

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
Факультет екологічної безпеки, інженерії та технологій

**КАФЕДРА ХІМІЇ І ХІМІЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ**

**КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ**  
**(ОПОРНИЙ КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ)**

з дисципліни «Процеси та апарати хімічних виробництв»

Укладач: к.т.н., доцент Трофімов І.Л.  
(науковий ступінь, вчене звання, П.І.Б. викладача)

**Модуль №1 «Гідромеханічні і механічні процеси та апарати»**  
**Лекція 11. БУДОВА ТА ПРИНЦИП РОБОТИ ДОЗУВАЛЬНИХ АПАРАТІВ.**

*Дозатори твердих матеріалів*

Під **дозуванням** розуміють відмірювання або відважування певної кількості (دوزи) матеріалу і переміщення цієї дози до робочих органів машини або апарату, що виконують технологічні операції.

Відповідно до структури технологічного процесу розрізняють:

- **безперервне дозування**, яке полягає в подачі до матеріалу, що дозується, безперервним потоком із заданою витратою;

- **порційне (дискретне) дозування**, суть якого полягає в подачі матеріалу відміряними дозами.

В даний час існує велика кількість пристроїв дозування сипучих і рідких матеріалів, що зумовлено, по-перше, безліччю матеріалів, які дозуються, та відрізняються своїми технологічними характеристиками, і, по-друге, специфічними вимогами, що висуваються до устаткування в тому чи іншому технологічному процесі.

Широкий діапазон потрібних доз та необхідність дотримання певних технологічних вимог при дозуванні обумовлюють застосування різних за конструкцією і способом дозування пристроїв.

Найбільш широкого поширення набули, в основному, два способи дозування: **ваговий** і **об'ємний**. У практиці знаходиться застосування також **комбінований спосіб дозування** — **об'ємно-ваговий** або **вагово-об'ємний**. В залежності від того, який метод використовується на першій стадії комбінованого способу, а який - на другій, і базується його назва.

**Ваговий спосіб** дозування полягає у вимірюванні ваги продукту і відмірюванні його за даним критерієм з використанням стандартних мір ваги - кілограм і грам. Ваговий спосіб застосовується практично до будь-яких видів продукту (речовин) і є найбільш поширеним. Єдиним виключенням є рідини і пасти, які зазвичай вимірюють в літрах або см<sup>3</sup> і дозують об'ємним способом.

**Об'ємний метод** дозування ґрунтується на принципі заповнення продуктом певного вільного простору з використанням стандартних мір об'єму - см<sup>3</sup> або літр. В основному, застосовується для дозування рідин, паст і газів, але може також використовуватися для дозування різних сипких матеріалів. При цьому, об'ємне дозування сипких продуктів допускає подальший перерахунок об'ємних мір у вагові.

Особливе місце займає спосіб дозування сипких і рідких матеріалів з корекцією за заданим параметром.

Слід зазначити, що окрім перерахованих способів дозування на практиці використовується **багатокомпонентне дозування** з використанням одного з вказаних способів. Проте найбільшого поширення набуло багатокомпонентне дозування на основі вагового способу відмірювання необхідної маси матеріалу.

Дозатори, які здійснюють об'ємне дозування, вимірюють масу матеріалу за його об'ємом. У дозаторах, що працюють на основі вагового способу, процес зважування складається з трьох стадій: дії зважуваного матеріалу на чутливий елемент вагового пристрою; перетворенні цієї дії в чисельне значення; вказівки або реєстрації цього значення, що відповідає масі дозованого матеріалу.

Дозатори, що працюють за об'ємним принципом, прості за конструкцією, вирізняються високою надійністю і зручністю в експлуатації. Висока точність при об'ємному дозуванні досягається при використанні рідин і добре сипких порошків з постійним гранулометричним складом. Якщо ж гранулометричний склад сипких матеріалів, що дозуються, непостійний або частинки схильні до злипання, точність дозування зменшується. Неоднорідність вологості також є причиною зменшення точності дозування. Точність об'ємного дозування складає 2-3%.

Ваговий метод дозування дозволяє отримувати більш точні результати, (точність дозування складає 0,1-1%), проте продуктивність вагових дозаторів на порядок нижча, ніж об'ємних.

Правильний вибір дозатора залежить від наступних факторів: • **виду продукту**, який необхідно дозувати. Якщо він порошкоподібний і утворює пил, доцільно вибрати шнековий дозатор; важкосипучий - ваговий.

• **постійності дози**. Якщо розмір дози постійний або його зміни незначні, то в цілях економії засобів логічно зупинити вибір на об'ємному дозаторі, якщо немає - на вагозому.

• **перспективи заміни продукту**. У разі зміни продукту, вибір дозатора дуже сильно залежатиме від того, наскільки співпадають дози початкового і нового продуктів (у вагових заходах). Якщо відсоток відхилення не перевищує 30%, то можна обмежитися об'ємним дозатором, якщо більше - краще вибрати ваговий.

• **продуктивності і ціни**. Мабуть, найбільш вагомими чинниками для виробника - максимально функціональне устаткування за найбільш низьку ціну. Причому, ціна деколи грає важливішу роль, ніж все інше, і від того, яку ціну готовий заплатити виробник і залежатиме вибір. Найбільш дешевим є об'ємний дозатор, далі йде ваговий, а найдорожчим вважається шнековий.

**Загальними вимогами** до конструкцій дозаторів сипких матеріалів і самого процесу дозування є:

- можливість включення дозатора під навантаженням;
- швидке блокування в аварійних ситуаціях;
  - забезпечення необхідної продуктивності в широкому діапазоні зміни властивостей матеріалів і умов експлуатації;
  - достатньо висока точність дозування і незалежність величини подачі від рівня матеріалу в бункері;
- зручність обслуговування, герметичність і висока надійність в роботі;
- мінімальне число рухомих деталей;
- висока якість роботи системи автоматичного регулювання;
  - наявність приладів, що показують величину регульованого параметра та сумарна кількість матеріалу, що пройшов через дозатор;
  - відповідність конструктивного оформлення основних і допоміжних вузлів фізико-механічним властивостям матеріалів, що дозуються;
- незначне зношування робочого органу;
- невисока вартість і низька споживча потужність;
- стійкість дозування при постійній витраті;
- мала інерційність і плавність регулювання продуктивності.

**Пристрої для автоматичного дозування** (відмірювання) заданої маси або об'єму рідких і сипучих матеріалів називаються дозаторами. Дозований матеріал можна вимірювати в одиницях маси (кг) **ваговими дозаторами** або в одиницях об'єму (м<sup>3</sup>) - **об'ємними дозаторами**.

Продуктивність дозаторів виражається відношенням маси (або об'єму) до одиниці часу (кг/год або м<sup>3</sup>/год). Як вагові, так і об'ємні дозатори можуть бути **періодичної (дискретної) і безперервної дії** з ручним або автоматичним керуванням. Вибір типу дозатора визначається характером технологічного процесу і властивостями матеріалів. Дозатори періодичної дії використовують головним чином у технологічних процесах з розміщенням устаткування за висотою, а дозатори безперервної дії - у процесах з горизонтальним розміщенням устаткування і конвеєрним транспортуванням матеріалу.

У залежності від вимог технологічного процесу застосовують однокомпонентні дозатори для порційного і безперервного дозування одного матеріалу і багатокомпонентні дозатори - для порційного і безперервного дозування кількох сипучих матеріалів. У багатокомпонентних дозаторах може здійснюватися процес з автоматичною підтримкою співвідношення матеріалів або проводитися корекція по заданій програмі. Дозатори дискретної дії мають найчастіше конструкцію бункерного типу, а дозатори безперервного - бункерного і стрічкового.

