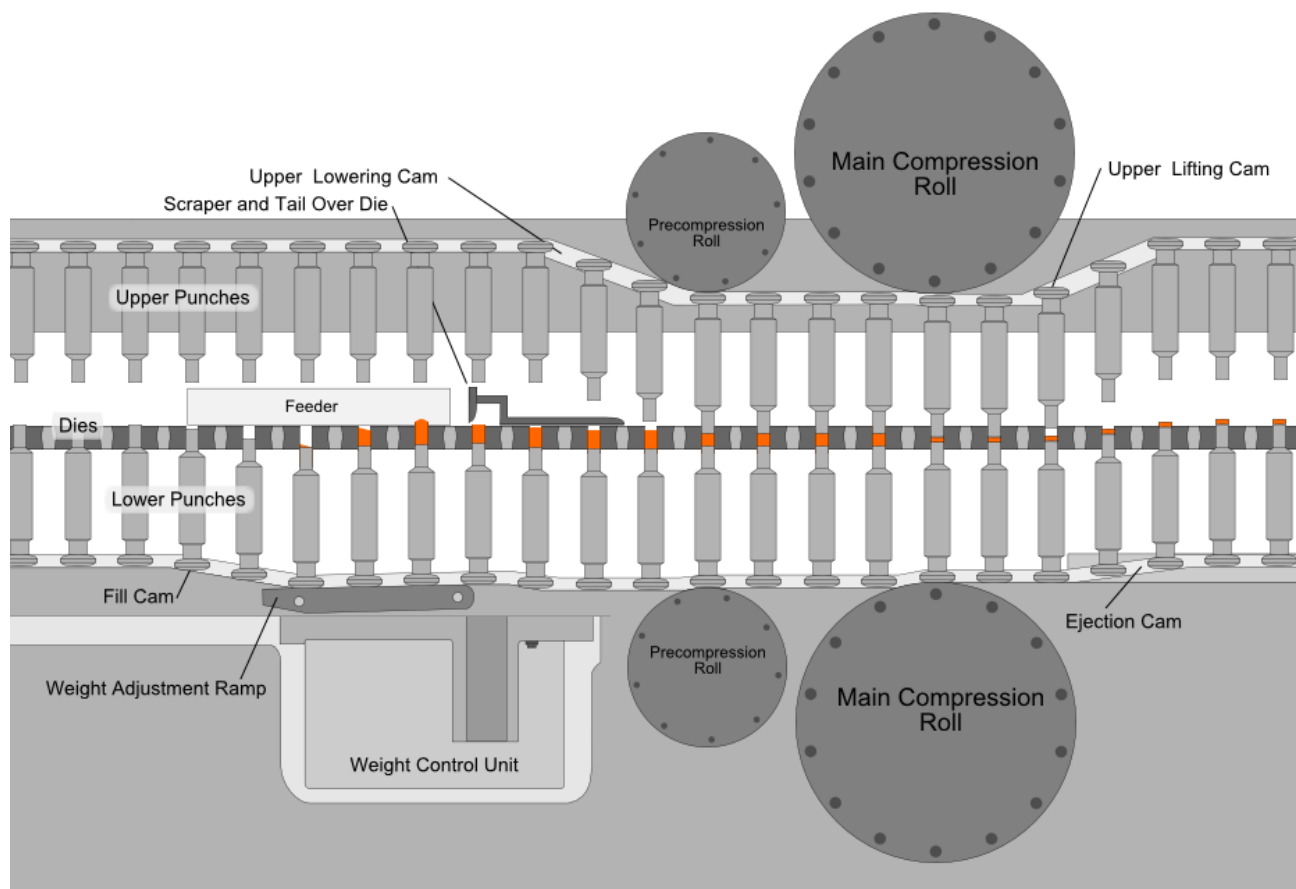
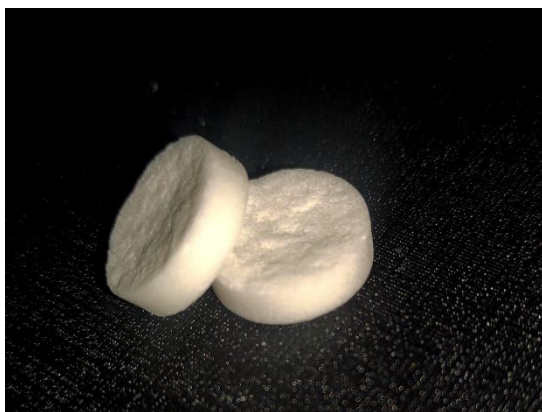


Рис. 1.6. Процес таблетування

1.6. Фактори впливу на основні показники якості таблеток



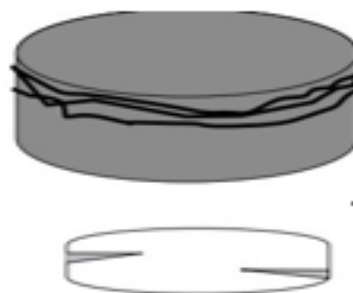
Розшаровування



Сколювання



Налипання



Ламінування

Рис.1.7. Види браку таблетки у виробництві

Особлива проблема в процесі стиснення таблеток – це відколювання кришки та ламінування.

Висока швидкість таблетпресу та високий ступінь стиснення часто створює проблему **розшаровування** кришки і основи таблетки. Спостереження за процесом дозволяють сказати що такого роду проблема здебільшого виникає за рахунок зношених або дефектних пар пресінструменту. Також цьому сприяє інтенсивна зміна температур

Ламінування це основна проблема серед усіх дефектів. Виникає в період зберігання, або згодом після пресування. На цей процес суттєво впливає затримка повітря між шарами таблетки та низький рівень зв'язуючої речовини.

Цей дефект мінімізується шляхом підвищення концентрації лубриканту або зміною методу гранулювання

Сколювання матеріалу таблетки від поверхні, пуансоном, відбувається зазвичай через гравіювання або рельєфне тиснення на кінчиках пуансонів

Зовнішній вигляд таблеток є одним із найважливіших показників їх якості. До нього відносяться: форма, розмір, колір, однорідність поверхні, відсутність тріщин і дефектів.

На зовнішній вигляд таблеток впливають наступні фактори:

– Адгезійні та когезійні властивості маси, що піддається таблетуванню: Чим вище адгезійні властивості, тим краще таблетки склеюються між собою і утворюють гладку поверхню. Когезійні властивості впливають на міцність таблеток.

– Вологість маси, оптимальний (0,5-5%) що піддається таблетуванню: Занадто волога маса погано формується і призводить до тріщин на поверхні таблеток. Занадто суха маса також погано формується і може розсипатися.

– Гранулометричний склад: Однорідний гранулометричний склад сприяє рівномірному розподілу тиску під час пресування і утворенню однорідних таблеток.

– Величина тиску: Занадто високий тиск може призвести до тріщин на поверхні таблеток і зниження їх міцності.

– Швидкість пресування: Занадто швидка пресування може призвести до тріщин на поверхні таблеток.

– Стан і зносостійкість прес-інструменту: Дефекти на поверхні матриці або пуансонів можуть призвести до тріщин на поверхні таблеток.

Зайвий тиск пресування часто призводить до наступних проблем:

– Зниження міцності таблеток: При занадто високому тиску пресування таблетки можуть тріскатися або кришитися.

– Збільшення часу розпаду таблеток: Таблетки з високим ступенем пресування розпадаються повільніше, ніж таблетки з низьким ступенем

пресування. Це може призвести до зниження біодоступності лікарських речовин.

- Збільшення витрат: При занадто високому тиску пресування може знадобитися більше часу і енергії для формування таблеток.

- Для забезпечення оптимальної якості таблеток тиск пресування повинен бути достатнім для формування міцних таблеток, але не надто високим, щоб не призвести до зниження міцності таблеток і збільшення часу розпаду.

Оптимальний тиск пресування для кожного препарату визначається експериментально шляхом вимірювання міцності таблеток і часу їх розпаду.

Фактори, які слід враховувати при виборі тиску пресування:

- Фізико-хімічні властивості лікарських речовин: Тверді речовини з високою міцністю вимагають більш низького тиску пресування, ніж речовини з низькою міцністю.

- Вологість таблетованого матеріалу: Занадто волога маса погано формується і може призвести до тріщин на поверхні таблеток.

- Склад таблеток: Таблетки, що містять оболонки або інші добавки, можуть вимагати більш низького тиску пресування, ніж таблетки без оболонки.

Розпаданя і розчинність таблеток - це два важливі показники якості таблеток, які впливають на біодоступність лікарських речовин.

Розпаданя таблеток - це процес руйнування таблетки на дрібні частинки, які потім розчиняються в шлунково-кишковому тракті.

Розчинність таблеток - це швидкість і повнота розчинення таблеток.

На розпаданя і розчинність таблеток впливають наступні фактори:

- Фізико-хімічні властивості речовин, що входять у таблетку: Здатність речовин до змочуваності, набухання і розчинності впливає на швидкість і повноту їх розчинення. Речовини, які легко змочуються і

набухають, розчиняються швидше, ніж речовини, які погано змочуються і набухають.

– Кількість та природа розпушувальних речовин: Розпушувальні речовини сприяють розбиванню таблеток на дрібні частинки, що підвищує їхню поверхню і полегшує розчинення. Розпушувальні речовини, такі як крохмаль або лактози моногідрат, сприяють розпаду таблеток, оскільки вони сприяють розбиванню таблеток на дрібні частинки

– Кількість та природа зв'язувальних речовин: Зв'язувальні речовини сприяють формуванню міцних таблеток, які розпадаються повільніше. Зв'язувальні речовини, такі як целюлоза мікрокристалічна або гідроксипропілметилцелюлоза, сприяють зміцненню таблеток, що може призвести до збільшення часу розпаду.

– Тиск пресування: Занадто високий тиск пресування може призвести до збільшення часу розпаду таблеток.

– Вологість таблеток: Занадто вологі таблетки розпадаються повільніше, ніж занадто сухі таблетки.

– Температура: Температура впливає на швидкість набухання і розчинення речовин. У підвищених температурах речовини набухають і розчиняються швидше.

Середня маса таблеток залежить від наступних показників:

– Сипкість (плинність) матеріалу: Чим сипкіший матеріал, тим рівномірніше він розподіляється в матриці і тим менша ймовірність утворення таблеток з різною масою.

– Фракційний склад: Однорідний фракційний склад сприяє рівномірному розподілу тиску під час пресування і утворенню таблеток з однаковою масою.

– Форма завантажувального бункера і кута схилу: Правильна форма бункера і оптимальний кут схилу сприяють рівномірному надходженню матеріалу в матрицю і утворенню таблеток з однаковою масою.

– Швидкість обертання матричного столу, тобто від швидкості пресування: Швидке пресування може призвести до утворення таблеток з різною масою, оскільки не всі таблетки матимуть достатньо часу для рівномірного розподілу тиску.

1.7 Вплив тиску пресування на властивості таблетки

Відомо, що фармако-технологічні властивості таблетованої лікарської форми багато в чому залежать від тиску, який прикладають для її одержання. Вважається, що оптимальними властивостями характеризується маса для таблетування, яку можна пресувати у широких діапазонах значень тиску, а одержані при цьому таблетки відповідають вимогам ДФУ.

При виробництві таблеток у промислових умовах при оптимальному складі компонентів визначальний вплив на процес пресування та властивості отриманих таблеток має тиск пресування .

Процес пресування таблеток визначається вільним тиском на пуансоні, боковим тиском стінок матриці, коефіцієнтом зовнішнього тертя пресованої таблетки по стінках матриці, температурою пресованого матеріалу. Підвищення питомого тиску веде до збільшення механічної міцності і подовження часу розпаду таблеток.

Тиск пресування впливає не тільки на якісні показники таблеток (міцність, розпаданя тощо), а й на зношення, тривалість прес-інструменту таблетувальної машини.

Механічна міцність отриманих таблеток суттєво збільшується при зростанні питомого тиску пресування від 50 до 150 МПа, при цьому стійкість до роздавлювання зростає в середньому на 50–145 Н. При подальшому збільшенні тиску пресування зміна показників стійкості таблеток до роздавлювання перебуває в межах 20–40 Н

Графік процесу пресування таблеток (рис.1.8) свідчить про наявність лінійної залежності між питомим тиском пресування та механічною міцністю отриманої лікарської форми, а також про відсутність пластичної деформації порошкової маси.

Взаємозв'язок між питомим тиском пресування і стіраністю таблеток екстракту цикорію і кукурудзи графічно зображено на рисунку 1.9

Аналіз наведених даних показав, що із збільшенням питомого тиску пресування до 500 МПа, стіраність таблеток екстракту цикорію і кукурудзи поступово зменшується, досягаючи мінімального значення, яке становить 0,19%. Також необхідно зауважити, що значення даного показника усіх серій таблеток, спресованих у досліджуваному інтервалі питомого тиску, менше 1%, що відповідає вимогам ДФУ.

Вплив тиску пресування на процес розпадання таблеток екстракту цикорію і кукурудзи ілюструє рисунок 1.10.

Як видно з даного рисунка, зростання питомого тиску пресування від 50 до 500 МПа веде до збільшення часу розпадання таблеток і досягає максимального значення на 14 хвилині.

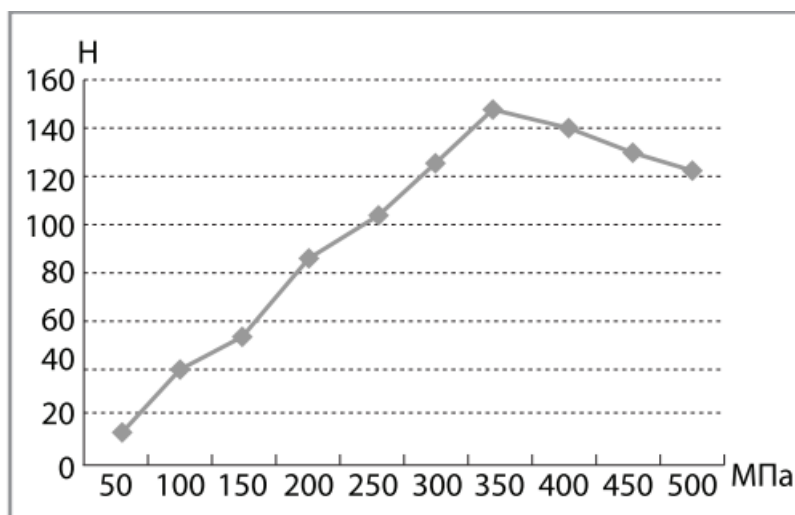


Рис.1.8 . Вплив тиску пресування на стійкість таблеток екстракту цикорію і кукурудзи до роздавлювання

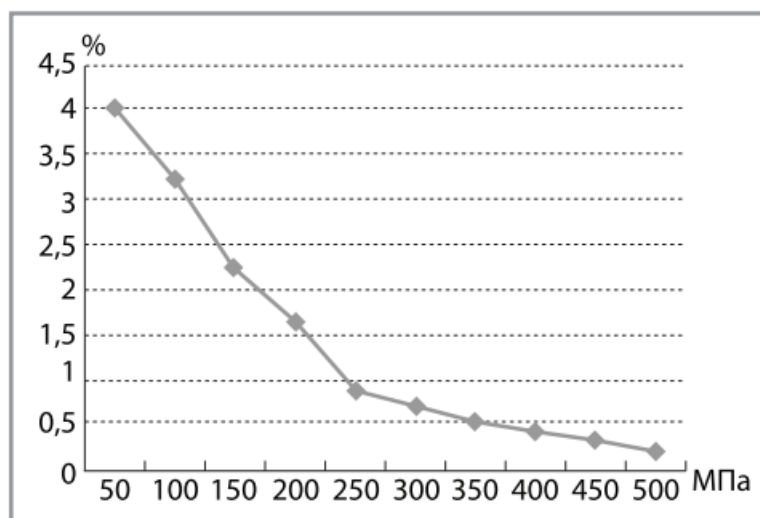


Рис.1.9 Вплив тиску пресування на стираність таблеток екстракту цикорію і кукурудзи

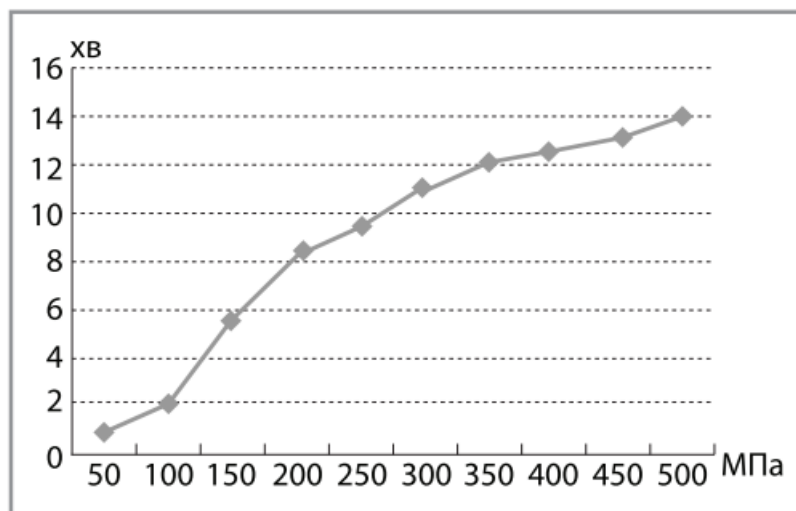


Рис.1.10 Вплив тиску пресування на розпадання таблеток екстракту цикорію і кукурудзи

https://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2015-07-25/original%20research_7.pdf

Висновки, мета і задачі досліджень

1. Якість таблеток визначається такими показниками: міцність, стиральність, розшарування, розчинність, зовнішній вигляд.
2. На якість таблетки впливають такі фактори, пов'язані з роботою обладнання: зусилля пресування, режимні параметри пресування (швидкість пресінструменту, частота обертання ротору тощо), стан поверхні та точність виготовлення пресінструменту. Крім того, на якість впливають технологічні фактори – якість сировини, властивості грануляту, рецептура грануляту, параметри робочого середовища тощо.
3. Пресінструмент періодично проходить очищення і полірування, зазвичай на початку виготовлення нової партії таблеток.
4. Раціональні режимні параметри роботи таблеткового обладнання, вимоги до стану поверхні пресінструменту визначаються емпіричним шляхом, на основі виробничого та інтуїтивного досвіду фахівців. Вони не описані і не обґрунтовані у літературі та потребують дослідження. Потребують дослідження такі питання:
 - Вплив стану поверхні пресінструменту на показники якості таблеток
 - Вплив режимних параметрів роботи пресувального обладнання на показники якості таблеток

Мета досліджень – встановити вплив параметрів пресування на показники якості таблеток та обґрунтувати раціональні режими роботи обладнання.