Найбільш прості об'ємні дозатори не забезпечують достатньої точності; складні і точні технологічні процеси, як правило, ведуться з використанням вагових дозаторів. Вагові автоматичні дозатори являють собою комплекс, що складається з датчика контролю маси, машини-автомата для подачі матеріалу і системи автоматичного керування дозою або витратою маси. Основні елементи вагового дозатора такі: об'ємний дозатор, який служить підживлювачем,

вантажоприймаючий і вимірювальний пристрої (датчик), системи реєстрації і регулювання, виконавчий пристрій.

За принципом дії дозатори можуть бути гравітаційними (як правило це - лійки) без примусової подачі і з примусовою подачею матеріалу (стрічковими, гвинтовими, тарілчастими та іншими конвеєрами або плунжерами, шестернями та ін.).

Дозатори дозволяють ощадливо витратити сировину, скоротити витрати матеріалів, розширити масове виробництво, виключити багато трудомістких процесів, а також поліпшити умови праці.

### Об'ємні дозатори безперервної дії

Безперервне дозування об'ємним способом характеризується безперервністю потоку віддозованого матеріалу на виході з дозатора. Такими дозаторами є барабанні, тарілчасті, стрічкові, шнекові, вібраційні.

4 **Тарілчасті дозатори** застосовуються для невеликих продуктивностей при дозуванні сухих сипких або зернистих матеріалів. Схема тарілчастого дозатора показана на рис. 11.1. Тарілка 2 закріплена на валі  $l_f$  який обертається електродвигуном. Матеріал, що дозується, зсипається з бункера 3 через манжету 4 на тарілку. Манжета може підніматися або опускатися над тарілкою, цим регулюється розмір конуса, що насипається. Скребок 5, який встановлений біля краю тарілки, знімає матеріал і направляє в приймальний лоток. Тарілчасті дозатори мають багато різновидів, в яких використовується ряд додаткових пристосувань в залежності від продуктивності, характеру матеріалу, що дозується, а також необхідної точності дозування.

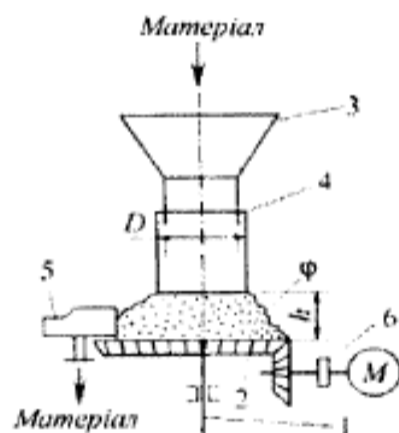


Рис. 11.1. Схема тарільчатого дозатора

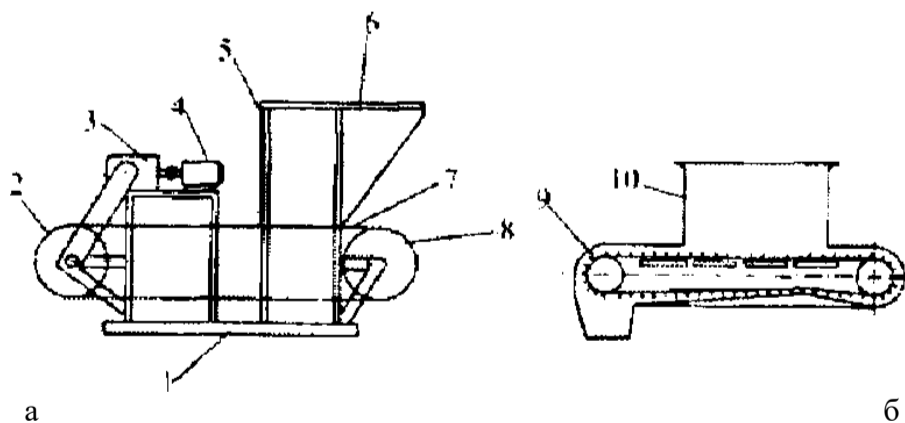


Рис. 11.2. Схеми дозаторів: а — стрічкового; б — скребкового

**Стрічкові дозатори** (рис. 11.2, а). Між двох барабанів 2 і 8, що встановлені на спеціальній рамі, розташовується транспортерна стрічка 7. Барабан 2 приводиться в рух електродвигуном 4 через редуктор 3. Бункер б, розташований поблизу барабану 5, не має дна, а матеріал, що дозується, витягується з бункера рухомою стрічкою через випускний отвір і скидається з барабану 2 в приймальний лоток. Кількість віддозованого матеріалу регулюється зміною площі вихідного отвору з допомогою заслінки 5, яка може переміщатися вгору-вниз і закріплюватися у вибраному положенні.

**Скребоквий дозатор** (11.2, б) є різновидом стрічкового дозатора. У кожуху **9** поміщено конвеєр із спеціальними контурними скребками, які служать для розпушування і захоплення матеріалу, що поступає з бункера **10** і подається до вихідного отвору.

Продуктивність встановлюють зміною швидкості руху транспортеру. Деякі конструкції мають для регулювання подачі матеріалу додаткові заслінки. Можливий діапазон регулювання подачі матеріалу - від кількох кілограмів до тонни за годину при точності дозування  $\sim 1\%$ .

**Вібраційні дозатори** часто застосовуються, як живильники до різних автоматів, вагових дозаторів і т.п. Швидкість переміщення сипкого матеріалу по лотку дозатора зазвичай становить 0,1-0,3 м/с.

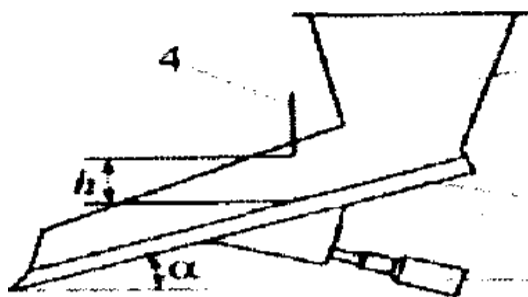


Рис. 11.3 Схема вібраційного лоткового дозатора

#### Об'ємні дозатори порційної дії

Для здійснення порційного дозування використовують багато варіантів конструкцій деяких дозаторів безперервної дії. Можна використовувати барабанний дозатор з перервним обертанням барабану.

**Дисковий дозатор** (рис. 11.4) за принципом дії аналогічний барабанному. У диску **1**, що обертається, розміщені з певним кроком мірні циліндри **2** в які з бункера **3** поступає матеріал що дозується. Випускний отвір мірних циліндрів в зоні дозування перекритий нерухомим столом **4**. У зоні розвантаження випускний отвір знаходиться над лотком **5**, куди подається відміряна доза. Мірні циліндри можуть бути змінними для зміни об'єму дози.

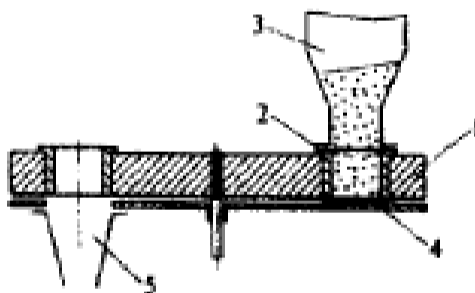


Рис. 11.4. Порційний дисковий дозатор з мірними циліндрами

Широко застосовується **дозатор камерного типу** (рис. 11.5), що є модифікацією дискового дозатора. Камера **б** з матеріалом, який дозується, переміщається над поверхнею столу, в якому встановлена матриця, що виконує функцію мірного циліндра **5**. Об'єм дози визначається положенням пуансону **9**, яке регулюється по висоті спеціальним механізмом. Цей варіант дозування може бути здійснений або шляхом переміщення камери над матрицею, встановленою в нерухомому столі (кривошипна таблеткова машина), або шляхом переміщення столу разом з матрицею під нерухомою камерою (роторна таблеткова машина).

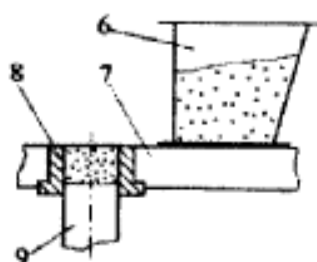


Рис. 11.5. Порційний дозатор камерного типу

Дозатори камерного типу широко застосовуються в різних фасувальних автоматах. На рис. 11.6 представлена схема **камерного вакуумного дозатора**, які широко застосовуються в різних фасувальних автоматах. Фасований продукт завантажується у воронку для порошку 7. Мішалки 2 і 3, що обертаються відповідно навколо вертикальної і горизонтальної осей, забезпечують рівномірний розподіл порошку в наповнювальній камері 4. У роторі 5, що замикає нижню частину наповнювальної камери, розташовано вісім отворів-дозувань 6. З центру ротора в ці отвори встановлені, на різьбі, дозуючі поршні 7, що визначають об'єм наповнення. Об'єм дозуючого простору за допомогою дозуючих поршнів можна регулювати.

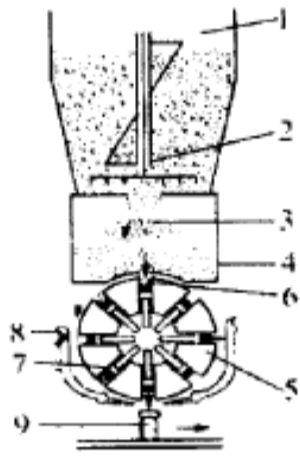


Рис. 11.6. Схема вакуумного камерного дозатора

На рис. 11.7 зображено схему **камерного дозатора роторного автомата** для фасування порошків у склотару. Ротор дозуючого пристрою має у верхній частині фланець з воронками для засипання порошку у флакони, що розташовані в комірках зірочки, яка закріплена в нижній частині апарату. Для дозування, під фланцем ротора, розташовано кільцеву камеру, що заповнюється порошком і обертається разом з ротором.

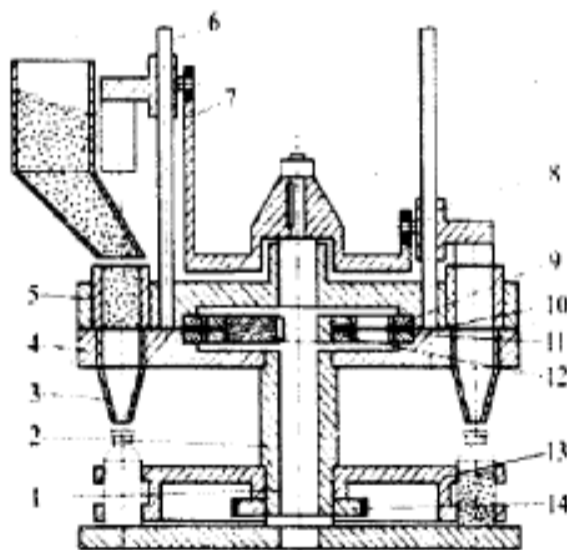


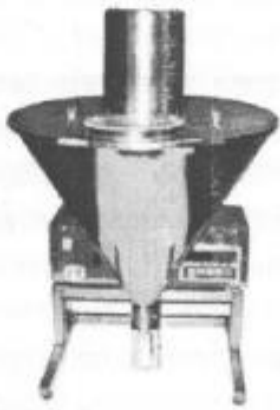
Рис. 11.7 Камерним дозатор роторного

автомата для фасування порошків: 1 - нерухома вісь; 2 - стакан; 3 - воронки; 4 - ротор; 5 - півкільця; 6 - що направляють; 7 - копир, 8 - каретка, 9 \* кільце; 10-диск; ПД2,13-зубчаті колеса; 14-зірочка

Між фланцем ротора і кільцевою камерою встановлений ексцентрично до ротора диск, який створює постійне дно камери з боку подачі флаконів і завантаження порошку в камеру і клинову щілину на позиціях дозування.

Відсікання доз в кільцевій камері здійснюється перегордками відсікачами, що переміщуються разом з ротором, та роблять додатковий рух вгору і вниз. Протягом обороту відбувається безперервне дозування порошку у флакони, що знаходяться в комірках. Доза регулюється зміною рівня порошку в кільцевій камері дозатора.

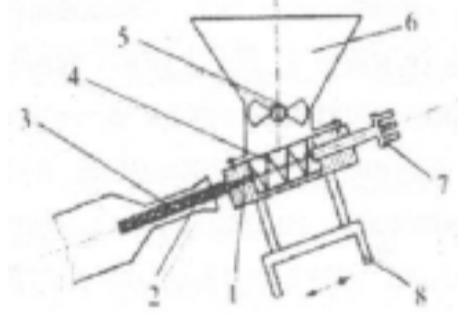
**Дозатор шнековий для антибіотиків** (рис. 11.8) призначено для фасування невеликих порцій порошкоподібних важкосипучих антибіотиків (пеніцилін, біцилін-3, -5 і т. п.) у скляні флакони.



**Рис. 11.8. Дозатор инековий для антибіотиків**

Метод формування дози - ваговий тензометричний. Деталі і вузли дозатора, що контактують з матеріалами, захисні деталі кожуха приводу, пульт управління і рама дозатора виготовлені з нержавіючої сталі. В кришці дозатора передбачено вікно для завантаження матеріалу, забезпечене прозорою заглушкою, і вентиляційний патрубок з фільтрувальною насадкою та можливістю під'єднання витяжної вентиляції. Бункер дозатора і дозуючий шнек легко знімаються для зручності миття, очистки і стерилізації. Дозатор може експлуатуватися в чистих і стерильних приміщеннях. Виняткова сфера застосування даного дозатора є одночасно і його перевагою і недоліком. Дозатор дуже ефективно фасує порошкоподібні продукти, практично не створюючи пилу, чого не роблять ваговий або об'ємний дозатор, але недоцільно використовувати його для інших сипких продуктів, особливо для важкосипучих. Також проблемою можуть бути маслянисті продукти, здатні налипати на шнек та інші деталі дозатора. Додатково до недоліків шнекового дозатора можна віднести високу ціну, що перевищує ціну об'ємного дозатора більш ніж в 2 рази, і складність виготовлення шнека.

В *автоматі для фасування сухих порошків в ампули* дозуючий пристрій є системою з трьох шнеків, що подають порошок одночасно в три ампули (рис. 11.9).



**Рис. 11.9. Дозатор, що наповнює порошками ампули в автоматі 3058**

Пристрій складається з корпусу / з трьома голками 2, всередині якого встановлені шнеки 3. У зоні завантаження на кожен шнек концентрично встановлена спіраль 4 для примусової подачі порошку в міжвитковий простір шнеку. Спіраль одним кінцем жорстко закріплена до дна валу шнека. На вихідному кінці валу встановлена напівмуфта 7, пальці якої зчіпляються з рухомим елементом електромагнітної муфти. Бункер для порошку 6 є *автоматі 3058* ємністю, обладнаною мішалкою 5 з горизонтальною віссю обертання. Три вихідних патрубка бункера сполучені загальним фланцем, яким бункер кріпиться до корпусу дозуючого пристрою. Даний пристрій закріплюється на каретці S, що здійснює зворотньо-поступальний рух паралельно осям ампул. Регулювання величини дози здійснюється зміною числа обертів, що надаються дозуючим шнекам.

## **Лекція 12. ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ПРОЦЕСУ ТАБЛЕТКУВАННЯ**

*Таблетки* - тверда дозована лікарська форма, що отримується пресуванням лікарських або суміші лікарських і допоміжних речовин, та призначена для внутрішнього, зовнішнього, сублінгвального, імплантаційного або парентерального застосування.