Задачі досліджень:

1. Розробити методику досліджень
2. Визначити вплив стану поверхні пресінструменту на показники якості таблеток
3. Визначити вплив режимних параметрів роботи пресувального обладнання на показники якості таблеток
4. Розробити рекомендації щодо вибору умов та режимів пресування.
5. Удосконалити конструкцію і режими роботи таблетпресу роторного типу.

2. Матеріали та методи досліджень

2.1. Рецептатура та процес виготовлення таблеток для дослідження

Процес таблетування проводився на на таблетпресі німецької фірми KORSCH, моделі X3. На даний момент цей прес є одним з кращим варіантом для випуску серій середніх розмірів. Швидкість цієї моделі при виробництві односторонньої таблетки 244800 таблеток / годину.

Можливі варіанти встановлення: звичайна установка у приміщенні, монтаж «через стіну».

Технологія змінного ротора, що використовується в серії машин X 3 дозволяє здійснювати дуже швидкий перехід з виробництва одного продукту на інший, а також випускати таблетки будь-якого розміру та форми

В даній роботі об'єктом дослідження є режимні параметри пресування якісні показники таблеток на роторному таблетпресі KORSCH. Предметом досліджень є таблетки, пресінструмент, якість таблеток.

Таблиця 2.1

Технічні характеристики таблетпреса «KORSCH»

Компанія виробник	Korsch
Модель	X3 SFP
Кількість пуансонів	34
Сила стиснення	80 кН
Максимальний діаметр таблетки	13мм
Максимальна глибина заповнення	18мм
Максимальна продуктивність	244800
Вага нетто машини	2800кг
Потужність	27 кВа
Енергоспоживання	10-12кВт

«Цитрамон» - комбінований препарат, який має аналгетичну, жарознижувальну та протизапальну дію. Компоненти, що входять до його складу, посилюють ефекти один одного.

Склад

Діючі речовини: ацетилсаліцилова кислота, парацетамол, кофеїн;

1 таблетка містить: ацетилсаліцилової кислоти 240 мг, парацетамолу 180 мг, кофеїну 30 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, какао, кальцію стеарат.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки світло-коричневого кольору з вкрапленнями, плоскоциліндричної форми з фаскою і рисою, із запахом какао.

«Анальгін» - знеболюючий препарат. Застосовується для лікування легкого та помірного болю (наприклад, при головному болю).

Діюча речовина: metamizole sodium;

1 таблетка містить метамізолу натрію (анальгін) 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, тальк, кальцію стеарат.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою та рисою.

Розміри таблеток: анальгін $12 \cdot 3,8 \pm 0,2$ мм

Цитрамон $12 \cdot 3,8 \pm 0,2$ мм

2.2. Методика дослідження

2.2.1 Оцінка зовнішнього виду таблетки

Для того, щоб провести оцінку необхідно відібрати 20 таблеток і передивитися їх на наявність дефектів на поверхні. Визначають за допомогою штангельциркуля висоту та діаметр таблетки, перевіряють відтінок (колір) таблетки та риску. При цьому на таблетці не повинно бути дефектів кольору, розміру, rischi:

1. Виступи (поверхня у виступах, прилиплих частинок порошку);
2. Заглиблення (лунки, викришені частини таблеток);
3. Бруд чи пил на таблетках;
4. Мармуровість (нерівномірний колір, локальна, місцева зміна кольору);
5. Сколи (відшарування або сколи таблетки, зменшення товщини);
6. Злипання (злипання двох таблеток разом або їх з'єднання зруйнованими поверхнями);
7. Фарбування;
8. Деформація (порушення округлості форми);
9. Подряпини (нанесення ризику – подряпини по поверхні таблеток);
10. Дефект покриття (поверхня покриття нерівномірна, різної товщини, зміщена стосовно ядра).

2.2.2 Методика визначення впливу робочих циклів

пресування на механічну міцність таблеток

Під час досліду впливу кількості робочих циклів пресування на міцність таблеток робоча швидкість таблетпреса - 120000 таблеток на годину. Для точності експерименту, щоб відкинути вплив сировини на міцність, дослід проводився на двох препаратах, а саме «Цитрамон», «Анальгін».

Під час роботи, кожні вісім годин (або кожні 28.2 тисячі готової таблетки на одну матрицю) відбиралося 10 таблеток для проведення випробування на міцність.

Визначення механічної міцності таблеток проводиться на приладах, одні з яких дозволяють визначити міцність на стиск (розкол), інші – на стирання. Об'єктивну оцінку механічних властивостей таблеток можна отримати, проводячи визначення їхньої міцності обома способами. Це пояснюється тим, що ряд таблетованих препаратів, задовольняючи вимогам на стиск, мають краї, що легко стираються, і з цієї причини являються браком.

Міцність на стискання.

Механічну міцність таблеток на стиск визначали на приладі ТВТ фірми «Ервека».



Рис.2.1 Прилад для вимірювання міцності таблетки «ERWEKA»

Поклавши таблетку між губками вмикаємо прилад. Спочатку проводиться автоматичне калібрування, а після губки стискають таблетку до момента її руйнування. На екрані вказане навантаження, що викликало руйнування таблетки в кілограмах

Показник міцності розраховується за формулою $\sigma_p = \frac{P}{d \cdot h}$, Па

де P - руйнівне навантаження, Н;

d – діаметр таблетки по центру, мм;

h – висота таблетки центром, мм.

Міцність на стирання

Механічна міцність характеризується також ступенем стирання таблеток. Найбільше стиранню таблетки підвержені під час фасовки та транспортуванні. Ознакою стирання є утворення порошкоподібного пилу на таблетках та упаковці. Стирання визначають на приладі барабанного типу – фріабіляторі

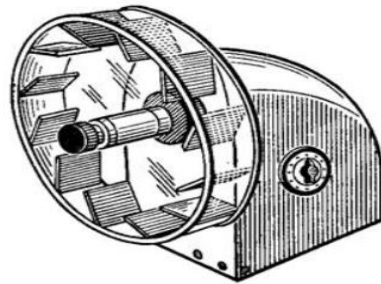


Рис. 2.2



Рис2.3

На рис.2.2 зображений барабан з 12 лопотями, наразі такі майже не використовуються. По стандартам GMP необхідно використовувати барабан з однією лопоттю, як це вказано на рис. 2.3

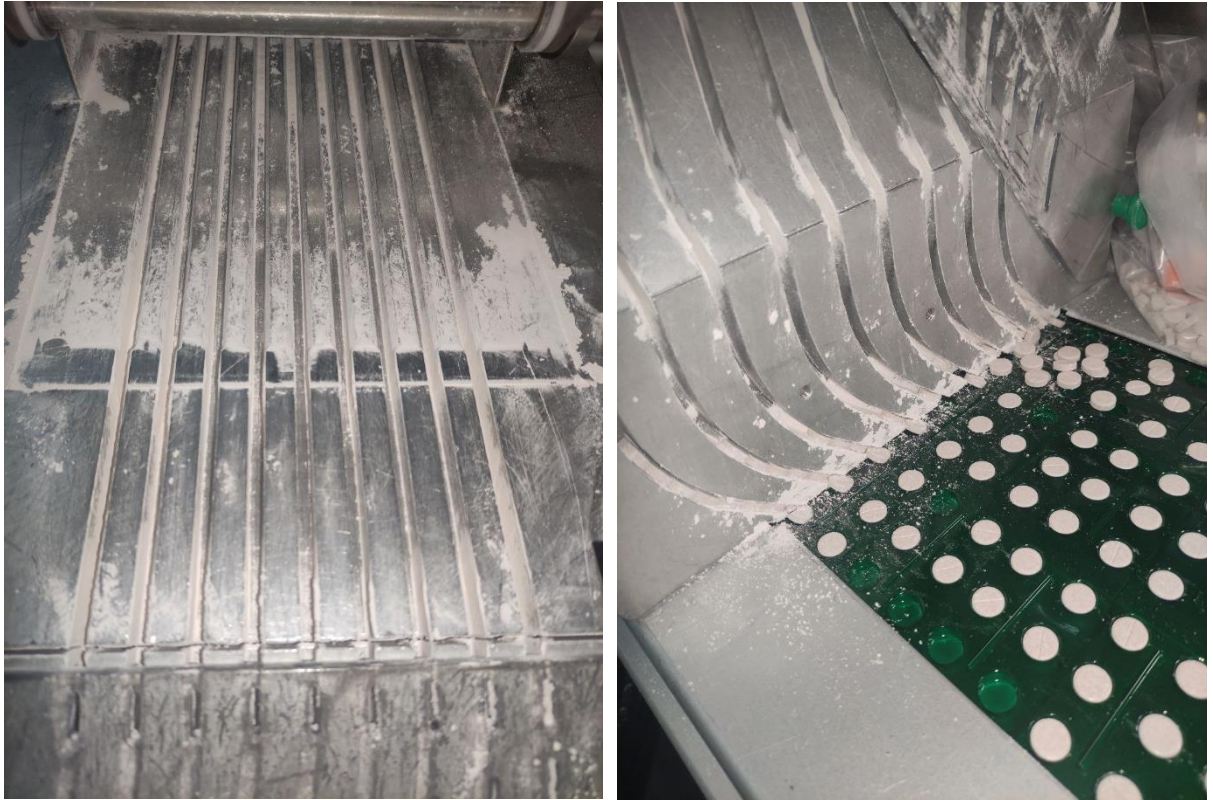


Рис.2.4

На рис.2.4 показаний наслідок стирання таблетки під час фасування – запилені потічки подачі таблетки. У випадку запилення потічків відбувається застрягання таблеток і з'являються пропуски у вкладані таблетки. Для очищення яких необхідний час, що є небажаним в рамках виробництва.

Основною робочою частиною приладу є барабан з діаметром 20 см, де знімається кришка. У середині барабана встановлені 12 лопотей під кутом 20 градусі до дотичної барабана. Електродвигун забезпечує обертання барабана зі швидкістю 20 об/хв.

Під час роботи, кожні вісім годин (або кожні 28.2 тисячі готової таблетки на одну матрицю) відбиралося 10 таблеток для проведення випробування на стирання.

Аналіз на стирання проводився на продукті «Цитрамон» на приладі барабанного типу – фріабіляторі.

10 таблеток для спочатку знепилюють, зважують та поміщають у барабан, закривають кришку і включають прилад на 5 хвилин. Після цього повторно проводять процедуру взважування цих 10 таблеток

Показник стирання П, % визначаємо за формулою:

$$П = 100 - \frac{P_{\text{поч}} - P_{\text{кін}}}{P_{\text{поч}}} * 100$$

де Р поч., Р кін. - Маса таблеток до і після стирання, відповідно;

Форма таблеток не повинна змінюватися у процесі стирання. Міцність на стирання має бути не менше 97%. Для таблеток, покритих оболонкою, та тритураційних таблеток міцність на стирання не визначається.

2.2.3 Методика визначення впливу швидкості обертання ротора на механічну міцність таблеток

Для проведення дослідів було вибрано чотири швидкості 35, 50, 65, 80 обертів за хвилину. На кожній швидкості було відібрано 10 таблеток.

Після відбору таблеток проводилися повторні визначення руйнівного напруження та стирання як це описано в методиці «визначення впливу робочих циклів пресування на механічну міцність таблеток» пункт 2.2.2.

3. Результати досліджень та їх пояснення

Потрібно вирішити задачі:

- Як кількість робочих циклів та швидкість обертання ротора таблетпреса впливає на якісні показники таблетки.
- Чи дійсно під час роботи, з часом, стан і знос прес-інструменту впливає на таблетку.

3.1. Вплив кількості робочих циклів пресування на міцність таблеток

Результати випробувань таблеток «Цитрамон» показані у таблиці 3.2.

На початку експерименту середнє значення з 10 таблеток P руйнівного становило 102,4Н, на п'ятому відборі P руйнівне становило вже 99,1Н. Після того, як таблетпрес відпрацював 80 годин і загалом було випущено 9600000 таблеток робився останній відбір P руйнівне становило 91,9Н.

Розміри таблетки та робоча швидкість наведені у таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Таблетка	d	h	Кількість матриць	Шт/год	Шт/добу
Цитрамон	12,0	3,8	34	120000	2760000

Таблиця 3.2

Вплив кількості робочих циклів пресування на якісні показники
таблетки

Година	Тисяч шт	Рр, Н										Рр (ср)	σ _p , МПа
		Паралельні досліді (10 таблеток цитрамона)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
8	28,2	100	110	101	105	100	98	110	95	103	102	102,4	2,25
16	56,5	101	100	100	97	105	110	112	100	99	99	102,3	2,24
24	84,7	99	99	105	100	100	101	102	100	103	98	100,7	2,21
32	112,9	100	100	100	101	106	107	100	98	105	99	101,6	2,23
40	141,2	98	105	90	101	103	95	101	100	92	106	99,1	2,17
48	169,4	100	96	106	100	99	100	90	104	96	95	98,6	2,16
56	197,6	93	100	98	99	103	100	95	103	90	90	97,1	2,13
64	225,9	100	90	95	100	90	103	95	91	93	95	95,2	2,09
72	254,1	96	95	89	105	100	95	84	85	92	101	94,2	2,07
80	282,4	90	90	85	93	86	100	106	83	96	90	91,9	2,02

Розміри таблетки та робоча швидкість наведені у таблиці 3.3

Результати випробувань таблеток «Анальгін» показані у таблиці 3.4.

На початку експерименту середнє значення з 10 таблеток Р руйнівного становило 152,5, на п'ятому відборі Р руйнівне становило вже 151,1Н. Після того, як таблетпрес відпрацював 80 годин і загалом було випущено 9600000 таблеток робився останній відбір, Р руйнівне становило 140,2Н.

Зобразимо отримані результати для таблеток цитрамонгу і анальгінгу графічно (рисунок 3.1). Згідно результатів, міцність таблетки падає зі збільшенням робочих циклів.

Таблиця 3.3

Таблетка	d	h	Кількість матриць	Шт/год	Шт/добу
Анальгін	12,0	3,8	34	120000	2760000

Таблиця 3.4

Година	Тисяч шт	Pp, Н										Pp (ср)	σp, МПа
		Паралельні дослідні (10 таблеток анальгіна)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
8	28,2	150	151	150	149	160	152	155	148	160	150	152,5	3,34
16	56,5	151	147	152	148	150	151	150	147	152	150	149,8	3,29
24	84,7	150	150	142	153	153	156	159	145	150	150	150,8	3,31
32	112,9	149	148	150	150	153	152	151	145	148	154	150	3,29
40	141,2	148	152	153	150	146	147	149	160	154	152	151,1	3,31
48	169,4	150	153	135	138	155	152	150	151	140	142	146,6	3,21
56	197,6	146	148	137	142	143	151	156	142	150	135	145	3,18
64	225,9	138	142	152	150	152	136	148	150	148	140	145,6	3,19
72	254,1	135	140	135	136	150	158	133	148	150	129	141,4	3,10
80	282,4	136	142	145	150	153	139	145	131	133	128	140,2	3,07

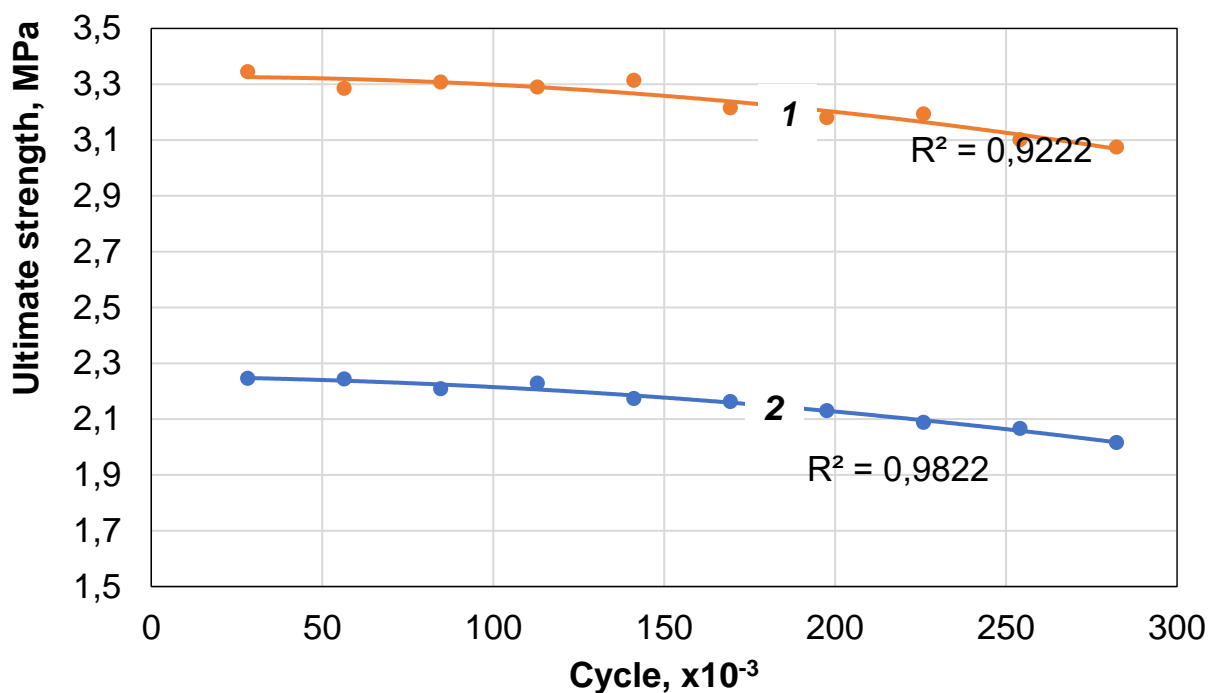


Рис. 3.1. Вплив кількості циклів на міцність таблетки

1 – Анальгін; 2 - Цитрамон

3.2. Вплив швидкість роботи таблетпреса на міцність таблеток таблетки

На кожній швидкості було відібрано 10 таблеток і виміряно у них руйнівну силу, Н.

Результати випробувань таблеток «Цитрамон» показані у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Об/хв	Рр, Н										Рр (ср)	σ _р , МПа
	Паралельні досліді (10 таблеток цитрамона)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
35	100	102	105	102	103	110	112	108	103	105	105	2,30
50	105	108	106	105	103	100	110	98	110	100	104,5	2,29
65	98	95	100	106	96	100	98	95	100	94	98,2	2,15
80	88	102	95	99	90	89	93	102	98	100	95,6	2,10

Результати випробувань таблеток «Анальгіна» показані у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Об/хв	Рр, Н										Рр (ср)	σ _р , МПа
	Паралельні досліді (10 таблеток анальгіна)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
35	150	165	160	153	154	162	150	153	152	154	155,3	3,41
50	150	150	147	152	155	159	147	168	148	153	152,9	3,35
65	150	146	135	140	152	136	142	150	147	136	143,4	3,14
80	128	130	146	130	125	139	155	146	143	141	138,3	3,03

Зобразимо отримані результати для таблеток цитрамонгу і анальгіну графічно (рисунок 3.2). Згідно результатів, міцність таблетки падає при збільшенні швидкості обертання ротора.

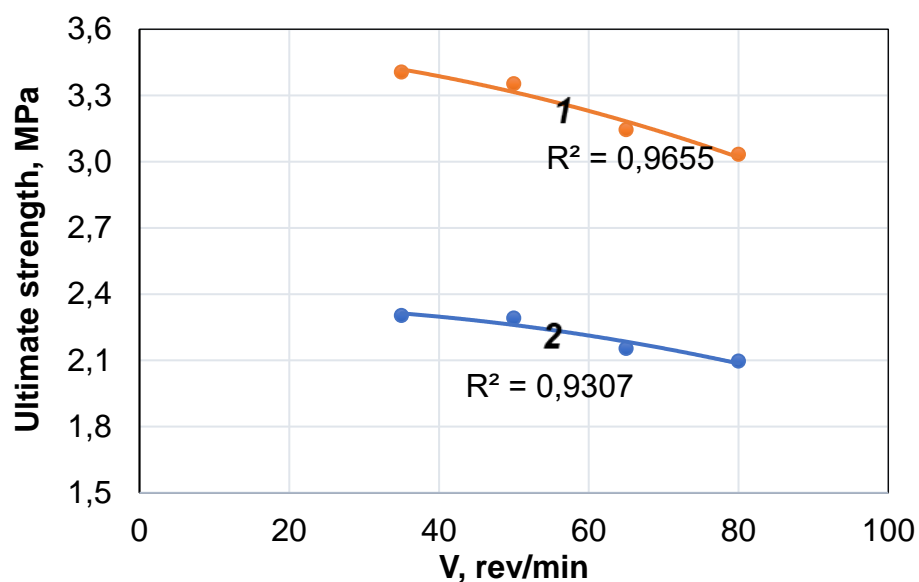


Рис. 3.2. Вплив швидкість роботи таблетпреса на міцність таблетки
1 – Анальгін; 2 – Цитрамон

3.3 Вплив кількості робочих циклів пресування на стирання таблетки

Результати випробувань таблеток «Цитрамон» показані у таблиці 3.7.

Година	Тисяч шт	Маса 12 таблеток, початкова, Г	Маса 12 таблеток, кінцева Г	С, стирання, %
8	28,2	6,621	6,601	0,30
16	56,5	6,622	6,610	0,18
24	84,7	6,620	6,604	0,24
32	112,9	6,625	6,600	0,38
40	141,2	6,621	6,580	0,62
48	169,4	6,619	6,575	0,66
56	197,6	6,624	6,549	1,13
64	225,9	6,625	6,551	1,12
72	254,1	6,623	6,544	1,19
80	282,4	6,622	6,540	1,24

Таблиця 3.7

В ході експерименту спостерігалось збільшення значення S зі збільшенням робочих циклів. Тобто, на початку експерименту відсоток стирання був 0,18-0,3%, в кінці експерименту 1,19-1,24%.

Зобразимо отримані результати для таблеток цитрамонгу, де по осі ординат значення стирання у відсотках, по осі абсцис вказана кількість таблеток, яку виготовляє одна матриця.

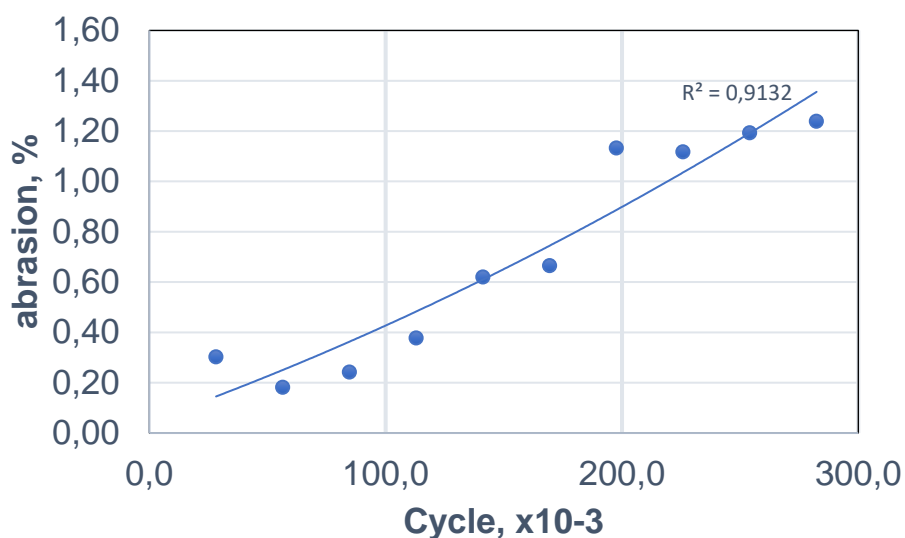


Рис.3.3 Вплив робочих циклів на стирання таблетки

3.4 Вплив швидкості обертання ротора на стирання таблетки

Було проведено дослід, а саме робота таблетпреса на різних швидкостях. Вибрано чотири швидкості 35, 50, 65, 80 обертів за хвилину. На кожній швидкості було відібрано 10 таблеток і виміряно їх масу.

Значення занесені у таблицю 3.8

Таблиця 3.8

об/хв	Маса 12 таблеток, початкова, г	Маса 12 таблеток, кінцева г	С, стирання, %
35	6,622	6,612	0,15
50	6,621	6,601	0,30
65	6,624	6,550	1,12
80	6,623	6,541	1,24

Спостерігається збільшення значення С зі збільшенням швидкості обертання ротора. Тобто на початку експерименту відсоток стирання був 0,15%, в кінці експерименту 1,24%.

Зобразимо отримані результати для таблеток цитрамонгу графічно, щоб побачити залежність, де по осі ординат значення стирання у відсотках, по осі абсцис швидкість обертання ротора.

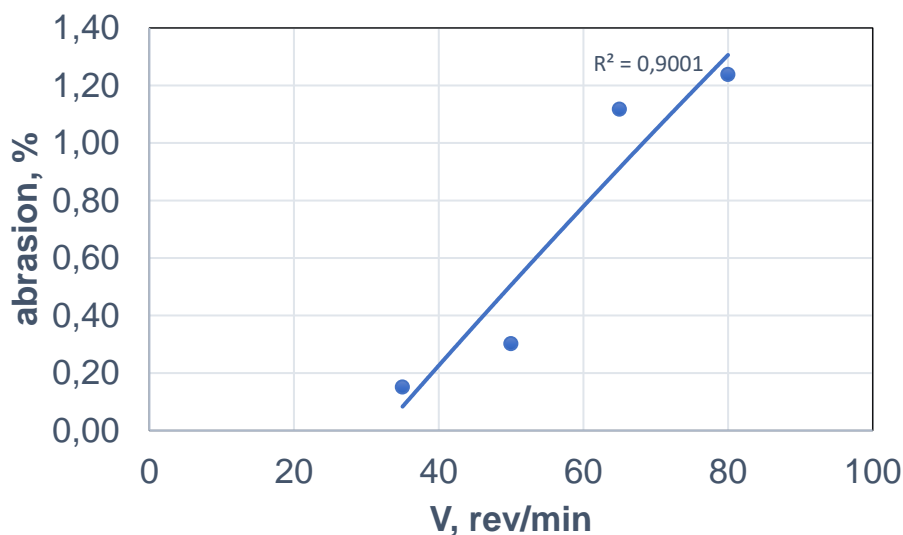


Рис. 3.4. Вплив швидкості роботи таблетпреса на стирання таблетки

3.5. Результати опитування

В ході проведення дослідження було проведено опитування працівників фармзаводу для отримання детальної інформації та проблем з якими зіштовхуються працівники під час виробництва таблетки.

1. Що впливає на якісні показники таблетки?
2. Як і що може впливати на зовнішній вигляд таблетки(наявність чорних точок, комріця у таблетки і тд)?
3. Для чого полірують пресувальний інструмент?
4. Як досягти постійної ваги таблетки?
5. Як можна уникнути розшарування таблетки ?

Відповіді на них представлені у таблиці

Таблиця 3.9

Результати опитування

№	Інженер	Таблетувальник	Провідний інженер	Майстр зміни
1	Тиск пресування. Швидкість пресування.	Якість маси	Сипучість матеріалу; фракційний склад; форма завантажувальної лійки та кута схилу;	фізико-хімічних властивостей речовин, що входять до таблетки
2	Правильно полірувати інструмент для таблетування	Якщо є комірці на таблетці, то занадто велика гранула, необхідно провести грануляцію на більш малу фракцію	Змаскка може загорязнати масу, необхідно перевірити	Неправильно навчені оператори Фракція гранул Надмірно зволожені гранули
3	Для уникнення налипання маси на пуасон	н/о	Для уникнення утворення «комірця на таблетки» Для покращення зовнішнього вигляду балетки	н/о
4	Підібрати робочий хід пуансона Замінити пошкоджену головку пуансона	Зменшити швидкість таблетування Покращити якість гранул	Оскільки гранули прилипають до нижнього пуансона, то потрібна поліровка	Зробити однорідніше гранули
5	Ступінь пресування, потрібно зменшити Додати склеювальних речовин, якщо це можливо	Підібрати швидкість роботи таблетпреса	Змінити ступінь пресування	Покращити якість або змінити склеювальні речовин

Висновки

На основі опитування було складено таблицю, так званий trouble shooting. Проблеми з якими зустрічаються найчастіше та пропозиція по їх швидкому усуненню.

Таблиця 3.10

Прблема	Причини			Рішення проблеми
	Оснастка	Машина	Маса	
Чорні точки на таблетці	Пошкоджена поверхність пуансона	Неправильно налаштована рамка подачі Змаска може потрапити у масу	Дуже волога маса Гранули вже мають чорні точки до пресування	Правильно встановити рамку подачі Зменшити змасу верхніх пуансонів Покращити якість гранул
Не постійна вага таблетки	нерівномірна товщина головки Нерівномірна робочий хід пуансона	Неправильно налаштована або непрацює рамка подачі маси	Неоднорідні гранули Прилипання гранул до пуансона	Зменшити швидкість роботи таблетпреса Покращити гранули Налаштувати рамку подачі
Налипання	Пошкоджена поверхність пуансона	Менший тиск	Надмірна волога маси	Збільшити тиск Покращення грануляції

3.6. Висновки і рекомендації

За результатами проведених дослідів можемо зробити наступні висновки:

1. Взяті для аналізу таблетки за перші 8 годин роботи таблетпреса мають найкращі показники. Швидкість під час експерименту стала, а саме 120 000 таблеток/ годину то експериментальним методом було підібрано оптимальне зусилля пресування. Було прийнято 6,8кН(4-10кН) – попереднє, основне 43кН(20-50кН).

2. Таблетки відібрані у період 8-40 робочих годин мають стабільні показники

Для таблетки «Цитрамона» показники руйнівного напруження від 2,24МПа спадає до 2,17МПа

Для таблетки «Анальгін» показники руйнівного напруження від 3,29МПа до 3,31МПа.

Для таблетки «Цитрамона» показник стирання від 0,30% до 0,62%

3. Після 48 годин роботи таблетпресу відбувається помітне зменшення якісних показників таблетки.

4. Таблетки відібрані після 80 годин мають найбільший розкид по руйнівному напруженню і найгірше значання, а саме 2,02МПа для «Цитрамона» та 3,07МПа для «Анальгіна» та значення стирання 1,24% для «Цитрамона»

Граничний показник для стирання 1,5%

Отже, після проведених дослідів на препаратах наведених вище, можемо запропонувати наступні рекомендації

Для покращення якісних показників необхідно полірувати пресувальний інструмент після 48 годин робочого часу.

Також, враховуючи вплив швидкості на якісні показники таблетки можна зробити висновки для другого досліджу

Рекомендована швидкість роботи таблетпреса є 50 обертів / хвилину, так як ця швидкість є оптимальним поєднанням якості таблетки та продуктивності виробництва.

Для швидкості ротора 35 обертів/хвилину маємо найкращі показники руйнівного напруження, для «Цитрамона» 2,30Мпа, для «Анальгіна» 3,41МПа

Показник стирання для «Цитрамона» 0,15%

Для швидкості ротора 50 обертів/хвилину показники руйнівного напруження незначно відрізняються від результатів отриманих на швидкості 35 обертів/хвилину, для «Цитрамона» 2,29Мпа, для «Анальгіна» 3,35МПа

Показник стирання для «Цитрамона» 0,30%

При збільшенні швидкості обертання ротора погіршуються показники.

Отже, можна запропонувати для поєднання двох важливих компонентів в виробництві: якість та продуктивність працювати на швидкості обертання ротора 50 обертів / хвилину

4. Застосування результатів досліджень

4.1. Опис цеха для приготування твердої лікарської форми (таблетки)

Приготування маси для таблетування.

Стадія охоплює наступні технологічні операції:

Змішування та зволоження. Технологічний процес здійснюють у приміщенні приготування маси для таблетування, класу чистоти D, приміщення №241, з використанням змішувача/гранулятора Roto 600.

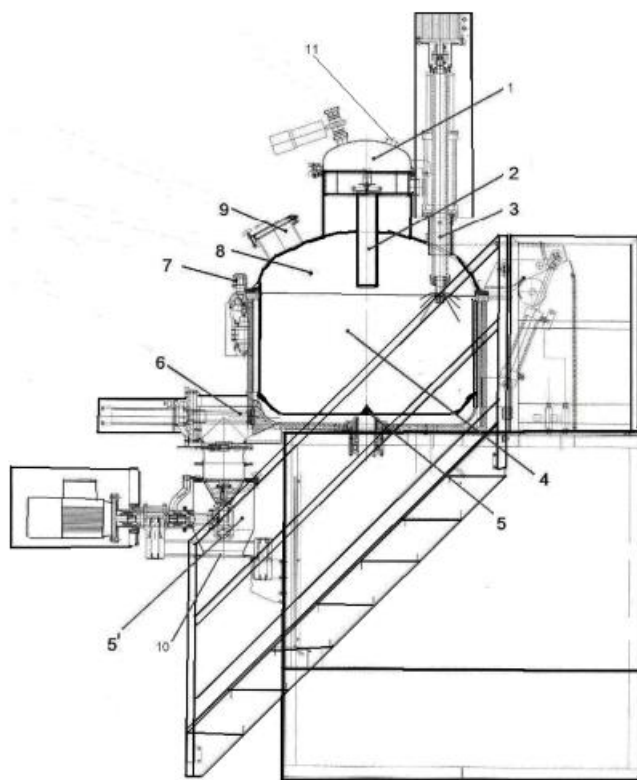


Рис.4.1 робочі частини змішувача/гранулятора Roto600

1 — кришка люка вакуумного фільтра; 2 — вакуумний фільтр; 3 — чопер;
4 — робоча ємність змішувача-гранулятора; 5 — мішалка; 5' — калібратор; 6 — лінія вивантаження; 7 — фіксатор кришки робочої ємності змішувача-гранулятора; 8 — кришка робочої ємності змішувача-гранулятора; 9 — оглядове вікно



Рис.4.2 Змішувач гранулятор roto 600



Рис.4.3 Робоча ємність змішувача-гранулятора

На початку операції виконавець отримує інгредієнти маси для таблетування відважені на операції «Підготовка сировини». Проводять

завантаження сировини у змішувач для чого завантажувальний рукав занурюють по чергово у ємності з наважками сировини, проводять змішування завантажених інгредієнтів протягом 10 хвилин. Після отримання однорідного порошку додають зволожувач. та перемішують ще протягом 20 хвилин до отримання однорідної маси. Після отримання однорідної маси відкривається клапан, та проводиться вологе гранулювання.



Рис.4.4 Корзина в яку збирається гранулат

Після завершення фази зволоження/грануляції переходять до стадії сушіння.