Таблетки мають вигляд плоских і двояковипуклих круглих, овальних дисків, або іншої форми пластинок, також - можуть мати циліндричну форму. Діаметр таблеток від 3 до 25 мм.

Таблетки діаметром більше 9 мм мають ризку, яка наноситься на неї при пресуванні штампом.

Таблетки є однією з найпоширеніших і перспективних лікарських форм. В даний час вони становлять близько 90% від загального обсягу готових лікарських засобів. Це пояснюється тим, що таблетки; мають ряд переваг перед іншими лікарськими формами.

**Медико-фармацевтичні переваги таблеток:** зручність застосування; точність дозування; можливість регулювання всмоктування лікарських речовин з таблетки в місці розчинення (шлунок, кишечник, і т.д.) і в часі (наприклад, пролонгування); здатність поєднати лікарські речовини, що несумісні за фізико-хімічними властивостями і терапевтичною дією; можливість замаскувати неприємний смак, запах, кольор; оперативний відпуск і можливість попередження помилок при відпуску та застосуванні; можливість прийому в будь-якій обстановці і портативність; досить висока точність дозування лікарських сполук, які входять до складу таблетки; підвищення стабільності ліків в спресованому вигляді (зменшення впливу світла, повітря, вологи).

**Виробничі переваги:** можливість повної механізації і автоматизації виробництва; висока продуктивність і економічність порівняно з ручною працею; безпека; гігієнічність; серійність і масовість виробництва.

**Експлуатаційні переваги:** висока компактність, портативність, стійкість до впливу несприятливих механічних і кліматичних чинників, зручність транспортування, зберігання та відпуску; простота і безпека в експлуатації; довготермінова придатність.

***До таблеток висувають три основні вимоги:***

- точність дозування - правильність ваги, як самої таблетки, так і лікарських речовин, які входять в її склад;
- механічна міцність - таблетки не повинні кришитися;
- розпадання - властивість розпадатися або розчинятися в терміни, встановлені для окремих видів таблеток.

В даний час є три принципові технологічні схеми таблетування лікарських препаратів, які відрізняються між собою: вологе гранулювання (змішування сухих порошоків, зволоження, грануляція, сушіння, змішування); грануляція пресуванням або прокаткою (змішування сухих порошоків, компактування, відсів, змішування); пряме пресування суміші компонентів (змішування, таблетування).

Вибір оптимальної технологічної схеми виробництва таблеток залежить від фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарських речовин, їх кількості в складі таблетки, стійкості до впливу чинників зовнішнього середовища й ін.

***Характеристика процесу таблетування***

У виробництві таблеток найбільш широко в даний час застосовується традиційний **метод вологого гранулювання**, що передбачає обробку сухих інгредієнтів розчинами в'язких речовин, зазвичай високомолекулярної природи. Часто, поряд з функцією зв'язуючої речовини, гранулюючий агент виконує функцію розпушувача. Останнім часом, крім звичайних розпушувачів поширення набули сильно-розбухаючі речовини, так звані, «супердезінтегранти»: нерозчинні (натрієва сіль гліколята крохмалю), а також частково розчинні у воді (монозаміщена натрієва сіль карбоксиметилцелюлози). Ці речовини мають хороший розпушуючий ефект у таблетуванні важко розчинних сполук. Однак, при використанні в якості наповнювача лактози та інших лікарських речовин частково розчинний розпушувач може створювати в'язкий бар'єр, що утруднює дезінтеграцію в розчині. Переваги нерозчинних розпушувачів відомі давно. Розчинні дезінтегранти (натрієві солі альгінової кислоти і карбоксиметилцелюлози) при контакті з водою пептизуються і утворюють в'язкі колоїдні розчини, що ускладнюють проникнення води в капілярну систему таблетки. Для прояву більш сильного розпушуючого ефекту запропоновано використовувати синергічно діючу суміш крохмалю і нерозчинних дезінтегрантів: капілярний ефект крохмалю посилюється розклинюючою дією частинок набухаючої речовини.

Для таблеток, що містять розчинну речовину або розчинні наповнювачі, для поліпшення розчинення і підвищення міцності на стирання, крохмаль, як в'язучу речовину, доцільно вводити перед вологим гранулюванням. Сухий крохмаль, введений на стадії упудрювання гранул, виконує роль розпушувача.

**Гранулювання у псевдозрідженому шарі**, що є різновидом вологого гранулювання, здійснюється в різноманітній апаратурі, що випускається цілим рядом зарубіжних фірм («Глатт», ФРН; «Аероматік», Швейцарія, НВО «Прогресе», Санкт-Петербург, Росія).

Конструкція апаратів дозволяє об'єднати ряд операцій: змішування компонентів, розпорошення гранулюючих рідин через форсунку, гранулоутворення, сушіння, упудрювання ковзаючими речовинами.

Дана технологія має ряд *переваг* в порівнянні з традиційним отриманням гранулятів: скорочення енергоємності, виробничих площ і витрат на обладнання, зменшення тривалості процесу.

Новим різновидом **вологої** грануляції є грануляція в апаратах типу «Топо». Особливістю цієї конструкції є суміщення низки операцій в рамках однієї герметичної конструкції: автоматичне завантаження порошків в апарат під дією вакууму; перемішування їх за допомогою спіральної мішалки у вакуумі; нагрів перемішуваної маси до 80-85 °С, подача гранулюючих рідини; видалення парів рідини за допомогою конденсації і гранулоутворення після досягнення максимальної в'язкості маси; упудрювання автоматично ковзаючими речовинами, які подаються; просіювання готового грануляту, поєднане з вивантаженням з апарату.

Конструкція «Топо» дозволяє також наносити частинки лікарської речовини на кристали носія, покриті плівкою розчинника і зв'язувальної речовини. Після вакуумного сушіння продукту одержують гранулят з високим ступенем однорідності розподілу речовини на носію.

Процес **прямого пресування**, завдяки відсутності операцій зволоження, сушіння і сухого гранулювання, має ряд *переваг*: виключається вплив вологи на нестабільні лікарські речовини; метод дає суттєву економію виробничих площ, витрат на обладнання, енергії і робочої сили.

Таблетки, отримані прямим пресуванням, характеризуються значно меншою мікробною забрудненістю, ніж при методі вологої грануляції. Пряме таблетування дозволяє значно підвищити продуктивність праці та одночасно покращити якість таблеток. Однак, впровадження прямого пресування вимагає більш високої культури виробництва, посилення контролю за якістю вихідної сировини, умовами його транспортування, зберігання, змішування і таблетування. Обмеженням для застосування даного методу частіше за все є низькі реологічні властивості негранульованих порошків, що погіршуються при підвищенні їх дисперсності, що потрібно в ряді випадків для підвищення біодоступності препарату.

Перспективним методом підготовки матеріалу до таблетування є **пресове гранулювання**, що полягає в ущільненні порошків та їх сумішей у спеціальних грануляторах без зволоження до отримання міцних, приблизно однакових за формою гранул.

Переваги пресового гранулювання, крім виключення впливу вологи на лікарські речовини, полягає в можливості розвивати високу пресувальне зусилля (до 1000-2000 МПа), що дозволяє гранулювати суміші, які характеризуються незначною придатністю до пресування.

Виробництво таблетованих препаратів складається з наступних основних технологічних стадій:

- підготовка вихідної сировини (подрібнення, просіювання);
- змішування інгредієнтів, що входять до таблетки;
- волога грануляція таблеткової маси;
- сушіння таблеткової маси;
- суха грануляція;
- знепилювання таблеток;
- фасування й упакування готової продукції.

Приготування таблеткової маси може здійснюватися двома методами:

- **метод механічної грануляції**, що складається з послідовної обробки маси у змішувачі, вологої грануляції, сушіння;

• **метод структурної грануляції**, що поєднує в одному апараті стадії змішування, сушіння і грануляції. Метод структурної грануляції використовує технологію псевдозрідженого («киплячого») шару, при цьому грануюча рідина розпилюється за допомогою пневматичних форсунок.

Застосування апаратів «киплячого» шару дозволяє скоротити час процесу та необхідні енерго- і трудовитрати, поліпшити санітарно-гігієнічні умови та якість продукції. Гранули, отримані у псевдозрідженому шарі, у порівнянні з гранулами, отриманими механічним гранулюванням зі зволоженням, мають більш округлу форму, відрізняються кращою сипучістю і кращою спресованістю, більш збалансованим фракційним складом.

У випадках приготування таблеткової маси методом механічної грануляції використовуються, в основному, змішувачі.

В даний час ВАТ КБ автоматичних ліній «Ротор» закінчує підготовку виробництва для виготовлення нового виробу змішувача-гранулятора з об'ємом змішувальної чаші 300 літрів, призначеного для змішування порошків та виготовлення гранул.

Гранулятори сухої і вологої грануляції випускаються:

- ТОВ «Гайот», м. Санкт-Петербург;
- ВАТ КБ автоматичних ліній «Ротор», м. Єкатеринбург.

Для пресування таблеток на хіміко-фармацевтичних виробництвах використовуються в основному таблеткові преса типу РТМ, що випускалися раніше Маріупольським заводом технологічного обладнання. ВАТ КБ «Ротор» (м. Єкатеринбург) розробив і випускає роторний автомат РАП-Т-3000, який, порівняно з таблет-машиною РТМ41М2 має ряд переваг, у т.ч.:

- передбачена заміна механізмів і деталей верхніх і нижніх копіїв без розбирання автомата пресування;
- зовнішню поверхню виконано в полегшеному варіанті, збільшено її габарити;
- механізм пресування забезпечує регулювання зусилля пресування і оберігає від заклинювання пуансонів;
- регулювання швидкості обертання ротора безступінчасте від 15 до 57 об/хв;
- бункер підживлювача-дозатора забезпечений віброприводом.

КБ «Ротор» розширює номенклатуру таблеткових машин і з 2002 р. почав випуск однопоточних автоматів пресування РАП-Т-2000, в розробці знаходиться роторний-автомат пресування РАПТ-Е-30002М. Дані преса РАПТ-3000 (2-х потоковий) і РАПТІ-2000 (1-потоківий), відповідно 200 000 табл/год і 150 000 табл/год, виконані у відповідності зі стандартами GMP, а саме: мають капсульовані зони завантаження і таблетування, в них є системи контролю та управління над системами величин дози, зусиллями пресування, оборотами ротора. При цьому, настройка параметрів зберігається ручною.

### **Обладнання процесу таблеткування**

Оскільки процеси та обладнання подрібнення, просіювання, змішування розглядалися в попередніх темах, а сушіння - в наступних, то в даному розділі ми зупинимося на грануляторах, таблет-пресах, устаткуванні для покриття таблеток оболонками, обладнанні для фасування і упаковки готової таблеткової продукції.

#### **Гранулятори**

Обладнання, яке використовується для процесу грануляції називається **грануляторами**. Розглянемо основні типи грануляторів, які використовуються у виробництві таблеток.

**Гранулятор-80/120** (рис. 12.1) можна використовувати для сухого та вологого гранулювання. На вал електродвигуна встановлюється корпус сітчатого фільтра. У середину фільтра поміщається деталь з лопатями для протирання. Через завантажувальний бункер в гранулятор потрапляє необхідна кількість зволоженого матеріалу. Валом електродвигуна обертається сітчатий фільтр. Відцентровою силою через зазор між лопатями і отворами в сітці продавлюються порції порошку. Від діаметра отвору залежить форма і розмір отриманих гранул. Отримані гранули вивантажуються з корпусу гранулятора в підставлену тару. Гранулятор-80 пристрій безперервної дії. Швидкість обертання гранулятора регулюється електронним блоком керування.

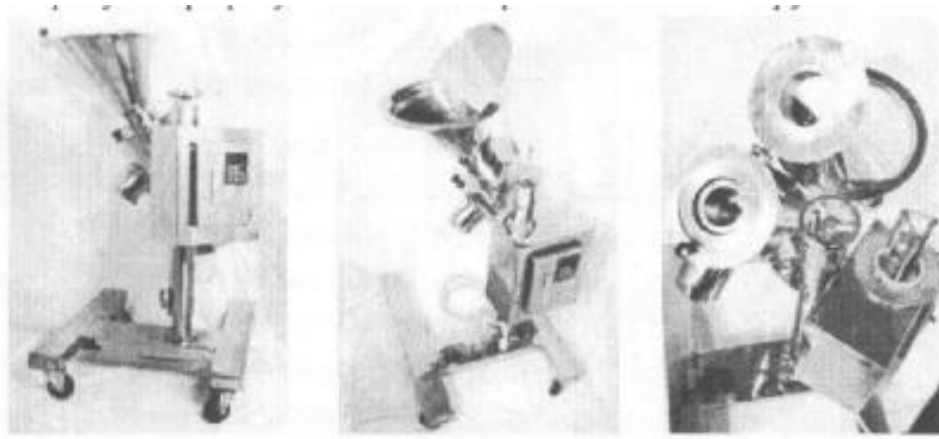


Рис. 12.1. Гранулятор 80/120.

На корпусі гранулятора закріплений електронний блок керування швидкістю двигуна.

**Переваги** цієї моделі перед аналогічними:

- є відсутність контакту металевих частин між собою;
  - використання перфорованих сіток дозволяє значно економити на витратних матеріалах;
  - весь корпус гранулятора, бункер і лопаті виконані з нержавіючої сталі, що дозволяє використовувати миючі засоби при щоденній експлуатації обладнання;
  - гранулятор має рухому підставку, є можливість обертання корпусу та зміна висоти гранулятора. Конструкція дуже стійка.

Продуктивність Гранулятора-80/120: при сухій грануляції (при розмірі комірки сита 2мм) - від 120 кг/год до 200 кг/год; при вологій грануляції (при розмірі комірки сита 2мм) - від 100 кг/год до 160 кг/год.

**Роторний гранулятор** (рис. 7.2) застосовується для виробництва циліндричних гранул діаметром 1-2-3 мм, довжиною 2-4 мм. Придатний для ледь зволоженого порошку. Продуктивність становить до 95% гранул. Регулювання сили стискування і продуктивність змінюються вручну, через системи регулювання швидкості, в залежності від властивостей матеріалів. Спеціальна конструкція з різними екранами гранулювання (матрицями) дозволяє ефективно керувати довжиною готових гранул. Всі деталі, які контактують з продуктом виготовлені з нержавіючої сталі, легко замінюються.



Рис. 12.2. Роторний гранулятор XXL-350.

**Гранулятор-30** (рис. 12.3) призначений для сухого та вологого гранулювання порошкових мас. Продуктивність: суха грануляція (при розмірі комірки сита 1мм) - 40 кг/год; волога грануляція (при розмірі комірки сита 1мм) - 20 кг/год.