Сушіння грануляту проводять у сушарці моделі Glatt у приміщенні №242, клас чистоти D. Корзину з гранулятом перевозять з приміщення №241 у №242 через міжкімнатні двері та підключають до сушарки.



Рис.4.5 Сушарка моделі Glatt

Після завершення стадії сушіння слід здійснити контроль маси для таблетування за показником «Вміст вологи», цей аналіз проводять у лабораторії, приміщення №212. Фазу вивантаження починають після отримання позитивних результатів контролю маси.

Етап сухого гранулювання. Корзина з гранулятом підвозиться до стійки підйомник та перевертається.



Рис.4.6 Стійка підйомник на якій підіймається корзина для подальшого сухого гранулювання



Рис. 4.7 Сито через яке проводиться сухе гранулювання

Маса пропускається через калібратор з відповідними діаметрами отворів та збирається у бін для транспортування на наступний етап.

Опудрення.

Опудрення/змішування відбуваються на Canguro, приміщення №209.

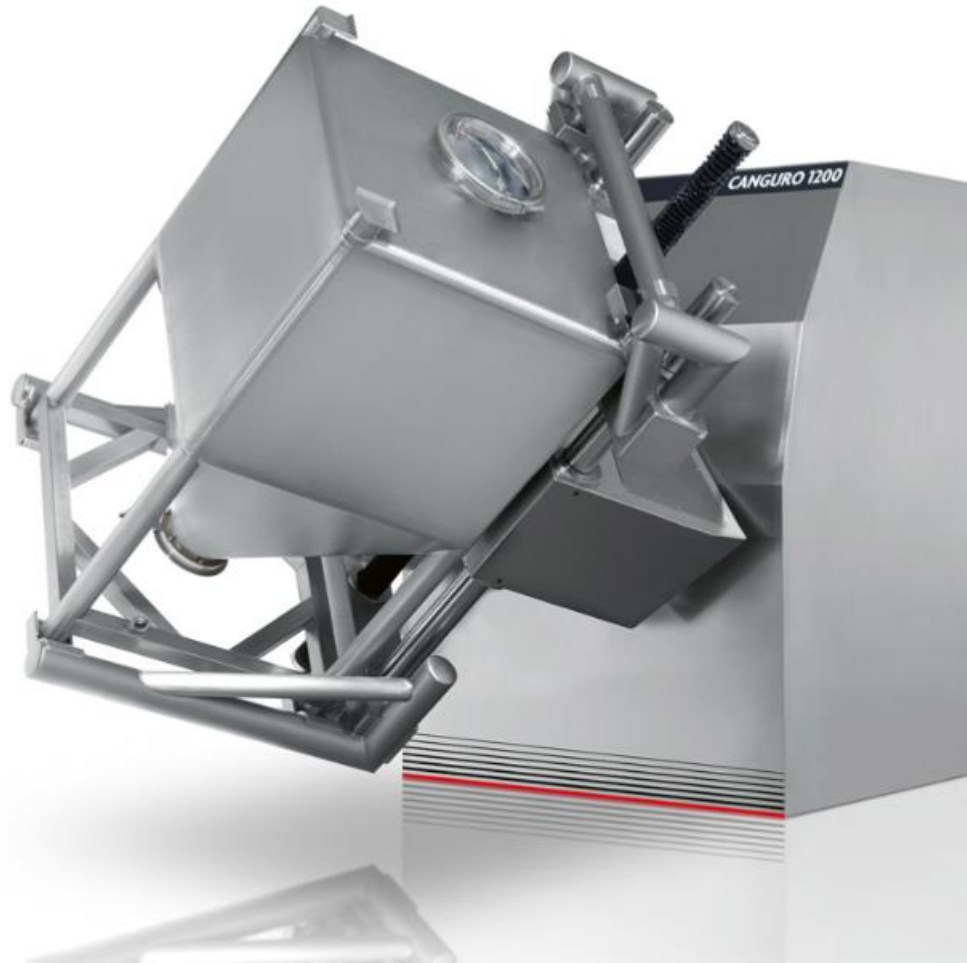


Рис.4.8 Апарат для опудрення

До змішувача поміщають отриману масу для таблетування, додають магнію стеарат. Процес обпудрювання грануляту проводиться протягом регламентованого часу. Приготовану масу для таблетування після опудрювання допускається зберігати у сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C не більше 3-х діб

Далі після опудрення готова маса транспортується до наступного етапу на інший поверх.

Таблетування. Таблетування проводять у приміщенні клас чистоти якого D №105, на таблетпресі моделі Korsch.

До бункера ротаційного таблеткового пресу завантажують масу для таблетування та вмикають таблетковий прес. Необхідно вийти на регламентовані параметри маси, висоти та сили пресування, які мають значний вплив на якість отриманих таблеток. Знепилення таблеток відбувається автоматично при їх виході з зони пресування при зборі. На цій стадії здійснюють періодичний контроль показників: «Зовнішній вигляд таблетки», «Однорідність маси», «Діаметр таблетки», «Висота таблетки», «Розпадання», «Стійкість до роздавлювання», «Стиранність»



Рис.4.9 Таблетпрес Korsch

За необхідністю проводять нанесення покриття. Підготовка розчинів для покриття проводиться у приміщенні №109.

Кінцевим етапом виробництва є фасування таблетки у блістер. Таблетку в біні транспортують у цех фасування.

4.2. Опис приміщення для таблетування

В приміщенні для таблетування знаходиться наступне обладнання:

1. Стійка підйомник
2. Таблетпрес
3. Пилесос для знепилення
4. Бін для готової продукції
5. Стіл

Стійка підйомник

Підйомник бінів працює з фіксованою швидкістю та регулюється кнопками для підйому та опускання. Підйомник біна переносить бін, наповнений продуктом із вихідної стаціонарної позиції до бункера над виробничим обладнанням.

Так як монтаж таблетпреса « через стінку» технічна зона знаходиться в сірій зоні.

Прес приводиться в роботу від двигуна, що працює на заданій швидкості. Холодильне обладнання знаходиться також у сірій зоні.

Робоча зона таблетпреса знаходиться в приміщенні клас чистоти якого D

Пилосос

Пилосос - окрема машина, яка при встановленні в приміщенні з таблетпресом працює незалежно. Підведений вакуум відсмоктує з пігулок порошок. Рівень вакууму може регулювати користувач за допомогою дросельного клапана на вихідній форсунці викиду порошку.

Бін для готової продукції

Таблетки потрібної товщини падають у бін для готової продукції, це якісні пігулки. Таблетки, товщина яких перевищує потрібну, падають у бункер для вібраковки.

4.3. Модернізація обладнання

4.3.1. Технологічні розрахунки

Розрахунок продуктивності роторної таблетуючої машини

Треба визначити чи буде забезпечувати виробництво дана роторна машина необхідною кількістю таблеток. Якщо ні, то визначити скільки необхідно таких машин для виконання плану підприємства.

Вихідні дані:

заводський річний план – 1010,2 млн. таблеток на рік;

кількість робочих діб, $n=232$;

кількість робочих годин на добу, $t=14$ год;

кількість змін на добу – 2;

кількість робочих годин в зміну – 7 год;

кількість відбракованих таблеток складає 3%.

Визначаємо кількість таблеток, яку виробить машина за рік.

Швидкість обертання ротора становить $v=80$ об/хв. Число прес-інструментів $m=32$.

Продуктивність машини за годину (тис.табл./год.) залежить від швидкості обертання ротора, кількості потоків та кількості прес-інструментів:

$$Q_z = 60 \cdot v \cdot m \cdot z$$

де Q_z – продуктивність машини за годину виконаної роботи; ω - швидкість обертання ротора; m – кількість прес-інструменту; z – кількість потоків.

$$Q_z = 60 \cdot 80 \cdot 32 \cdot 1 = 153,6 \text{ тис.табл./год}$$

Продуктивність машини за рік:

$$Q_p = 0,75 \cdot n \cdot t \cdot Q_z$$

де Q_p – продуктивність машини за рік; n – кількість робочих днів у рік; t – кількість робочих годин на день.

$$Q_p = 0,75 \cdot 232 \cdot 14 \cdot 153,6 = 374170 \text{ тис.табл./год}$$

Масова продуктивність машини:

$$Q_M = Q_z \cdot b \cdot \frac{1}{1000}$$

де Q_M – масова продуктивність; b – маса таблетки, г.

$$Q_M = 153,6 \cdot 0,25 \cdot \frac{1}{1000} = 38,4 \text{ кг/год}$$

Об’ємна продуктивність машини:

$$Q_{об} = 7,85 \cdot 10^{-4} \cdot H \cdot d^2 \cdot Q_z$$

де $Q_{об}$ – об’ємна продуктивність; H – висота заповнення матриці, см; d – діаметр матриці, см.

$$Q_{об} = 7,85 \cdot 10^{-4} \cdot 2,222 \cdot 2,401^2 \cdot 153600 = 1544,5 \text{ см}^3/\text{год}$$

Врахувавши кількість відбракованих таблеток, що становить 3%, маємо продуктивність:

$$Q = Q_p - Q_p \cdot 0,03 = 374170 - 374170 \cdot 0,03 = 362,945 \text{ млн.табл./год}$$

З розрахунків видно, що даний роторний таблетпрес не забезпечить заводський план, оскільки розрахована річна продуктивність машини при заданих параметрах менша. Отже, для забезпечення заводського плану, необхідно поставити три таких роторних таблетпреса.

4.3.2. Конструктивні розрахунки

Дозування прес-порошків при таблетуванні

Операція дозування служить для заповнення матриці певною кількістю прес-порошка з метою отримання таблеток потрібної ваги.

Дозування може бути ваговим і об'ємним. Точнішим є вагове дозування, однак у зв'язку зі складністю вагових дозаторів та відносно великою тривалістю циклу зважування в більшості таблетуючих машин застосовується об'ємне дозування.

Від точності дозування залежить стабільність ваги пресуємих таблеток та їх відповідність заданій вазі. За показник точності дозування приймають «різновагу».

При об'ємному дозуванні прес-порошка в кривошипних (ексцентрикових) або ротаційних таблетуючих машинах вертикального типу прес-порошок подається із завантажуючого пристрою 1 в матрицю 2 під дією власної ваги (рис. 4.1). У комплект прес-інструменту в цих машинах, окрім матриці, входять верхній пуансон 3 і нижній пуансон 4. У момент заповнення матриці прес-порошком верхній пуансон піднімається на висоту, достатню для розміщення живильника. Положення нижнього пуансона, що є дном матриці, може регулюватися по висоті; цим забезпечується об'ємне дозування.

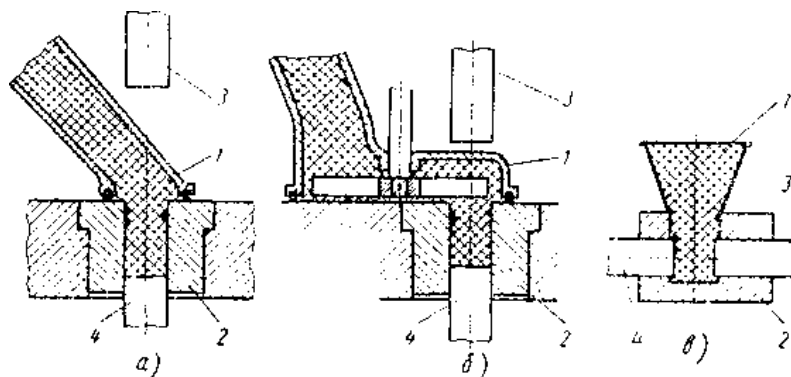


Рис.6.1 Дозуючі пристрої таблетуючих машин:

а – ексцентрикової; б – ротаційної; в – гідравлічної.

Тривалість дозування в порівнянні зі всім циклом таблетування відносно невелика. Час, необхідний для дозування, залежить від кількості речовини, що дозується, його гранулометричного складу, діаметру матриці і фізико-механічних властивостей порошку.

На підставі дослідних даних встановлено, що пропускна спроможність завантажувальної воронки не залежить від висоти її заповнення порошком.

Випадання сипкого матеріалу через отвір в горизонтальному днищі, по сучасних переконаннях, є процес випадання окремих частинок із зведення, що утворюється над отвором. На місце частинок, що випали з нижньої поверхні зведення, поступають нові частинки з вищерозміщених шарів матеріалу, у зв'язку з чим згадане зведення деякі автори називають «динамічним розвантажуючим зведенням». Передбачається, що випадання частинок із зведення відбувається тільки під дією сил тяжіння, тому висота стовпа порошку не впливає на швидкість випадання.

Якщо вважати, що зведення над круглим отвором діаметром d має сферичну форму, то пропускна спроможність завантажуючої воронки Q може бути розрахована на підставі наступних суджень.

Площина, що проходить через вісь отвору, утворює в перетині із зведенням коло, рівняння якої можна записати у вигляді:

$$y = \frac{d}{2} \cdot \sqrt{1 - \frac{4 \cdot x^2}{d^2}}$$

Швидкість частинки v , яка випадає із зведення в точці A у момент проходження через отвір, буде рівна:

$$v = \sqrt{2 \cdot g \cdot y}$$

де g - прискорення сили тяжіння, а об'ємна витрата через елементарне кільце площею $dF = 2\pi x dx$

$$dW = v dF = 2\pi x dx \sqrt{2 \cdot g \cdot y}$$

$$dW = 2\pi x \sqrt{g} \cdot \sqrt{\frac{2d}{2} \cdot \sqrt{1 - \frac{4x^2}{d^2}}} \cdot dx$$

Отже,

$$dW = 2\pi x \sqrt{g} \cdot \sqrt[4]{(d^2 - 4x^2)} \cdot dx$$

Нехай $d^2 - 4x^2 = u$, тоді $du = -8x dx$, звідки

$$x = -\frac{du}{8dx}$$

і

$$dW = -\frac{2\pi \cdot du}{8dx} \cdot \sqrt{g} \cdot u^{1/4} dx$$

$$dW = -\frac{\pi}{4} \cdot \sqrt{g} \cdot u^{1/4} du,$$

Отже,

$$W = \frac{\pi \sqrt{g}}{5} \cdot d^{2,5}$$

де W – об'ємна витрата; d – діаметр отвору у дозаторі, м.

$$W = \frac{3,14 \cdot \sqrt{9,81}}{5} \cdot 0,05^{2,5} = 1,1 \cdot 10^{-3} \frac{\text{м}^3}{\text{с}}$$

Пропускна спроможність воронки з урахуванням умов на виході при заданій насипній вазі порошку:

$$Q = \mu \cdot \gamma_{\text{нас}} \cdot W$$

де μ – коефіцієнт витрати; $\gamma_{\text{нас}}$ - насипна вага порошку.

$$Q = 0,55 \cdot 1390 \cdot 1,1 \cdot 10^{-3} = 0,841 \frac{\text{кг}}{\text{с}}$$

Основною причиною, із-за якої часто виходить різниця у вазі таблеток, які зроблені при одному налаштуванні машини, з однієї і тієї ж партії порошку, є неоднорідність порошку за гранулометричним складом.

В таблетуючих машинах, заповнюючи матрицю, прес-порошок витісняє з неї повітря, яке може утворювати повітряні пробки. Для зниження вмісту повітря в таблетках в деяких таблетуючих машинах нижній пуансон починає опускатися

після того, як живильник займає положення над матрицею. Тому при опусканні нижнього пуансона порошок наче засмоктується в матрицю.

Для збільшення швидкості дозування в бункерах машин встановлюються спеціальні зворушувачі або підтрушувачі. Для орієнтовного розрахунку часу дозування і висоти заповнення матриць в таблетуючих машинах можна скористатися формулами:

$$t = \frac{G}{Q};$$

$$H = H_{\text{матр}},$$

де t — час дозування; G — вага таблетки; Q — пропускна спроможність; H — висота заповнення матриці прес-порошком; $H_{\text{матр}}$ — висота матриці.

$$t = \frac{0,25 \cdot 10^{-3}}{0,841} = 2,97 \cdot 10^{-4} \text{ с}$$

$$H = 0,022 \text{ м}$$

При заданій середній щільності ρ пресованої таблетки висота останньої h може бути знайдена з рівняння:

$$G = \frac{\pi \cdot d^2}{4} \cdot H_{\text{м}} \cdot \rho_{\text{нас}} = \frac{\pi \cdot d^2}{4} \cdot h \cdot \rho \cdot g,$$

Звідки

$$h_p = \frac{H \cdot \rho_{\text{нас}}}{\rho \cdot g}$$

де h — висота таблетки; ρ — питома щільність таблетки; H — висота заповнення матриці прес-порошком;

$$h_p = \frac{0,022 \cdot 1390}{795 \cdot 9,81} = 3,92 \cdot 10^{-3} \text{ м}$$

Нерівномірність щільності по висоті таблетки, а також пружна післядія, що викликає збільшення висоти і незначне збільшення діаметра таблетки після її виштовхування, призводять до того, що її розміри будуть дещо відрізнятися від розрахункових.

Остаточна висота заповнення матриці для отримання потрібної ваги таблетки досягається в процесі налаштування машини.

Розміри таблеток і визначення зусиль, що діють на робочі органи

Часто співвідношення діаметра і висоти таблетки не грає істотної ролі в подальшому використанні таблеток. У цих випадках розміри таблеток повинні визначатися з умови оптимального використання таблетпреса, а якщо машина проектується заново, то з умови мінімальної ваги таблетки.

Для визначення притискного зусилля для отримання таблетки діаметром d і висотою h потрібно знайти тиск, що створюється на верхньому пуансоні.

Із залежності:

$$G = \frac{\pi d^2}{4} \cdot h \cdot \gamma$$

де γ - питома вага таблетки,

знаходимо

$$\gamma = \frac{4 \cdot G}{\pi \cdot d^2 \cdot h} = \frac{4 \cdot 0,25 \cdot 10^{-3}}{3,14 \cdot 0,009^2 \cdot 0,00392} \approx 1003 \text{ кг} / \text{м}^3$$

З графіка залежності тиску від питомої ваги таблетки вибираємо тиск на верхньому пуансоні, що дорівнює $q_s \approx 600 \text{ кгс} / \text{см}^2 \approx 58,8 \text{ МН} / \text{м}^2$.

При двосторонньому пресуванні верхній та нижній пуансони переміщуються з однаковою швидкістю і створюють однаковий тиск на верхній та нижній поверхні таблетки:

$$P_s = P_n$$

Рівнодійна сил тертя є внутрішньою силою по відношенню до системи «прес-форма – пресуючий матеріал». В цьому випадку сила тертя не впливає на

величину пресуючого зусилля нижнього пуансона. Зусилля, що створюється машиною на верхньому пуансоні, дорівнює зусиллю на нижньому пуансоні.

У випадку двостороннього пресування, умовно, можна вважати, що таблетка поділена по висоті (по середині) деякою уявною нейтральною площиною: частинки прес-матеріалу, які знаходяться у нейтральному шарі, будуть нерухомі відносно матриці.

При пресуванні зернистого матеріалу виникає бічний тиск, що діє на стінку матриці і направлений перпендикулярно напрямку пресуючого зусилля.

Відношення величини бічного тиску до відповідного тиску пресування прийнято називати коефіцієнтом бічного тиску:

$$\xi = \frac{q_{bz}}{q_z}$$

де q_{bz} - бічний тиск в точці z;

q_z - тиск пресування в точці z.

$$\xi = 0,4$$

Звідси $q_b = \xi \cdot q$

Отже, бічний тиск пресування:

$$q_b = 0,4 \cdot 58,8 = 23,5 \text{ MN} / \text{m}^2$$

Найменший по висоті питомий тиск пресування буде в нейтральному шарі, що проходить через середину висоти таблетки. Тому тиск на верхньому пуансоні буде дорівнювати:

$$q_s = q'_n + 2 \frac{h}{d} \cdot f \cdot q_b$$

де q'_n - тиск в нейтральному шарі,

h – висота таблетки, d – діаметр таблетки, f – середнє значення коефіцієнта тертя.

Заміняємо $f \cdot q_b$ на τ_T :

$$q'_n = q_s - 2 \frac{h}{d} \cdot \tau_T$$

Приймаємо $\tau_T = 250 \text{ кг/см}^2$.

$$q'_n = 600 - 2 \cdot \frac{0,34}{0,9} \cdot 250 = 411,1 \text{ кгс/см}^2 = 40 \text{ МН/м}^2$$

Зусилля пресування на верхньому пуансоні:

$$P_s = \frac{\pi \cdot d^2}{4} \cdot q_s$$

$$P_s = \frac{3,14 \cdot 0,9^2}{4} \cdot 600 = 381,51 \text{ кгс} = 37,4 \text{ кН}$$

$$P_s = P_n = 37,4 \text{ кН}$$

Перевіряємо розміри таблеток, які будемо отримувати з машини:

$$d = \sqrt{\frac{4 \cdot P_s}{\pi \cdot q_s}} = \sqrt{\frac{4 \cdot 381,51}{3,14 \cdot 600}} = 0,9 \text{ см}$$

$$h = \frac{q_s}{2 \cdot \tau_T} \cdot \sqrt{\frac{P_s}{3 \cdot \pi \cdot q_s}} = \frac{600}{2 \cdot 250} \cdot \sqrt{\frac{381,51}{3 \cdot 3,14 \cdot 600}} = 0,342 \text{ см}$$

Отже, вибране зусилля пресування підходить до нашої машини і при цьому вона буде випускати таблетки потрібних параметрів.

Зусилля, необхідне для виштовхування таблетки:

$$P_{виш} = \pi \cdot d \cdot h \cdot \tau = 3,14 \cdot 0,9 \cdot 0,34 \cdot 250 = 240,21 \text{ кгс} = 2,4 \text{ кН}$$

4.3.3. Кінематичні розрахунки

Кінематика роторних таблетуючих машин

У всіх ротаційних машинах з обертаючим ротором верхні та нижні повзуни мають відносний обертовий рух. Колова швидкість при обертанні:

$$v_1 = \omega_1 \cdot R$$

де ω_1 - кутова швидкість обертання ротора; R - радіус ротора по колу матриць.

$$v_1 = 1,12 \cdot 0,2 = 0,224 \frac{m}{c}$$

Прискорення повзуна у відносному русі:

$$a_1 = \omega_1^2 \cdot R = 1,12^2 \cdot 0,2 = 0,251 \frac{m}{c^2}$$

Коріолісове прискорення дорівнює нулю, оскільки вектори переносної кутової швидкості і відносної лінійної швидкості паралельні, тому:

$$v_2 = \sqrt{v_1^2 + v_{21}^2},$$

$$a_2 = \sqrt{a_1^2 + a_{21}^2}.$$

Кут тиску на ділянці I (рис.4.2.) є змінною величиною, але може бути розрахований за формулою:

$$\gamma = \arcsin \frac{R_a}{r}$$

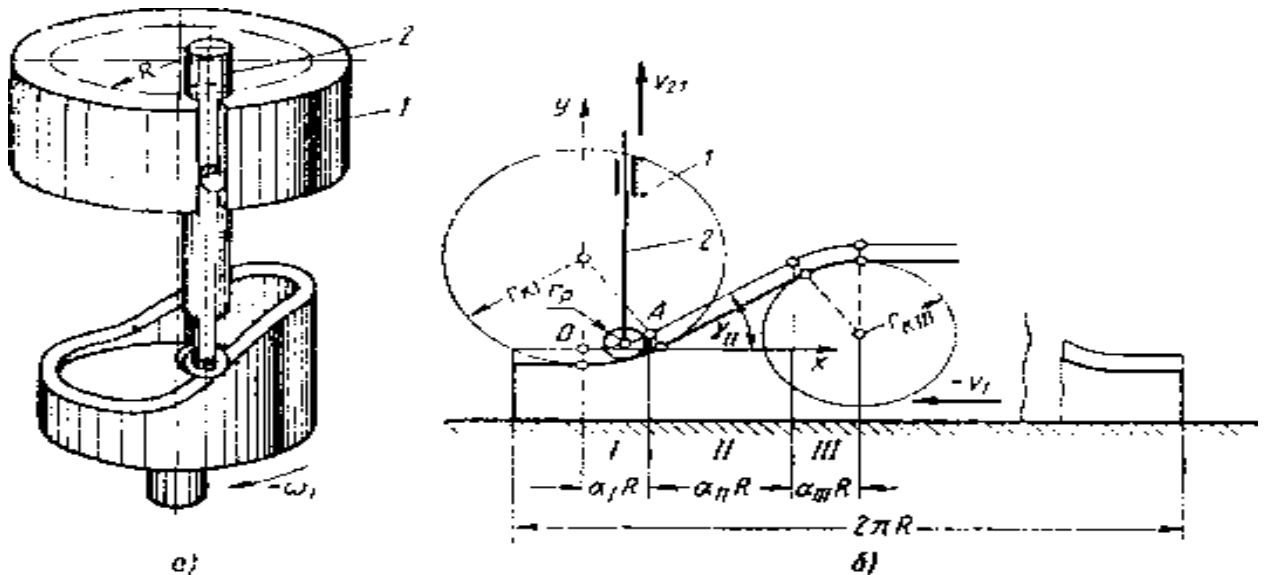


Рис.6.2 Кінематична схема кулачкового механізму

Швидкість і прискорення штовхача в будь-якій точці ділянки I можуть бути виражені через кут тиску γ :

$$v_{21} = \omega_1 \cdot R \cdot \operatorname{tg} \gamma$$

$$a_{21} = \omega_1^2 \cdot \frac{R^2}{r \cdot \cos^3 \gamma}$$

де γ - кут тиску; r - радіус ролика тиску.

$$v_{21} = 1,12 \cdot 0,2 \cdot \operatorname{tg} 9^\circ = 0,0355 \text{ м/с}$$

$$a_{21} = 1,12^2 \cdot \frac{0,2^2}{0,13 \cdot \cos^3 9^\circ} = 0,4 \text{ м/с}^2$$

В точці дотику ділянок I і II пряма, що відповідає теоретичному профілю кулачка на ділянці II , за умовою плавності переходу є дотичною до кола, тому:

$$\sin \gamma_A = \sin \gamma_{II} = \frac{R \cdot a_I}{r}$$

Отже,

$$a_I = \frac{r}{R} \cdot \sin \gamma_{II}$$

де γ - кут тиску на II ділянці.

$$a_I = \frac{0,13 \cdot \sin 24^\circ}{0,2} = 0,264$$

Відносна швидкість при переміщенні повзуна в роторі на початку ділянки I ($a=0$)

$$(v_{21})_0 = 0$$

Швидкість в кінці ділянки I ($a=a_1$)

$$(v_{21})_A = \omega_1 \cdot R \cdot \operatorname{tg} \gamma_A = 1,12 \cdot 0,2 \cdot \operatorname{tg} 24^\circ = 0,0997 \cong 0,1 \text{ м/с},$$

де $\operatorname{tg} \gamma_A = \operatorname{tg} \gamma_{II}$

Відносне прискорення при вертикальному переміщенні пуансона на початку ділянки I :

$$(a_{21})_0 = \omega_1^2 \cdot \frac{R^2}{r} = 1,12^2 \cdot \frac{0,2^2}{0,13} = 0,386 \text{ м/с}^2$$

Прискорення в кінці ділянки I :

$$(a_{21})_A = \omega_1^2 \cdot \frac{R^2}{r \cdot \cos^3 \gamma_{II}} = 1,12^2 \cdot \frac{0,2^2}{0,13 \cdot \cos^3 24^\circ} = 0,506 \text{ м/с}^2$$

Швидкість відносного руху штовхача на ділянці II постійна і дорівнює швидкості в точці дотику:

$$v_{21} = \omega_1 \cdot R \cdot \operatorname{tg} \gamma_{II} = 1,12 \cdot 0,2 \cdot \operatorname{tg} 24^\circ \cong 0,1 \text{ м/с}$$

Прискорення на ділянці II дорівнює нулю, тому, в точці дотику A присутній м'який удар. Перевіримо правильність розрахунку за допомогою рівності:

$$(a_{21})_A = \frac{(a_{21})_A}{(a_{21})_0} \leq 1,54 \Rightarrow \frac{0,506}{0,386} = 1,31 \leq 1,54$$

Пресування в таблетуючих машинах відбувається за допомогою роликів, які набігають на головки повзунів при обертанні ротора.

Розрахунок потужності приводу.

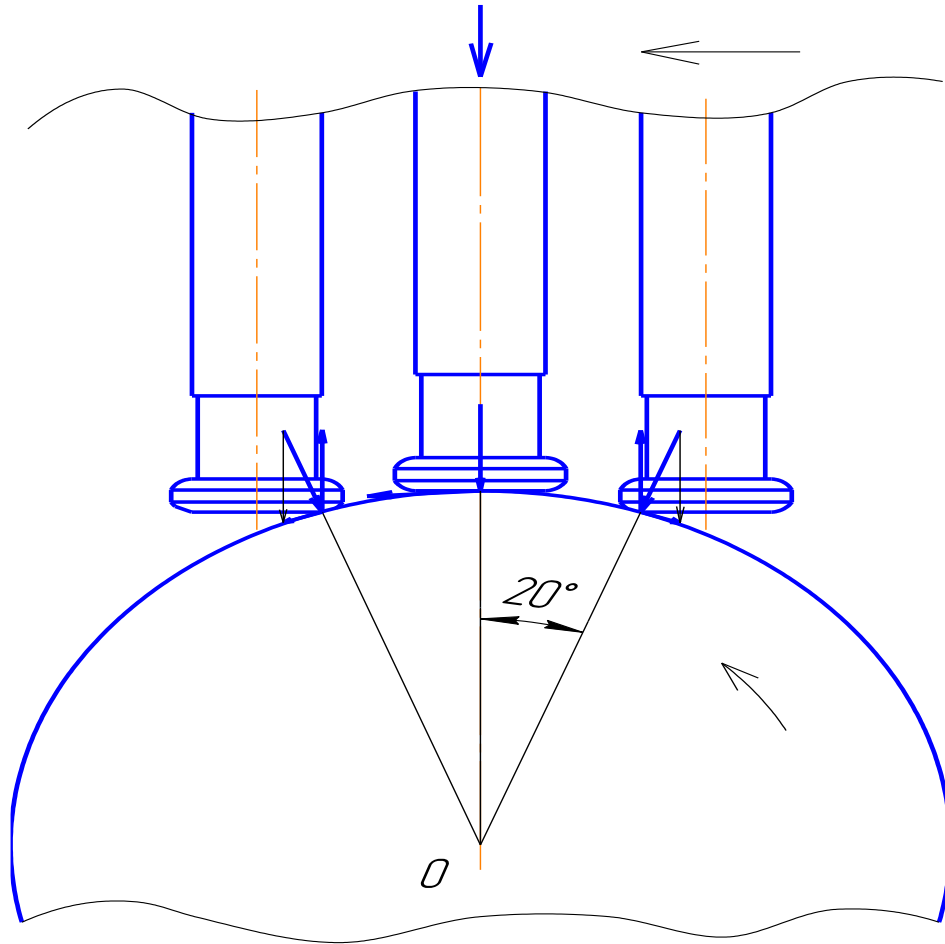


Рис. 6.3. Схема діючих сил.

де P – сила пресування, N – сила тяжіння, N_τ – дотична.

Сила тяжіння:

$$N = m \cdot g$$

де g – прискорення вільного падіння, m^2/c , m – маса пуансона, кг.

Сила тертя:

$$F = f \cdot N$$

де f – коефіцієнт тертя, $f=0,01$.

Тоді для крайніх пуансонів (на які не діє сила пресування) крутний момент буде знаходитись за формулою:

$$M_1 = M_3 = N_\tau \cdot R$$

де R – плече прикладання сили (радіус копіра), $R=0,245\text{м}$.

Визначаємо N_τ :

$$N_\tau = f \cdot N = f \cdot m \cdot g$$

$$N_\tau = 0,01 \cdot 0,350 \cdot 9,81 = 0,034\text{Н}$$

Тоді крутний момент буде:

$$M_1 = M_3 = 0,034 \cdot 0,245 = 0,0084\text{Н} \cdot \text{м}$$

Визначаємо для другого пуансона крутний момент:

$$M_2 = N_\tau \cdot R$$

N_τ буде дорівнювати:

$$N_\tau = f \cdot (N + P) = f \cdot (m \cdot g + P)$$

$$N_\tau = 0,01 \cdot (0,350 \cdot 9,81 + 37,4 \cdot 10^3) = 374\text{Н}$$

Крутний момент:

$$M_2 = 374 \cdot 0,245 = 91,63\text{Н} \cdot \text{м}$$

Тоді загальний крутний момент:

$$M_{кр} = M_1 + M_2 + M_3 = 0,0084 + 91,63 + 0,0084 = 91,65\text{Н} \cdot \text{м}$$

Отже, потужність, яка необхідна для роботи копіра буде:

$$N_{вих} = \frac{M_{кр} \cdot n}{9550} = \frac{91,65 \cdot 80}{9550} = 0,768\text{кВт}$$

Визначаємо потужності на валах:

$$N_2 = \frac{N_{вих}}{\eta_1} = \frac{N_{вих}}{\eta_{ч.н} \cdot \eta_{мн}} = \frac{0,768}{0,96 \cdot 0,99} = 0,808\text{кВт}$$

$$N_3 = \frac{N_2}{\eta_2} = \frac{N_2}{\eta_{мф} \cdot \eta_{мн}} = \frac{0,808}{0,99 \cdot 0,99} = 0,824\text{кВт}$$

$$N_4 = \frac{N_3}{\eta_3} = \frac{N_3}{\eta_{рем} \cdot \eta_{мн}} = \frac{0,824}{0,96 \cdot 0,99} = 0,867\text{кВт}$$

Враховуючи розрахункову потужність двигуна з каталогу вибираємо двигун марки 5А80МА4 з такими характеристиками: потужність – 1,1кВт, максимальна частота обертання – 1410 об/хв.

Визначаємо частоту обертання на кожному з валів.

Для цього необхідно скористатися визначенням загального передаточного числа:

$$u_{заг} = \frac{n_{дв}}{n_{вих}} = u_1 \cdot u_2 \cdot u_3,$$

де $n_{дв}$ - частота обертання електродвигуна, $n_{вих}$ - частота обертання вихідного валу, u_1 - передаточне число черв'ячної передачі, u_2 - передаточне число ременної передачі, u_3 - передаточне число муфти.

$$u_{заг} = \frac{1410}{80} = 17,625$$

Приймаємо, що $u_{ч.п.} = 14; u_{рем} = 17,625 / 14 = 1,26; u_{муф} = 1$.

Тоді

$$n_1 = n_{дв} = 1410 \text{ об/хв};$$

$$n_2 = n_1 / u_{рем} = 1410 / 1,26 = 1119 \text{ об/хв};$$

$$n_3 = \frac{n_2}{u_{муф}} = \frac{1119}{1} = 1119 \text{ об/хв};$$

$$n_4 = \frac{n_3}{u_{ч.п.}} = \frac{1119}{14} = 79,93 \text{ об/хв}.$$

Визначаємо крутні моменти на валах:

$$M_{кр} = 9550 \cdot \frac{N}{n}$$

$$M_1 = 9550 \cdot \frac{N_1}{n_1} = 9550 \cdot \frac{0,867}{1410} = 5,87 \text{ Н} \cdot \text{м}$$

$$M_2 = 9550 \cdot \frac{N_2}{n_2} = 9550 \cdot \frac{0,824}{1119} = 7,03 \text{ Н} \cdot \text{м}$$

$$M_3 = 9550 \cdot \frac{N_3}{n_3} = 9550 \cdot \frac{0,808}{1119} = 6,9 \text{ Н} \cdot \text{м}$$

$$M_4 = 9550 \cdot \frac{N_4}{n_4} = 9550 \cdot \frac{0,768}{79,93} = 91,76 \text{ Н} \cdot \text{м}$$

Отримані значення зводимо у таблицю 6.1:

Таблиця 6.1

	$N, \text{кВт}$	$n, \text{об/хв}$	$M_{кр}, \text{Н} \cdot \text{м}$
I	0,867	1410	5,87
II	0,824	1119	7,03
III	0,808	1119	6,9
IV	0,768	79,93	91,76

4.3.4 Механічні розрахунки

Розрахунок прес-інструмента

У комплект прес-інструмента машини входять матриця і пуансон. Рухомий пуансон закріплюється в ползуні таблетуючої машини, який переміщається за допомогою виконавчого механізму. Матриця встановлюється в столі або плиті.