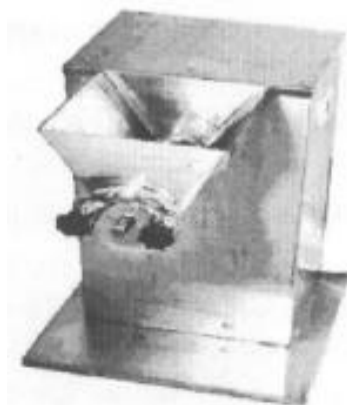


Рис. 12.3. Гранулятор 30

**Гранулятор-міксер** (рис. 12.4) використовується для змішування та гранулювання порошків. Продуктивність: суха грануляція (при розмірі комірки сита 1мм) - 40 кг/год; волога грануляція (при розмірі комірки сита 1мм) - 20 кг/год. Бак і Т-подібні лопаті для змішування виготовлені з нержавіючої сталі. На бак зверху встановлюється кришка з нержавіючої сталі. Для вивантаження порошку після змішування бак нахиляється вниз. Перекидання бака здійснюється на 360°. Перемішування порошків і гранулювання відбувається обертанням лопатей - 5 обертів в один бік і 5 - у протилежний.

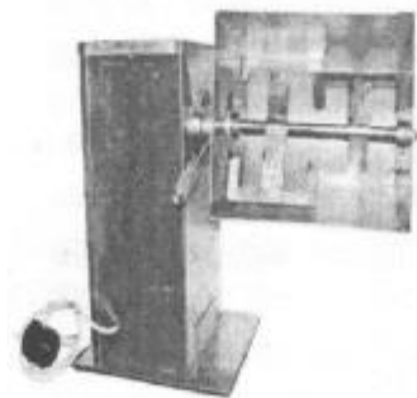


Рис. 12.4. Гранулятор-міксер

#### Машини для таблетування

Сам процес таблетування виконується за допомогою спеціальних пресів, які називаються **таблет-пресами**. Для пресування у таблетки використовують такі основні типи таблеткових машин: ексцентричні, або ударні, і ротаційні.

Ексцентричні машини бувають полозкові і проміжні (башмачні) кривошипні машини. Основним робочим вузлом машин є **прес-інструмент**, що складається з матриць і пуансонів. Формуючі поверхні пуансонів виготовляються плоскими з фаскою і сферичними.

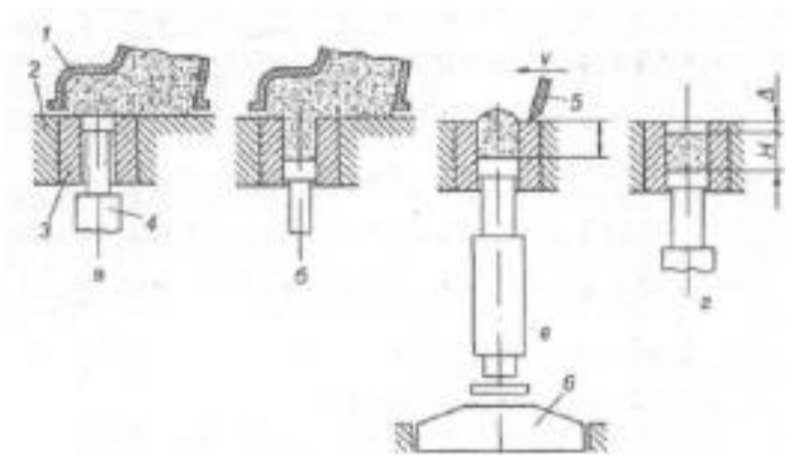
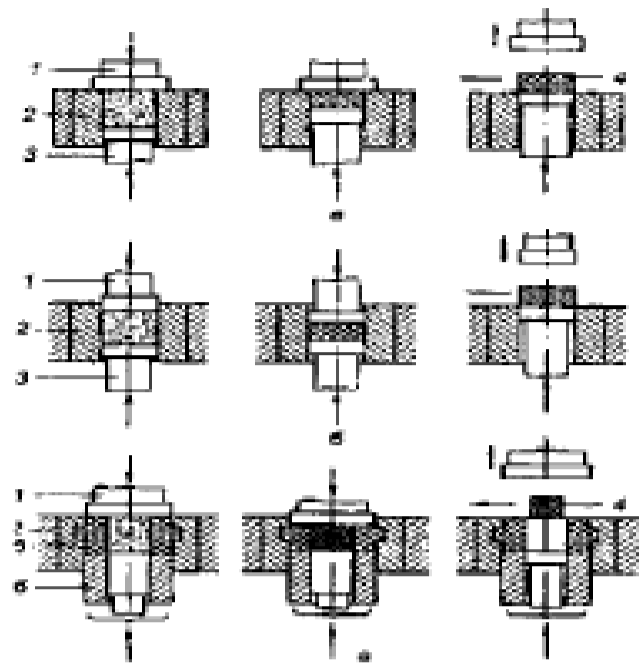


Рис. 12.5. Подача таблетованого матеріалу в матрицю. *матрицю*: а – початкове положення робочих органів; б - кінець подачі матеріалу; в - знімання надлишку матеріалу (дозування); г – інструмент для пресування/ опускання дози; 1 - підживлювач; 2 - матричний стіл; 3 - матриця; 4 - нижній пуансон.

Технологічний цикл виготовлення таблетки складається з таких операцій:

- подача і дозування порошку в матрицю (рис. 12.5);
- пресування порошку з утворенням компактної таблетки;
- виштовхування таблетки з матриці;
- скидання таблетки в тимчасову тару.

За способами пресування розрізняють однобічне, двобічне та ізостатичне пресування (рис. 12.6).



**Рис. 12.6. Способи пересування матеріалу в матриці:**  
 а - однобічне, б - двобічне; в - ізостатичне; 1 - верхній пуансон; 2 - матриця; 3 - нижній пуансон;  
 4 - таблетка, 5 - гумова матриця; 6 - телескопічний пуансон.

### Ексцентрикові машини

До ексцентрикових машин відносять ползкові і проміжні (башмачні) кривошипні машини. При роботі ползкових машин (рис. 12.7) завантажувальна лійка рухається на спеціальних ползках. Таблетований матеріал, що надходить із завантажувальної лійки, попадає в канал матриці, прикріпленої до матричного стола й обмеженої знизу нижнім пуансоном. Після цього лійка з матеріалом відсувається, верхній пуансон опускається вниз, спресовує матеріал і піднімається. Потім піднімається нижній пуансон і заштовхує таблетку, яка, поштовхом нижньої основи лійки, скидається у приймач. Ползкові машини мають ряд суттєвих **недоліків**. Основним з них є те, що пресування здійснюється тільки з одного боку - зверху й короткочасно, по типу удару. Тиск пресування в таблетці розподіляється нерівномірно (верхня половина ущільнена більше), а деякі порошки погано пресуються внаслідок короткочасності циклу стискання. Такі машини малопродуктивні (30-50 таблеток у хвилину).

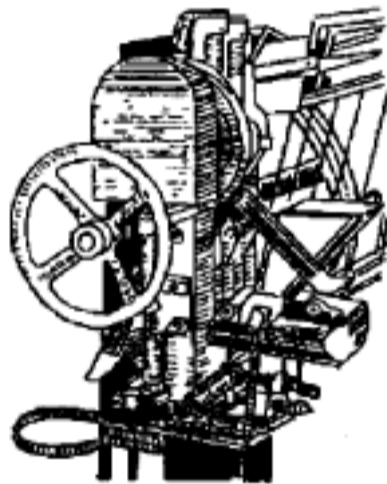


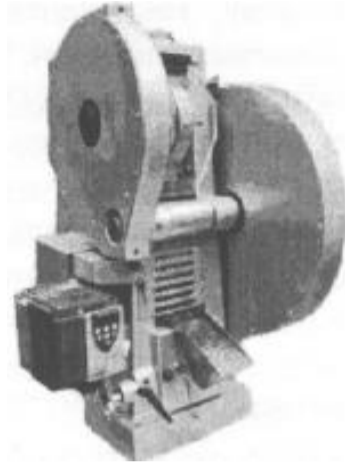
Рис. 12.7 Ползкова машина

Проміжні таблетувальні машини (башмачні) за конструкцією й принципом роботи близькі до ползкових, але відрізняються від останніх нерухомістю завантажувальної лійки і матриці. Таблетований матеріал подається у матрицю за допомогою рухливого башмака, приєднаного до лійки за допомогою шарніра. Такий пристрій живильного вузла зменшує можливість руйнування й розшарування грануляту.