Прес-інструмент ротаційної машини повинен мати велику поверхневу твердість; це забезпечує його зносостійкість при достатньо високій в'язкості і міцності серцевини, оскільки прес-інструмент працює при змінному навантаженні.

Матриця виготовляється з інструментальної сталі У8А, а також з легованих сталей ХГ, ХВГ, 12ХН3А. Після закалки матриця з інструментальної сталі повинна мати твердість HRC не менше 55—60.

Істотний вплив на знос прес-інструмента і на роботу машини в цілому має правильний вибір допусків на розміри прес-інструмента і класу чистоти обробки його робочих поверхонь. Пуансон з матрицею зазвичай виготовляються по 2-у класу точності і сполучаються по посадці з зазором. На вході в матрицю передбачається фаска під кутом 45° глибиною 1,5—2 мм. Конусність полегшує

виштовхування таблетки і дозволяє уникнути розкришення її нижніх ребер. Внутрішня поверхня матриці обробляється по 11-у класу чистоти.

При розрахунку на міцність матриця розглядається як товстостінна труба без дниць, що знаходиться під внутрішнім тиском p . Величину внутрішнього тиску слід приймати рівній максимальному бічному тиску q_6 .

Позначаючи внутрішній діаметр матриці d і зовнішній D , набудемо наступних значень напруги на внутрішній поверхні матриці:

тангенціальна напруга:

$$\sigma_i = p \frac{D^2 + d^2}{D^2 - d^2}$$

$$\sigma_i = 37,4 \cdot \frac{0,024^2 + 0,019^2}{0,024^2 - 0,019^2} = 163 \text{кН}$$

радіальна напруга:

$$\sigma_r = -p$$

$$\sigma_r = -37,4 \text{кН}$$

еквівалентна напруга (по енергетичній теорії):

$$\sigma_{екв} = P \cdot \frac{\sqrt{3D^4 + d^4}}{D^2 - d^2} = 37,4 \cdot \frac{\sqrt{0,024^4 + 0,019^4}}{0,024^2 - 0,019^2} = 184 \text{кПа}$$

і вона не перевищує допустиму напругу .

Для виготовлення пуансонів або вставок пуансонів використовуються ті ж матеріали, що і для виготовлення матриці, проте закалка проводиться до твердості, декілька меншою, ніж твердість матриці, а саме HRC 50—55 для пуансонів з інструментальної сталі і HRC 56—60 для пуансонів з легованої сталі.

Напруження стиску в стрижні пуансона розраховується:

$$\sigma = \frac{P}{F} = \frac{37,4 \cdot 10^3}{0,00028} = 133,6 \text{МПа}$$

де F — площа поперечного перетину пуансона:

$$F = \frac{\pi \cdot d^2}{4} = \frac{3,14 \cdot 0,019^2}{4} = 0,00028 \text{м}^2$$

Розрахунок роликів та копирів

У роторних машинах переміщення повзунів обумовлюється копірами, головками пуансонів і роликами.

Робочі поверхні цих деталей мають теоретично точковий або лінійний контакт, внаслідок чого при пресуванні виникає значна контактна напруга. Величина цих напружень не повинна перевищувати максимально допустимих значень. У тих випадках, коли переміщення повзунів роторної таблетуючої машини забезпечується встановленими на них роликами і нерухомими копірами, розрахунок контактної напруги проводиться шляхом розгортки копіру, тобто приведенням просторової задачі до плоскої. Вважаючи, що величина максимального зусилля P , що діє в точці контакту, відома з силового розрахунку, контактну напругу визначають по формулі:

$$\sigma_{\max} = 610 \sqrt{\frac{P}{l} \cdot \left(\frac{1}{r_k} + \frac{1}{r_p} \right)} = 610 \cdot \sqrt{\frac{40}{0,01} \cdot \left(\frac{1}{0,28} + \frac{1}{0,22} \right)} = 24,31 \text{кПа}$$

де l — ширина ролика;

r_k — радіус розгортки копіра на ділянці пресування;

r_p — радіус ролика.

Пресуючі ролики пуансонів виготовляють з хромистої сталі марки ШХ9 або ШХ15. Копір, що виготовляється з якісної конструкційної сталі, на ділянці пресування має вставку, виготовлену із сталі ШХ15. При твердості робочих поверхонь ролика і копіра HRC 62—65 величина допустимої контактної напруги з урахуванням нерівномірності навантаження при лінійному контакті складає 20 000—30 000 Па.

У тому випадку, коли пресуючий ролик має сферичну бічну поверхню, величина контактних напружень при його коченні по плоскому копіру розраховується за допомогою рівняння:

$$\sigma_{\max} = 6568 \sqrt[3]{\frac{P}{r_p^2}} = 6568 \cdot \sqrt[3]{\frac{40}{0,22^2}} = 41,6 \text{ кПа}$$

Для вказаних вище умов контактна напруга може досягати 30 000 і навіть 50 000 Па.

Бічні ролики повзунів, не схильні до дії значних сил, виготовляються із сталі 40Х, повзуни — із сталі 20Х.

Для виготовлення пресуючих роликів використовуються ті ж матеріали, що і для виготовлення пресуючих копіїв.

Вертикальні переміщення верхніх і нижніх пуансонів на ділянках холостих переміщень при дозуванні, виштовхуванні і так далі здійснюються під дією копіїв. Останні мають складний поперечний профіль; при зносі копіра можуть виникнути заїдання і заклинювання.

Основні залежності, що визначають кінематику повзуна зі сферичною головкою, мають наступний вигляд:

Переміщення штовхача, відраховане від горизонтальної площини, що проходить через вісь пресуючого ролика:

$$s = \sqrt{r^2 - (R \cdot \sin a + e)^2}$$

де $r = r_p + r_c$ - сума радіусів пресуючого ролика і сферичної головки повзуна;

R - радіус ротора;

e - ексцентриситет, що характеризує положення осі ролика ($e = 0$);

a - кут повороту ротора відносно осі пресуючого ролика.

$$s = \sqrt{0,193^2 - (0,305 \cdot \sin 15)^2} = 0,0733 \text{ м}$$

Швидкість вертикального переміщення штовхача відносно ротора:

$$v_{21} = \frac{ds}{dt} = - \frac{R \cdot \sin 2a}{2 \cdot \sqrt{r^2 - (R \cdot \sin a)^2}} \cdot \omega_1 \cdot R = - \frac{0,305 \cdot \sin(2 \cdot 15)}{2 \cdot \sqrt{0,193^2 - (0,305 \cdot \sin 15)^2}} \cdot 1,11 \cdot 0,305 = -0,146 \text{ м/с}$$

Прискорення

$$a_{21} = -\frac{R \cdot (r^2 \cdot \cos 2a + R^2 \sin^2 a)}{2 \cdot \sqrt{r^2 - (R^2 \cdot \sin^2 a)^3}} \cdot \omega_1^2 \cdot R = -\frac{0,305 \cdot (0,193^2 \cdot \cos 2 \cdot 15 + 0,305^2 \cdot \sin^2 15)}{2 \cdot \sqrt{0,193^2 - (0,305^2 \cdot \sin^2 15)^3}} \cdot 1,11^2 \cdot 0,305 =$$

$$= -0,011 \text{ М/с}^2$$

Величина швидкості ковзання повзуна по пресуючому ролику:

$$v_{ck} = \omega_1 \cdot R \cdot \sin a = 1,11 \cdot 0,2325 \cdot \sin 15 = 0,067 \text{ М/с}$$

Кут передачі тиску μ в даному механізмі знаходимо:

$$\cos \mu = \frac{v_{21}}{v_2}$$

$$\text{де } v_2 = \sqrt{v_1^2 + v_{21}^2}$$

Після перетворень, отримаємо

$$\cos \mu = \frac{R \cdot \sin a \cdot \cos a}{\sqrt{r^2 - (R \cdot \sin a)^2 \cdot \sin^2 a}} = \frac{0,305 \cdot \sin 15 \cdot \cos 15}{\sqrt{0,193^2 - (0,305 \cdot \sin 15)^2 \cdot \sin^2 15}} = 0,164$$

$$\mu = 80,5^\circ$$

Кут тиску

$$\gamma = 90 - 80,5 = 9,5^\circ$$

5. Безпека життєдіяльності

При експлуатації обладнання можливі наступні загрози:

- опіки при доторканні до нагрівачів і відкритих деталей ємності;
- травмування при попаданні рук під кришку барабана, що опускається;
- підвищення температури в зоні обслуговування;
- враження електричним струмом.

Інструктажі з питань охорони праці проводяться згідно з "Тимчасовим положенням про навчання, інструктаж та перевірку знань працівників з питань охорони праці" на всіх підприємствах, установах та організаціях незалежно від їх характеру та трудової діяльності, підлеглості та форми власності.

Метою даного інструктажу є: навчити працівників правильно і безпечно для себе та оточуючого середовища виконувати свої трудові обов'язки.

Інструктажі за часом та характером проведення поділяються на:

- 1) вступний - проводиться при прийнятті на роботу;
- 2) первинний - проводиться перед початком роботи на підприємстві;
- 3) періодичний - проводиться 1 раз на 6 місяців або 1 раз на 3 місяці;
- 4) позаплановий - проводиться в разі виникнення нещасних випадків, заміни технологічного обладнання або зміни технологічного процесу;
- 5) цільовий - проводиться при виконанні одноразових робіт.

У відповідності з діючим законодавством керівники підприємств повинні забезпечити вчасне і якісне проведення інструктажу працюючих щодо прийомів і методів роботи, ознайомлення їх з правилами поведінки на території цехів та ділянок підприємства.

Аналіз шкідливих та небезпечних виробничих факторів при експлуатації таблетпресу

Небезпечні та шкідливі фактори дуже часто бувають прихованими, неявними або ж такими, які важко виявити чи розпізнати. Це стосується будь-яких небезпечних та шкідливих факторів, так само як і джерел небезпеки, які породжують їх.

З метою запобігання або зменшення впливу шкідливих і небезпечних виробничих чинників на працюючих застосовують засоби колективного та індивідуального захисту.

Спецодяг і спецвзуття мають забезпечувати захист робітника та зберігати його працездатність. Назви спецодягу, спецвзуття мають відповідати назвам небезпечних і шкідливих факторів, від яких вони захищають. Спецодяг і спецвзуття повинні зберігати свої гігієнічні та експлуатаційні властивості протягом усього часу експлуатації при дотриманні умов їх використання та догляду за ними.

6. Відповідність проекту вимогам належної виробничої практики (GMP)

6.1Список офіційних термінів і понять в українській та англійській мовах

Валідація (*validation*)

Дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики доводять, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система дійсно дають очікувані результати (див. також термін «кваліфікація»).

Валідація процесу (*process validation*)

Документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і призводить до отримання лікарського препарату, що відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і характеристикам якості.

Виробництво (*manufacture*)

Всі операції щодо закупівлі матеріалів і продукції, виготовлення (*production*), контролю якості, видачі дозволу на випуск, зберігання, розповсюдження (дистрибуції) лікарських засобів і відповідного контролю.

Вихідна сировина (*starting material*)

Будь-яка речовина, що використовується при виготовленні лікарського засобу, за винятком пакувальних матеріалів.

Вихідні матеріали (*starting materials*)

Всі матеріали, з яких виробляють або екстрагують діючу речовину. Для біологічних лікарських засобів, вихідні матеріали означають будьяку речовину біологічного походження, таку як мікроорганізми, органи і тканини

рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (у тому числі кров або плазма) людського або тваринного походження, а також біотехнологічні конструкції клітин (клітинні субстрати, незалежно від того, є вони рекомбінантними чи ні, включаючи первинні клітини).

Досліджуваний лікарський засіб (*investigational medicinal product*)

Лікарська форма діючої речовини або плацебо, що є предметом вивчення або використовується для контролю у межах клінічного випробування, у тому числі зареєстрований лікарський засіб, якщо спосіб його застосування чи виготовлення (лікарська форма чи розфасування) відрізняються від затвердженого, у разі його використання за новим показанням або для отримання додаткової інформації за затвердженим показанням.

Кваліфікація проекту (DQ) (*design qualification – DQ*)

Документоване підтвердження придатності пропонованого проекту технічних засобів, систем і обладнання для їх передбачуваного використання.

Кваліфікація функціонування (OQ) (*operational qualification – OQ*)

Документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи й обладнання, змонтовані чи модифіковані, функціонують належним чином протягом заданих робочих діапазонів.

Лікарський засіб; лікарський препарат (*medicinal product*)

Будь-яка речовина або комбінація речовин, призначена для лікування або профілактики захворювань у людини.

Будь-яка речовина або комбінація речовин, яка може бути призначена для встановлення діагнозу або для відновлення, корекції або зміни фізіологічних функцій у людини, також розглядається як лікарський засіб.

Моделюючий препарат (*simulated product*)

Матеріал, який за фізичними та, якщо це практично здійснимо, хімічними властивостями (наприклад, в'язкість, розмір часток, рН і т.д.) схожий з

валідованим препаратом. У багатьох випадках цим характеристикам може відповідати серія препарату плацебо.

Перехресна контамінація (*cross contamination*)

Забруднення сировини або продукції іншою сировиною або продукцією.

Серія (*batch; lot*)

Визначена кількість вихідної сировини, пакувальних матеріалів або продукції, що піддається обробці в одному або в ряді послідовних технологічних процесів таким чином, що можна розраховувати на однорідність продукції.

Прийнятне також таке визначення серії щодо контролю готової продукції: «При контролі готової продукції вважається, що до серії готового лікарського засобу відносяться всі одиниці даної лікарської форми, які виготовлені з однієї вихідної кількості матеріалу і пройшли ту саму серію виробничих операцій або операцію зі стерилізації, або при безупинному технологічному процесі всі одиниці, виготовлені за визначений проміжок часу».

Сировина (*raw materials*)

Будь-які інші речовини, використовувані для виготовлення або екстракції діючої(их) речовини (речовин), але з яких цю діючу речовину безпосередньо не отримують, наприклад, реактиви, поживні середовища, ембріональна теляча сироватка, добавки та буфери, необхідні для хроматографії тощо.

Технологічний процес; виготовлення (*production*)

Всі операції, пов'язані з виготовленням лікарського засобу, які починаються з одержання сировини, продовжуються обробкою та пакуванням і завершуються одержанням готової продукції.

Фармацевтична система якості (*pharmaceutical quality system – PQS*)

Система управління, що спрямовує та контролює діяльність фармацевтичної компанії щодо якості.

Чиста зона (*clean area*)

Зона, в якій контролюється навколишнє середовище на наявність часток і мікроорганізмів, що контамінують, побудована й експлуатована таким чином, щоб зменшити проникнення, утворення і збереження контамінантів усередині зони.

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ); лікарська речовина; діюча речовина (*active pharmaceutical ingredient (API); drug substance; active substance*)

Будь-яка речовина (чи суміш речовин), що призначена для використання у виробництві лікарського препарату і при використанні у виробництві лікарського засобу стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію; їх застосовують для лікування, діагностики

чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів.

Валідація (*validation*)

Документально оформлені дії, що дають високий ступінь впевненості у тому, що конкретний процес, метод або система будуть постійно призводити до результатів, які відповідають заздалегідь встановленим критеріям прийнятності.

6.2. Вибір проб

Узяття проби слід здійснювати згідно з затвердженими письмовими методиками, що визначають:

спосіб відбору проби;

- обладнання, що використовується;
- кількість проби, яка має бути відібрана;
- інструкції з будь-якого необхідного поділу проби;
- тип і стан тари, що використовується для проби;

- ідентифікацію тари з відібраними пробами;
- будь-які спеціальні запобіжні заходи, що обов'язкові для виконання, особливо при відборі проб стерильних або шкідливих речовин;
- умови зберігання;
- інструкції з очищення і зберігання обладнання для відбору проб.

Передані для випробування контрольні зразки мають бути репрезентативні для серії матеріалу або препарату, з якої вони відібрані. Можуть бути також відібрані інші проби для контролю найважливіших етапів процесу (наприклад, його початку або закінчення).

Необхідно, щоб контейнери (тара) для проб мали етикетку з указівкою вмісту, номера серії, дати відбору проби і контейнерів, із яких були відібрані проби.

6.3 Проведення випробувань

Аналітичні методи мають пройти валідацію. Всі операції щодо проведення випробувань, описаних у відповідній документації реєстраційного досьє, необхідно проводити згідно з затвердженими методами.

Отримані результати необхідно протоколювати і перевіряти, щоб переконатися в їхній відповідності один одному. Всі обчислення необхідно старанно перевіряти.

Виконані випробування необхідно протоколювати; протоколи мають містити принаймні такі дані:

- найменування матеріалу або препарату і при необхідності лікарської форми;
- номер серії та при необхідності назва виробника і/або постачальника;

- посилання на відповідні специфікації та методики проведення випробувань;
- результати випробування, включаючи спостереження й обчислення, і посилання на всі сертифікати аналізів;
- дати проведення випробувань;
- прізвища осіб, які виконали випробування;
- прізвища осіб, які перевірили проведення випробувань і обчислення, при необхідності;
- чіткий висновок про видачу дозволу або про відхилення (чи рішення про інший статус) і датований підпис призначеної відповідальної особи.

Весь контроль у процесі виробництва, включаючи і той, що виконується у виробничій зоні виробничим персоналом, необхідно здійснювати відповідно до методів, затверджених відділом контролю якості, а його результати – протоколювати.

Особливу увагу слід приділяти якості лабораторних реактивів, мірного посуду і титрованих розчинів, стандартних зразків і поживних середовищ. Їх потрібно готувати відповідно до письмових методик.

Лабораторні реактиви, призначені для тривалого використання, мають бути марковані з зазначенням дати виготовлення та підписом особи, яка їх виготовила. На етикетках мають бути зазначені терміни придатності нестабільних реактивів і поживних середовищ, а також особливі умови зберігання. Крім того, для титрованих розчинів необхідно вказувати дату останнього встановлення титру і відповідний останній коефіцієнт поправки.

При необхідності, на контейнері слід вказувати дату одержання кожної речовини, що використовується для проведення випробувань (наприклад, реактивів і стандартних зразків). Необхідно дотримуватися інструкції з їх використання і зберігання. У певних випадках після одержання або перед

використанням реактивів може бути необхідним проведення їхнього випробування на ідентичність і/або інше випробування.

6.4 Розроблення вимог до проектування будівлі і цеху виробництва твердих лікарських форм

Приміщення й обладнання слід розташовувати, проектувати, конструювати, пристосовувати й експлуатувати таким чином, щоб вони відповідали операціям, що проводяться. Їхнє розташування і конструкція повинні звести до мінімуму ризик помилок і забезпечувати можливість ефективного очищення й обслуговування з метою недопущення перехресної контамінації, накопичення пилу або бруду і взагалі будь-яких несприятливих чинників для якості продукції.

Загальні вимоги

Навколишнє середовище приміщень, з огляду на всі заходи для захисту виробництва, повинно становити мінімальний ризик у плані контамінації матеріалів або продукції.

Приміщення слід бережно експлуатувати й обслуговувати, гарантуючи, що ремонт і експлуатація не будуть становити ніякої небезпеки для якості продукції. Приміщення слід прибирати і дезінфікувати відповідно до докладних письмових методик.

Освітлення, температура, вологість і вентиляція повинні бути відповідними і не чинити несприятливого впливу (прямого або непрямого) ні на лікарські засоби під час їхнього виробництва і зберігання, ні на точність функціонування обладнання.

Приміщення повинні бути спроектовані й оснащені таким чином, щоб забезпечувати максимальний захист від проникнення в них комах або тварин.

Повинні бути вжиті заходи, що запобігають входу у приміщення сторонніх осіб. Зони виробництва, зберігання і контролю якості не повинні використовуватися як прохідні для персоналу, який у них не працює.

Виробнича зона

Оптимально, щоб планування приміщень було проведене відповідно до логічної послідовності операцій виробничого процесу і необхідних рівнів чистоти.

Щоб звести до мінімуму ризик переплутування різних лікарських засобів або їхніх компонентів, уникнути перехресної контамінації та мінімізувати ризик пропускання або неправильного здійснення будь-якого етапу при виробництві або контролі, має бути відповідний робочий простір і простір для зберігання в процесі виробництва, що дозволяє упорядковано і логічно розмістити обладнання і матеріали.

Там, де вихідна сировина і первинні пакувальні матеріали, проміжна або нерозфасована продукція можуть підлягати впливу навколишнього середовища, внутрішні поверхні (стіни, підлога і стеля) повинні бути гладенькими, без щілин і тріщин на стиках, а також легко й ефективно очищатися і при необхідності дезінфікуватися; від них не повинні відокремлюватися частки.

Трубопроводи, освітлювальні прилади, вентиляційні установки й інші системи обслуговування повинні бути спроектовані й розташовані таким чином, щоб не було заглиблень, що утруднюють очищення. По можливості, доступ до них для обслуговування має бути поза виробничими зонами.

Стоки повинні бути відповідних розмірів і обладнані для запобігання зворотному потоку. По можливості слід уникати відкритих зливальних жолобів;

якщо вони необхідні, то повинні бути неглибокими для полегшення очищення і дезінфекції.

Виробничі зони слід ефективно вентилювати; в них мають бути засоби для контролю параметрів повітря (включаючи температуру і, де необхідно, вологість і фільтрацію) відповідно до оброблюваної продукції, проведених операцій і зовнішнього навколишнього середовища.

Зважування вихідної сировини звичайно слід здійснювати в окремій кімнаті, призначеній для цього.

У тих випадках, коли відбувається утворення пилу (наприклад, під час відбору проб, зважування, змішування і виробничих операцій, пакування сухої продукції), повинні бути проведені спеціальні застережні заходи з метою запобігання перехресній контамінації та полегшення очищення.

Приміщення для пакування лікарських засобів повинні бути спеціально спроектовані й розташовані таким чином, щоб уникнути плутанини або перехресної контамінації.

Виробничі зони повинні бути добре освітлені особливо там, де проводиться візуальний контроль.

Контроль у процесі виробництва можна проводити у виробничій зоні, якщо це не створює ризику для технологічного процесу.

Будівлі та приміщення, що використовуються при виробництві проміжної продукції та АФІ, слід розташовувати, проектувати і споруджувати таким чином, щоб забезпечити можливість їх очищення, обслуговування та функціонування відповідно до типу і стадії виробництва. Приміщення слід проектувати таким чином, щоб звести до мінімуму можливу контамінацію. Якщо встановлені специфікації щодо мікробіологічних показників проміжної продукції чи АФІ, приміщення слід проектувати таким чином, щоб обмежити ризик небажаної мікробіологічної контамінації.

Будівлі та приміщення мають бути достатньо просторими для правильного розташування обладнання та матеріалів, щоб запобігти переплутуванню і контамінації.

Якщо обладнання (наприклад, закриті чи ізольовані системи) забезпечує надійний захист матеріалу, то воно може бути розташоване поза приміщенням.

Переміщення матеріалів і пересування персоналу в будівлі та приміщеннях має бути передбачене таким чином, щоб запобігти переплутуванню чи контамінації.

Слід визначити конкретні зони або інші системи контролю для наступних видів діяльності:

- отримання, ідентифікація, відбір проб і карантин матеріалів, що надходять, до видачі дозволу на випуск (використання) або до відбракування;
- зберігання проміжної продукції та АФІ в статусі карантину до видачі СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 дозволу на випуск (використання) або до відбракування;
- відбір проб проміжної продукції та АФІ;
 - зберігання відбракованих матеріалів до звільнення від них (наприклад, повернення, повторної обробки або знищення);
 - зберігання матеріалів, які дозволені до випуску (використання);
 - технологічні операції;
 - операції з пакування і маркування;
 - лабораторні роботи.

Необхідно передбачити наявність адекватних і чистих приміщень для обладнання гігієнічних і туалетних кімнат. У таких приміщеннях має бути гаряча та холодна вода, мило чи миючий засіб, повітряні сушарки чи одноразові рушники. Приміщення для миття і туалетні кімнати мають бути відокремлені

від виробничих зон, але легкодоступні. За необхідності слід забезпечити наявність приміщень для душових і/або роздягалень.

Лабораторні зони/роботи слід, як правило, відокремлювати від виробничих зон. Деякі лабораторні зони, зокрема зони, що використовуються для контролю в процесі виробництва, можна розміщувати у виробничих зонах за умови, що операції технологічного процесу не впливають несприятливо на точність лабораторних вимірювань, а лабораторні роботи не впливають несприятливо на технологічний процес, проміжну продукцію чи АФІ.

6.5 Розроблення вимог до обслуговування і очищення обладнання

Слід встановити графіки й процедури (із призначенням відповідальних осіб) проведення профілактичного технічного обслуговування обладнання.

Необхідно розробити письмові методики очищення обладнання і подальшого отримання дозволу на його використання при виробництві проміжної продукції та АФІ. Процедури очищення мають бути описані досить детально, щоб оператори могли проводити очищення обладнання будь-якого типу відтворюваним та ефективним способом.

Ці методики мають включати:

- призначення особи, відповідальної за очищення обладнання;
- графіки очищення, включаючи (за необхідності) графіки санітарної обробки;
- повний опис методів і матеріалів, включаючи розведення миючих засобів, що використовуються для очищення обладнання;
- інструкції з розбирання і збирання кожної (за необхідності) одиниці обладнання для забезпечення належного очищення;
- інструкції з видалення або затушовування маркування попередньої серії;

- інструкції із захисту чистого обладнання від контамінації перед його використанням;
- інспектування обладнання щодо чистоти безпосередньо перед використанням, якщо це практично можливо;
- встановлення (за необхідності) максимального проміжку часу між завершенням процесу й очищенням обладнання.

Обладнання і приладдя слід очищати, зберігати і при необхідності піддавати санітарній обробці або стерилізувати для запобігання контамінації або перенесенню матеріалу, які можуть змінити якість проміжної продукції та АФІ понад межі, встановлені в офіційних або інших специфікаціях.

Якщо обладнання призначене для безперервного технологічного процесу або для виробництва на основі принципу проведення кампаній послідовних серій однієї і тієї ж проміжної продукції або одного й того ж АФІ, очищення обладнання слід проводити через певні проміжки часу, щоб уникнути накопичення і перенесення забруднювальних речовин (наприклад, продуктів розкладу або недопустимої кількості мікроорганізмів).

Неспеціалізоване обладнання в проміжках між виготовленням різних речовин слід очищати, щоб уникнути перехресної контамінації.

Слід встановити й обґрунтувати критерії прийнятності щодо залишків, а також вибору процедур очищення та миючих засобів.

Обладнання має бути чітко ідентифіковане щодо його вмісту і статусу чистоти за допомогою відповідних засобів.

6.6 Вибір класу чистого приміщення

Чисті приміщення та устаткування з чистим повітрям слід класифікувати відповідно до стандарту ДСТУ ГОСТ ІСО 14644-1:2004_N та/або EN ISO 14644-1. Встановлення класу слід чітко розмежувати із моніторингом

навколишнього середовища при проведенні процесу. Максимально допустима кількість часток у повітрі для кожного класу наведена в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

Клас	Максимально допустима кількість часток в 1 м ³ повітря при розмірі часток однаковому чи більшому за зазначений			
	Оснащений стан		Експлуатований стан	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не нормується	не нормується

Згідно тематики кваліфікаційної роботи, виробництво твердих лікарських форм (таблеток) – підготовка сировин, гранулювання, таблетування, покриття, пакування у блистерну упаковку - відбувається у класі D.

Пакування блистерів у пачки та коробки – поза наведеними класами.

6.7 Розроблення вимог до персоналу

Мають бути складені детальні програми з гігієни праці, адаптовані до різних потреб усередині підприємства. Вони мають містити методики, що стосуються здоров'я, дотримання гігієнічних правил і одягу персоналу. Кожен співробітник, обов'язки якого передбачають перебування в зонах виробництва і контролю, повинен розуміти і точно дотримуватися цих методик. Керівний персонал повинен сприяти розвитку програм з гігієни праці, які необхідно широко обговорювати при навчанні.

При зарахуванні на роботу кожен повинен пройти медичний огляд. Виробник відповідає за наявність інструкцій, відповідно до яких забезпечується його інформування про такий стан здоров'я співробітників, який може вплинути на якість продукції. Після першого медичного огляду подальші проводяться періодично, а також в тих випадках, коли це необхідно для роботи або здоров'я персоналу.

Мають бути вжиті заходи, які б гарантували, наскільки це можливо, щоб жоден співробітник з інфекційним захворюванням або відкритими ранами на відкритих ділянках тіла не був зайнятий у виробництві лікарських засобів.

Кожна особа, яка входить у виробничі зони, повинна носити захисний одяг, що відповідає виконуваним нею операціям.

Має бути заборонено їсти, пити, жувати або палити, а також зберігати їжу, напої, тютюнові вироби або особисті лікарські засоби у виробничих зонах і зонах зберігання. Мають бути заборонені всі дії, які порушують гігієнічні вимоги усередині виробничих зон або в будь-якій іншій зоні, якщо вони можуть негативно вплинути на продукцію.

Слід уникати прямого контакту між руками оператора і відкритою продукцією, а також усякою частиною обладнання, що контактує з продукцією.

Персонал повинен бути навчений правилам застосування засобів для миття рук.

Потрібно, щоб у чистих зонах була присутня лише мінімальна кількість необхідного персоналу; це особливо важливо при обробці в асептичних умовах. Інспектування і контроль, наскільки можливо, слід здійснювати ззовні чистих зон.

Весь персонал (включаючи співробітників, які займаються прибиранням і технічним обслуговуванням), який працює в таких зонах, повинен регулярно проходити навчання з дисциплін, пов'язаних з належним виробництвом

стерильної продукції, включаючи питання гігієни й основи мікробіології. Якщо необхідно, щоб сторонні співробітники, які не пройшли такого навчання (наприклад, працюючі за контрактом будівельники або наладчики обладнання), знаходилися в чистому приміщенні, то вони мають бути докладно проінструктовані й за ними має бути встановлений суворий нагляд.

Необхідні суворі вимоги до особистої гігієни і чистоти. Співробітники, зайняті у виробництві стерильних лікарських препаратів, мають бути проінструктовані про те, що вони зобов'язані доповідати про будь-які обставини, що можуть бути причиною поширення аномальної кількості або типів забруднень; при виникненні таких обставин бажані періодичні перевірки здоров'я співробітників. Дії, необхідні щодо персоналу, який може стати джерелом мікробіологічної контамінації, мають визначатися призначеною компетентною особою.

У чистих зонах не допускається носити наручні годинники і ювелірні прикраси, а також використовувати косметику.

Переодягатися і митися необхідно згідно з письмовими методиками, розробленими так, щоб зводити до мінімуму ризик контамінації одягу для роботи в чистих зонах і не внести забруднення в чисті зони.

Необхідно, щоб одяг і його якість відповідали процесу і класу робочої зони. Одяг слід носити таким чином, щоб захистити продукцію від контамінації.

6.8 Опис необхідного одягу для класу D:

Клас D: волосся і борода (при наявності) мають бути закриті. Слід носити звичайний захисний костюм і відповідне взуття або бахіли. Мають бути вжиті відповідні заходи для запобігання будь-якій контамінації чистої зони ззовні.

Одяг для чистих приміщень необхідно очищати і поводитися з ним таким чином, щоб він не піддавався додатковому забрудненню, що згодом може стати

причиною контамінації. Ці роботи слід виконувати відповідно до письмових методик. Для такого одягу бажано мати окремі пральні. Неправильна обробка одягу пошкоджує волокна тканини, що збільшує ризик відділення часточок.



Рис.8.1 Зовнішній вигляд персоналу у класі D

7.Висновки

В магістерській роботі проведений експеримент таблетування на таблетпресі KORSH, обгрунтовані режимні параметри таблетування, а саме запропоновано оптимальну штидкість таблетування, на якій зберігається оптимальне поєднання якості таблетки та продуктивності виробництва.

Також було запропоновано полірувати пресувальний інструмент після 48 годин робочого часу.

На основі проведеного опитивання працівників фармацевтичного виробництва було скаладено таблицю з проблемами які переважно зустрічаються під час таблетування та їх швидке усунення (траблшутінг)

Згідно вимог GMP було розроблено план приміщення та розташування обладнання для таблетування.

8. Список використаної літератури

1. Askeli I, Cetinkaya C. Acoustic testing and characterization techniques for pharmaceutical solid dosage forms. *J Pharm Innov* 2008; 3(4), pp. 216–236.
2. Batt C.A. *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)* / C.A. Batt. – Elsevier, 2017. – 110 p.
3. Batt C.A. *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)* / C.A. Batt. – Elsevier, 2017. – 110 p.
4. Belitz H.D. *Food Chemistry. 4th revised and extended ed.* / H.D. Belitz, W. Grosch, P. Schieberle. – Springer, 2009. – 1114 p.
5. Benson RS, MacCabe DJ. From good manufacturing practice to good manufacturing performance. *Pharm Eng* 2004; 24, pp. 26–34
6. Brennan J. G.. *Food Processing Handbook, 2nd Edition* / James G.B., Alistair S.G. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2011. – 826 p.
7. Crowder TM, Hickey AJ. The physics of powder flow applied to pharmaceutical solids. *Pharm Tech* 2000; 2, 4pp. 50–58.
8. Ennis B.J. Solids-solids processing. In: Green D, Perry R, eds. *Perry's Chemical Engineers' Handbook. Section 19 8th ed.* New York: McGraw-Hill, 2015.
9. Fellows P. *Food processing technology. Principles and Practice. Second Edition* / P. Fellows. – CRC Press, 2000. – 591 p.
10. Goots Viktor, Gubenia Oleksii (2013), Rheodynamical simulation of mechanical systems, *The Second North and East European Congresson Food: Book of Abstracts*, NUFT, Kyiv, p. 45.
11. Holah J. *Hygienic Design of Food Factories* / J. Holah, H.L.M. Lelieveld. – Elsevier, 2011. – 785 p.
12. Iveson SM, Breathe JA, Page NW. The dynamic strength of partially saturated powder compacts: the effect of liquid properties. *Powder Technol* 2002; pp. 127:149.
13. Kennedy S. *Food Protection and Security. Preventing and Mitigating Contamination during Food Processing and Production* / S. Kennedy. – Woodhead Publishing, 2017. – 340 p.
14. Lelieveld H. *Handbook of Hygiene Control in the Food Industry (Second Edition)* / H. Lelieveld, J. Holah, D. Gabrić. – Elsevier, 2016. – 736 p.
15. Luukkonen P, Fransson M, Bjoörn I, et al. Real-time assessment of granule and tablet properties using in-line data from a high-shear granulation process. *J Pharm Sci* 2008; 97(2), pp. 950–959.
16. Nagornaya N.A. Study of consistent properties of vinpocetine intranasal dosage form / N.A. Nagornaya, V.V. Gladyshev, B.S. Burlaka // *Запорожский медицинский журнал.* – 2014. – №5(86). – С. 97–100.