Ротаційні таблеткові машини (РТМ) (рис. 12.8, 7.9) широко використовуються фармацевтичною промисловістю України.



Рис. 12.8. Роторний таблетпрес ЗП-19



**Рис. 12.9. Роторний таблетпрес 3П-33**

На відміну від ударних машин РТМ мають велику кількість матриць і пуансонів (від 12 до 57). Матриці вмонтовані в обертовий матричний стіл. Тиск у РТМ наростає поступово, що забезпечує м'яке і рівномірне пресування таблеток. РТМ мають високу продуктивність (до 0,5 млн таблеток у годину). Технологічний цикл таблеткування на РТМ

складається з ряду послідовних операцій: заповнення матриць таблетованим матеріалом (об'ємний метод дозування), власне пресування, виштовхування і скидання таблеток. Операції виконуються послідовно і автоматично. Пуансони верхні і нижні ковзають по направляючим і проходять між роликками, що пресують і на них одночасно тиснуть на них. Тиск наростає й зменшується поступово, що приводить до рівномірного і м'якого пресування таблетки зверху і знизу. У залежності від типу такі машини можуть бути оснащені однією або двома нерухомими завантажувальними лійками, в які може бути встановлена мішалка.

**Автоматичний високошвидкісний ротаційний таблетковий прес** подвійного пресування серії GZPS (GZPS-49/61/73/79) зображено на рис. 12.11. Продуктивність: GZPS-49 - 94000-423000 табл/год, GZPS-61 - 117000-526000 табл/год, GZPS-73 - 140000-630000 табл/год, GZPS-79 - 140000-758000 табл/год.

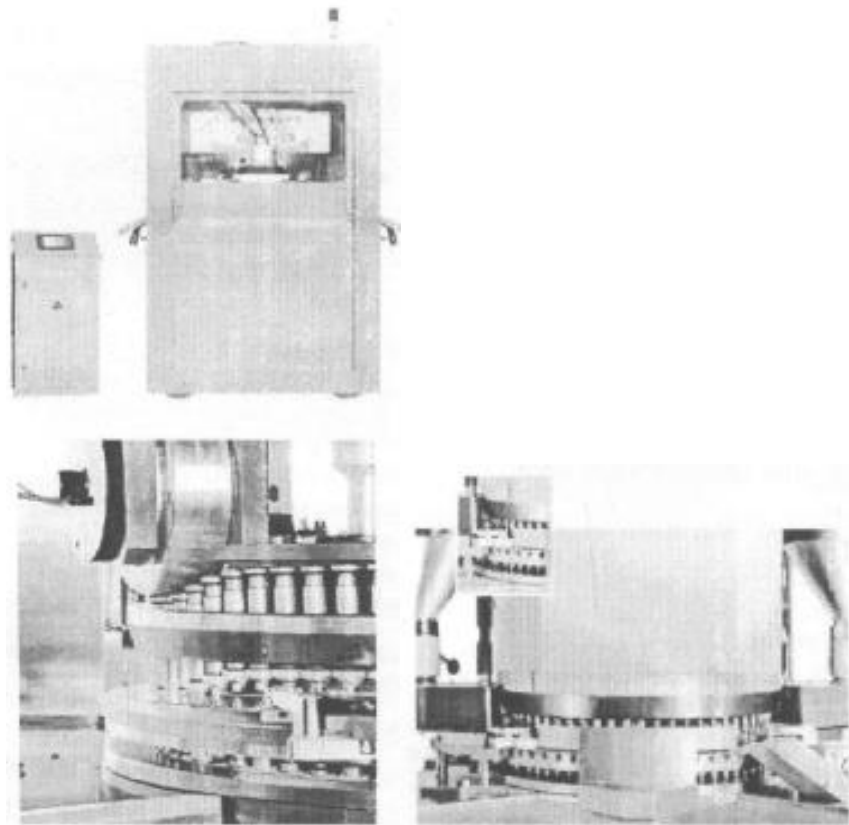


Рис. 12.11. Роторний прес GZPS 49/61/73/79

Преси GZPS мають ряд **переваг**: високу точність, швидкість виробництва і високий ступінь автоматизації. Вони є ідеальним устаткуванням для масового виробництва таблеток, оскільки створюють високий робочий тиск, формують таблетки великого діаметру, точні і легкі в обслуговуванні та відповідають вимогам GMP. На них можна отримувати двошарові таблетки з різними кольорами, таблетки у вигляді кілець, круглі та таблетки фігурних форм.

## Лекція 13. ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ПОК ПОКРИТТЯ ТАБЛЕТОК ОБОЛОНКАМИ

Таблетки часто покривають оболонками. Всі покриття, які наносять на таблетки, можна поділити на 3 групи: дражерувальні; плівкові; пресовані. *Дражерування* проводиться в дражерувальних котлах (рис. 13.1-13.3). В наш час дражерується значна кількість таблеток, в т.ч. таблетки деяких гормональних препаратів (тиреоїдин); жовчогінних засобів (алахол), препаратів миш'яку (азіатські таблетки), фосфору.



Рис. 13.1. Дражерувальний котел для покриття драже цукровою оболонкою

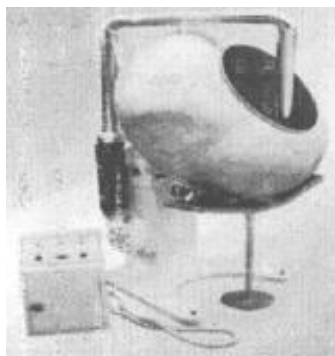


Рис. 13.2. Дражувальний котел серії ВУ із зовнішнім підігрівом і подачею всередину гарячого повітря

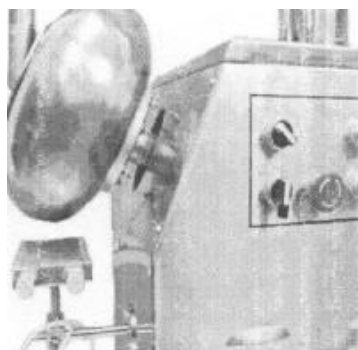
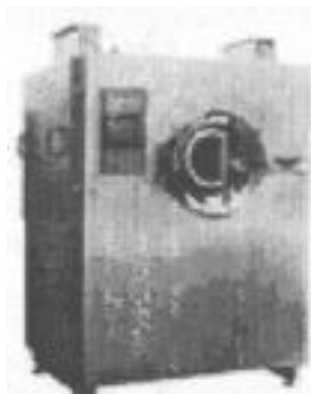


Рис. 13.3. Дражувальний котел D-300 для нанесення полірованих органічних оболонки на основі цукрового сиропу

В якості *плівкового покриття* для таблеток застосовують 2 групи речовин: розчинні у воді і шлунковому соці та нерозчинні у воді і в шлунковому соці, але розчинні в кишечних рідинах.

**Установка для покриття цукровою оболонкою і обгортання в плівку ("Коутер")** серії GBS (рис. 13.4) використовується зазвичай у фармацевтичній промисловості для покриття таблеток, пілюль цукровою оболонкою, а також для обгортання органічною і водорозчинною плівкою. Установка економічна, безпечна, гігієнічна, зручна в керуванні. Покриття плівкою відбувається протягом 1-2 годин; безперервно і одночасно ропилується плівковий матеріал. Коутер серії BG складається з головної установки, комп'ютерної системи керування, камери подачі (гарячого) повітря, камери видалення повітря, розпилювального пристрою, пристрою для автоматичної подачі і відведення продукту.