17. Naumenko N. History of Food Science / N. Naumenko N. – Kyiv, NUFT. – 2014. – 199 с.
18. Ralko O. The restructuring and organisational development in the food industry in Ukraine // Restructuring: theory and practice : [monograph] / [Tetyana Mostenska, Iryna Fedulova, Virginija Jurėnienė (scientific editors)]. – Kyiv – Kaunas – Szczecin: National University of Food Technologies, Institute of World Economy and International Relations, University of Szczecin, Vilnius University. – Kyiv: Kondor, 2012. – P. 171–195.
19. Saravacos G., Handbook of Food Processing Equipment (Food Engineering Series) 2nd ed. / G. Saravacos, A.E. Kostaropoulos. – Springer, 2016. - 787 pages
20. Sofia Panagiotidou, George Tagaras (2007), Optimal preventive maintenance for equipment with two quality states and general failure time distributions, *European Journal of Operational Research*, 180(1), pp. 329–353.
21. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3-d ed. Pinehurst : Informa healthcare. – 2007. – Vol. 5. – P. 3128–3146.
22. Toledo R.T. Fundamentals of Food Process Engineering. Third Edition / R.T. Toledo. – Springer, 2007. – 585 p.
23. Ukrainian FOOD JOURNAL // Vol.3, №3 - 2012p.
24. Watts DC, Clark JE. PAT–driving the future of pharmaceutical quality. *J Process Anal Technol* 2006; 3(6), pp. 6–9.
25. Xiang Zhaoa, Gang Chenb. Equipment Support Quality Management Effectiveness Evaluation based on FCE Method / *Procedia Engineering*. – 2011. - № 15. - Pp. 4377–4381.
26. Yiu H. Hui. Handbook of Food Science, Technology, and Engineering. / H. Hui Yiu. – CRC Press, 2006. – 928 p.
27. Баранова І.І. Вивчення фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей гідрогелів на основі полімерної композиції «Salcare 80» // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2009. - №1. - С. 16-18.
28. Бойко А.І. Напрями розширення функціональних завдань комп'ютерних фармацевтичних баз знань з огляду на періоди різнотипних кризових ситуацій [Електронний ресурс] / А.І. Бойко, І.Ю. Рев'яцький // Фармацевтичний журнал. - 2022. - Т. 77, № 5. - С. 47-56. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2022_77_5_7
29. В. І. Чуєшов, В. П. Новіков. – Вінниця : Нова книга, 2009. – 816 с.
30. В.С.Гуць, О.О.Губеня. Різання багатошарових пакувальних матеріалів / Упаковка. 2012, №1. С.52-55

31. Головенко М. Я. "Філософія" фармацевтичних інновацій [Електронний ресурс] / М. Я. Головенко // Вісник Національної академії наук України. - 2012. - № 3. - С. 59-66. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vnanu_2012_3_6
32. Гончаренко Б.М. Автоматизація виробничих процесів харчових технологій: підручник / Б.М. Гончаренко, А.П. Ладанюк. – Київ: НУХТ, 2014. – 530 с.
33. Гуць В.С. Енергетика механічних процесів пакування// В.С. Гуць, О.М. Гавва. – Упаковка. – 2001. - № 6. – с. 20-22
34. Заплетніков І. М. Експлуатація і обслуговування технологічного обладнання харчових виробництв [Текст] : навч. посіб. / І. М. Заплетніков, В. Г. Мирончук, В. М. Кудрявцев ; Нац. ун-т харч. технол., Донец. нац. ун-т екон. і торг. – К. : ЦУЛ, 2012. – 344 с.
35. Зорова Ж.В. Вплив підвищення якості на фінансові показники підприємства або вигідно чи ні вкладати кошти в якість?// - 2006.
36. Інтенсифікація тепломасообмінних процесів в харчових технологіях: монографія / А.І. Соколенко, А.А. Мазаракі, О.Ю. Шевченко та ін.; під ред. А. І. Соколенка. – Київ: Фенікс, 2011. – 536 с.
37. Клуно Н. С. Особливості логістичного підходу до оптимізації діяльності фармацевтичних підприємств на світовому ринку [Електронний ресурс] / Н. С. Клуно // Економіка промисловості. - 2012. - № 1-2. - С. 194-202. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/econpr_2012_1-2_27
38. Клуно Н. С. Роль інноваційного чинника в економічному зростанні фармацевтичних підприємств [Електронний ресурс] / Н. С. Клуно // Бізнес Інформ. - 2012. - № 5. - С. 72-75. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/binf_2012_5_19
39. Ковальова В. І. Аналіз особливостей інноваційної діяльності фармацевтичних підприємств на ринку України [Електронний ресурс] / В. І. Ковальова, Н. В. Глєбова, К. Д. Федосова // Міжнародний науковий журнал "Інтернаука". Серія : Економічні науки. - 2021. - № 1(1). - С. 77-84. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/mnjie_2021_1\(1\)_13](http://nbuv.gov.ua/UJRN/mnjie_2021_1(1)_13)
40. Крикавський Є. В. Маркетингові дослідження тенденцій ринку фармацевтичних препаратів [Електронний ресурс] / Є. В. Крикавський, Н. С. Косар, Н. С. Питуляк // Наукові праці Донецького національного технічного університету. Сер. : Економічна. - 2014. - № 5. - С. 175-184. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Npdntu_ekon_2014_5_29
41. Кузьміна Г. І. Місце навчальної дисципліни "Обладнання хіміко-фармацевтичних підприємств" в формуванні у студентів практичних навичок з енергозбереження та енергетичної ефективності [Електронний

- ресурс] / Г. І. Кузьміна, А. П. Строкань, Г. В. Тарасенко // Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. - 2013. - № 6. - С. 337-343. - Режим доступу:
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vknutd_2013_6_50
42. Лич І.В. Промислова технологія лікарських засобів [Електронний ресурс]: конспект лекцій для студ. освітнього ступеня бакалавр спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» ден. та заоч. форм навч. / І.В. Лич. – К.: НУХТ, 2017. – 323 с.
43. Літвінова О. В. Методичні підходи до управління інтелектуальною власністю фармацевтичних компаній [Електронний ресурс] / О. В. Літвінова, О. В. Посилкіна // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. - 2013. - № 2. - С. 33-40. - Режим доступу:
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Уезуaf_2013_2_7
44. Ляшенко-Щербакова В. В. Теоретико-методичні аспекти оцінки ефективності діяльності фармацевтичних підприємств [Електронний ресурс] / В. В. Ляшенко-Щербакова, А. Г. Гончарук // Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. Серія : Економіка і менеджмент. - 2022. - Вип. 53. - С. 4-11. - Режим доступу:
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvmgu_eim_2022_53_3
45. Ляшенко-Щербакова В. В. Теоретичні аспекти ефективності діяльності фармацевтичних підприємств [Електронний ресурс] / В. В. Ляшенко-Щербакова, А. Г. Гончарук // Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. Серія : Економіка і менеджмент. - 2022. - Вип. 52. - С. 82-89. - Режим доступу:
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvmgu_eim_2022_52_13
46. Монтаж, експлуатація, діагностика та ремонт обладнання м'ясопереробних підприємств: підручник / І. Г. Бабанов, О. М. Гавва, О. І. Бабанова та ін. – Київ: Сталь, 2015. – 600 с.
47. Мостенська Т. Збалансування продовольчого ринку в контексті забезпечення продовольчої безпеки: монографія / Т. Мостенська. – Київ: Кондор-Видавництво, 2015. – 283 с.
48. Обладнання підприємств переробної та харчової промисловості : підручник / Мирончук В. Г., Гулий І. С., Пушанко М. М. та ін.; за ред. В.Г. Мирончука. – Вінниця: Нова книга, 2007. – 648 с.
49. Основи наукових досліджень у прикладних задачах [Текст] : навч. посіб. / Л. О. Кривопляс-Володіна, О. М. Гавва, В. Л. Яровий, С. В. Токарчук ; наук. ред. О. М. Гавва, літ. ред. Л. О. Кривопляс-Володіна ; Нац. ун-т харч. технол. - К. : Сталь, 2016. - 272 с.

50. Павлище В. Т. Основи конструювання та розрахунок деталей машин [Текст] : Підруч. / В. Т. Павлище. - К. : Вища шк., 1993. - 556 с.
51. Пакувальне обладнання: підручник / О.М. Гавва, А.П. Беспалько, А.І. Волчко, О.О. Кохан. – Київ: Упаковка, 2010. – 744 с.
52. Проценко В. М. Розвиток фармацевтичних компаній України з використанням методів digital-маркетингу [Електронний ресурс] / В. М. Проценко, А. В. Проценко // Бізнес Інформ. - 2022. - № 11. - С. 277-283. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/binf_2022_11_37
53. Процеси і апарати харчових виробництв [Текст] : Підруч. / І. Ф. Малезик, П. С. Циганков, П. М. Немирович, О. С. Марценюк ; Ред. І.Ф. Малезик. – К. : НУХТ, 2003. – 400 с.
54. Процеси і апарати харчових виробництв [Текст] : приклади і задачі : навч. посіб. / І. Ф. Малезик, П. М. Немирович, В. Л. Зав'ялов та ін. ; за ред. І. Ф. Малезика ; Нац. ун-т харч. технол. – К. : НУХТ, 2015. – 386 с.
55. Процеси і апарати харчових виробництв. Курсове проектування: навч. посіб. / І.Ф. Малезик, О.С. Марценюк, Л.М. Мельник, В.І. Теличун та ін.; за ред. І.Ф. Малезика. – Київ: НУХТ, 2012. – 543 с.
56. Процеси і апарати харчових виробництв: підручник / За ред. проф. І. Ф. Малезика. Підручник. – К.: НУХТ, 2003. – 400с.
57. Раджива Гупту, генерального директора групи фармацевтичних компаній "Кусум", нагороджено відзнакою Президента України "За оборону України" [Електронний ресурс] // Український медичний часопис. - 2023. - № 5. - С. 124. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2023_5_26
58. Розрахунки обладнання підприємств переробної і харчової промисловості. Навчальний посібник / В. Г. Мирончук, Л. О. Орлов, А. І. Українець та ін. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 288 с.
59. Свінціцький І. А. Нова ера у розвитку студентської медичної науки (за матеріалами II Всеукраїнського з'їзду представників студентських наукових товариств вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладів) [Електронний ресурс] / І. А. Свінціцький // Український науково-медичний молодіжний журнал. - 2010. - № 1. - С. 55-58. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unmmj_2010_1_15
60. Сидоров Ю. І. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості [Текст] : навч. посіб. / Ю. І. Сидоров, В. І. Чуєшов, В. П. Новіков. — Вінниця : Нова книга, 2009. — 816 с.
61. Сухенко Ю. Г. Надійність і довговічність устаткування харчових і переробних виробництв: підручник / Ю.Г. Сухенко, О.А. Литвиненко, В.Ю. Сухенко. – Київ: НУХТ, 2010. – 547 с

62. Тарапон К. В. Вплив фармацевтичних факторів на профілі розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом [Електронний ресурс] / К. В. Тарапон, О. В. Тригубчак // Фармацевтичний журнал. - 2022. - Т. 77, № 3. - С. 61-70. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2022_77_3_9
63. Теплообмінні процеси та обладнання переробного та харчового виробництва: навчальний посібник / І.П. Паламарчук, П.С. Берник, З.А. Стоцько та ін. – Львів: Видавництво "Бескид Біт", 2006. – 368 с.
64. Технологічне обладнання харчових виробництв: Навчальний посібник / В.І. Теличкун, Ю.С. Теличкун, О.О. Губеня, С.В. Стефанов, С.Т. Дамянова. – Київ: Видавництво «Сталь», 2023. – 634 с.
65. Технологічні комплекси харчових виробництв: Навчальний посібник / В.І. Теличкун, О.М. Гавва, Ю.С. Теличкун, О.О. Губеня, М.Г. Десик, О.М. Чепелюк. – Київ: Видавництво «Сталь», 2017. – 456 с.
66. Фізико-хімічні методи обробки сировини і стабілізація харчових продуктів: монографія / А.І. Соколенко, О.Ю. Шевченко, В.А. Піддубний та ін. – Київ: Люксар, 2009. – 454 с.
67. Шаповал М.І. Менеджмент якості: Підручник.-К.: Знання, 2006. – 471с.
68. Ящук І. С. Навчання персоналу як один зі стратегічних напрямів підвищення конкурентоспроможності фахівців фармацевтичних підприємств [Електронний ресурс] / І. С. Ящук, Л. М. Унгурян, О. І. Беляєва, М. С. Образенко, Х. Ю. Волощук // Одеський медичний журнал. - 2023. - № 1. - С. 89-92. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Omj_2023_1_22

**INTERNATIONAL
CONFERENCE FOR STUDENTS
“STUDENT IN BUCOVINA”
November, 10th, 2022**

**STUDENT IN BUCOVINA
ABSTRACTS**

Organized by:
*Faculty of Food Engineering,
Stefan cel Mare University of Suceava, Romania*

ISSN 2068 – 7648

INFLUENCE OF KINEMATIC PARAMETERS OF COMPRESSING ON THE QUALITY OF TABLETS

Students: Oleksandr Zomenko, Daniil Herasymenko, Oleksandr Marchenko
Coordinating Professor: PhD, assoc. prof. Oleksii Gubenia
*Faculty of Educational and Scientific Institute of Technical Engineering by
name of academician I.S. Hulyi,
University National University of Food Technologies, Country Ukraine*

Abstract: Tablet compressing is one of the most efficient processes in the production of medicinal products. Tablet dosage forms are easy to use and easy to dose. Today, the main machine for production is a tablet press. Modern high-speed presses are capable of producing up to 30,000 tablets per minute. In the modern world, there are many requirements for the characteristics of tablets, both in terms of quality characteristics and design. There are a large number of forms and combinations that the tablets must correspond to. Such requirements create a significant number of problems and tasks that must be solved by manufacturers of equipment and tools. To date, many issues and phenomena that affect the quality of finished products remain unresolved. Most of the challenges in tableting are related to machine speed and the quality of tablet mass distribution in the die, as the product is scaled up from a relatively slow press in the R&D department to high-performance production machines. Such problems are: capping, lamination, picking, stress cracking, chipping. The following indicators remain unknown: Dependence of changes in kinematic parameters of pressing on the amount of damage to finished products. Dependence of changes in kinematic parameters of pressing on the nature of defects. Dependence of changes in the kinematic parameters of pressing on the wear of the press tool and the stresses that arise in it. The results of the study are: Derivation of dependencies. Improvements in the material and design of the pre-tool to minimize wear and impact on the physical properties of the tablet. Creation of a software complex for computer simulation of the process in different modes.

Key words: compression, kinematic, machine, quality, tableting, tablets

Міністерство освіти і науки України

Національний університет харчових технологій

89

**Міжнародна наукова
конференція молодих учених,
аспірантів і студентів**

**"Наукові здобутки молоді –
вирішенню проблем
харчування людства у ХХІ
столітті"**

3-7 квітня 2023 р.

Частина 2

Київ НУХТ 2023

22. Вплив кінематичних параметрів на процес пресування таблеток

Олександр Зьоменко, Олександр Марченко, Сергій Трудько,
Данііл Герасименко, Олексій Губеня

Національний університет харчових технологій, Київ, Україна

Вступ. За спостереженнями спеціалістів тема впливу кінематичних параметрів процесу пресування на якість готової продукції і кількість дефектів є дуже актуальною. Ця тема не достатньо описана в літературі. Перед виконанням наукового проекту, актуальність цієї теми необхідно обґрунтувати.

Матеріали і методи. Аналіз наукової літератури, опитування фахівців, співпраця з виробниками технологічного обладнання Parle Elizabeth, проведення первинних випробувань на експериментальному стенді.

Результати і обговорення. Процес пресування таблеток є досить складним для загальної характеристики, тому що якість готової продукції залежить від багатьох параметрів, таких як: склад суміші, метод і режими грануляції і сушки, змішування і лубрикація гранул. Одним із найпоширеніших ексципієнтів є мікрокристалічна целюлоза 101 та 102. Основою дослідження обрано процес пресування таблеток на основі мікрокристалічної целюлози Avicel ph101 та ph102. Дослідження планується проводити на експериментальному стенді на основі таблетпресу Parle Elizabeth Eco II, для круглих випуклих таблеток діаметром 7мм, підготовлених методом сухої грануляції і змішування.

Задача зафіксувати зміну фізичних параметрів таблеток після пресування, за рамки допусків, визначити вплив цих змін на якісні показники продукції. Проаналізувати ступінь і характер впливу кінематичних параметрів на стан і дефекти прес інструменту. Пропонується визначити фізичні параметри таблеток (геометричні розміри, товщина, твердість, час розпаду, стиранистість) на лабораторному обладнанні, якісні параметри визначити методом фотореєстрації збільшених зображень структури готової таблетки та проаналізувати і обробити програмними комплексами.

Сформувати графіки залежності зміни якісних показників таблеток на основі мікрокристалічної целюлози від зміни кінематичних параметрів. Дослідити характер зносу прес інструменту після виготовлення кожної наступної партії препарату. Проаналізувати ступінь впливу зносу на кількість браку. Створити програмний модуль для моделювання і визначення оптимальних параметрів процесу, та аналізу можливих ризиків.

Висновки. Актуальність даної теми надзвичайно висока, враховуючи дороговизну виготовлення фармацевтичної продукції, і за часту неможливість переробки бракованих таблеток. Отримані результати будуть корисними для всіх виробників твердих лікарських форм, так як МКЦ один з найпоширеніших ексципієнтів.