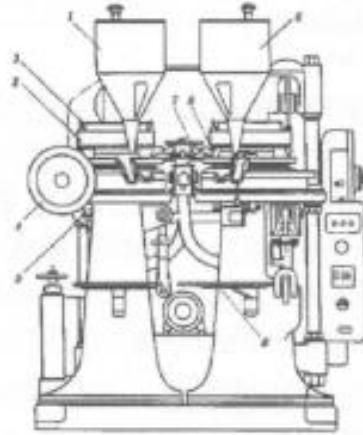
**Рис. 13.4.** Установка для покриття цукровою оболонкою і обгортання плівкою серії GBS

**Пресовані покриття.** Цей спосіб накладання оболонок потребує таблеткових машин спеціальних конструкцій. Таблетки повинні мати гладку однорідну поверхню.

Нанесення оболонок пресуванням («сухі» покриття) здійснюють за допомогою *таблеткових машин типу «Драйкота»* англійської фірми Манесті або вітчизняної *РТМ-24 Д*. Машина є подвоєним агрегатом, який складається з двох роторів (рис. 13.5). На першому роторі, звичайним способом, пресуються таблетки -ядра двоопуклої форми, які за допомогою спеціального транспортного пристрою подаються на другий ротор, де відбувається нанесення покриття. Нанесення покриття пресуванням відбувається в два етапи. Спочатку заповнюється гніздо матриці порцією грануляту, що необхідний для утворення нижньої частини (половини) покриття, потім на гранулят по спеціальних направляючих з першого ротора подається таблетка-ядро, на яку наноситься покриття.

Після фіксації таблетки, точно по центру гнізда матриці, нижній пуансон трохи опускається, тоді опускається верхній пуансон, який трохи

впресовує таблетку-ядро в порцію грануляту, 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. Продуктивність машини 10-500 табл./год.



**Рис. 13.5. Ротаційна таблетувальна машина РТМ-24Д:**

1-бункер із гранулятом, 2-ротор; 3-пуансон; 4-ролик; 5-регулювальний гвинт, 6-бункер із масою для оболонки, 7, 8-передавачі, 9-ємність для готових таблеток

### Обладнання для полірування таблеток

**Полірувальник таблеток SZ-30QA** (рис. 13.6). Дана машина розроблена, щоб видаляти з поверхні таблеток пил. Зазвичай таким полірувальником комплектують всі роторні таблетпреси. Продуктивність даного обладнання: до 550 000 табл/год. В даній установці використовується електромагнітний принцип для коливання сита вібраціями, проводячи очищення таблеток з високою швидкістю.



**Рис. 13.6. Полірувальник таблеток SZ-30QA**



**Рис. 13.7. Полірувальник таблеток SZ-30QA**

**Полірувальник для таблеток і капсул YPJ-II** - це порівняно новий вид фармацевтичного устаткування (рис. 13.7). Його використання відповідає вимогам санітарних норм у фармацевтичній галузі: установка очищає поверхню готових таблеток і капсул від залишків порошку; використовується

двигун з плавним перемиканням швидкості. Рама і сита виготовлені з нержавіючої сталі та забезпечують міцність і надійність, а також і довговічність. Може використовуватися для обробки будь-яких видів таблеток і капсул.

### ***Фасувальне та пакувальне обладнання для таблеток***

Вибір виду упаковки й пакувальних матеріалів вирішується в кожному конкретному випадку індивідуально, в залежності від фізико-хімічних властивостей речовин, що входять до складу таблеток. Однією з найважливіших вимог до пакувальних матеріалів є захист таблеток від впливу світла, атмосферної вологи, кисню повітря, мікробної контамінації.

У виробництві таблеток використовують такі види упаковок: скляні й металеві банки, скляні флакони, скляні й металеві пенали. Однак найбільш перспективними є плівкові контурні упаковки, які одержують на основі комбінованих матеріалів методом термозварювання; контурні упаковки і контурні безосередкові упаковки. Всі види упаковок маркують, наносячи такі дані: найменування таблеток, склад (із вказанням дозування діючих речовин), назву підприємства-виробника, номер серії, термін придатності, умови зберігання, кількість таблеток в упаковці.

Для контурних безкоміркових упаковок в різних поєднаннях широко застосовуються ламінована целофанова стрічка, алюмінієва фольга, ламінований папір, полімерна плівка. Упаковка виробляється термозварюванням двох упаковочних матеріалів.

Коміркові контурні упаковки складаються із двох основних елементів: плівки, з якої термоформуванням одержують осередки, і термозварної або самоклеючої плівки, якою заклеюють комірки після заповнення їх таблетками. У якості термоформованої плівки найчастіше застосовується твердий (не-пластифікований) або слабопластифікований полівінілхлорид (ПВХ) товщиною 0,2-0,35 мм та більше. Плівка ПВХ добре формується й термосклеюється з різними матеріалами (фольгою, полімерною плівкою, папером, картоном), покритими термолаковим шаром; це найпоширеніший матеріал, який використовують для упакування негігроскопічних таблеток, драже, капсул. Для гігроскопічних лікарських препаратів рекомендується використовувати поліпропілен, але він важче піддається формуванню; крім того, він твердіший за ПВХ.

Полістирол також добре формується, але через високу вологопроникність застосовується рідше. Для закривання комірок найчастіше використовують алюмінієву фольгу. Із внутрішньої сторони вона покрита клеєм або термосклеюваною плівкою, а з зовнішньої - лаком. Алюмінієва фольга непроникна для парів води й газів, добре захищає препарати від проникнення запахів. Упаковка, що має в якості одного із шарів алюмінієву фольгу, відрізняється меншою проникністю, а така, що складається цілком з алюмінієвої фольги, забезпечує високу герметичність.

Для пакування таблеток у блістери при циклічному формуванні використовують автомат 3004.6, а при безперервному - автомати типу 557, 558 і 213. Для комплектування контурних коміркових упаковок у пачки використовують автомати типу 584 і 3004.7, розроблені НПО "Прогрес", що випускались серійно Маріупольським ЗТО, і автомати "Бегаус 80", "Бегаус 160" (Німеччина).

Термоформована плівка з рулону безупинно змотується й надходить на обертовий барабан формування, де вона розігрівається інфрачервоними променями до пластичного стану, а потім за допомогою вакууму присмоктується до комірок барабана, приймаючи необхідну форму. Далі плівка надходить на напрямний стіл, де відбувається заповнення комірок плівки таблетками. Потім плівка зверху покривається алюмінієвою фольгою або папером, що змотується з рулону, і за допомогою холодного й гарячого барабанів склеюється. Отримана стрічка з таблетками вирубується на вирубному штампі. Готові упаковки по лотку сходять із автомата, а вирубана стрічка, що залишилася, змотується в рулон, який потім видаляється з машини.

Пакування таблеток у скляну тару (банки, флакони, пробірки) забезпечує герметичність упаковки. Для фасування у скляні пробірки використовують автомати типу 472 з одночасним закупорюванням пробірок поліетиленовою пробкою з амортизатором.

Для наклеювання етикеток на скляні трубки застосовують автомати типу 450, а для упаковки трубок у пенали - автомати типу 455 НВО "Прогресе". Для фасування таблеток у склотару з різьбовим горлом Маріупольським ЗТО випускається автоматична лінія типу 3012.

*Автомат для безкоміркового пакування таблеток між двома стрічками термозварювального матеріалу АУТ-2* (рис. 7.20) призначений для дворядного пакування плоско-циліндричних таблеток між двома стрічками, наприклад, із паперу з поліетиленовим покриттям та інших подібних матеріалів. Автомат виконує такі дії: орієнтована подача таблеток з виробункера, пакування (термозварювання стрічок), нанесення реквізитів, нарізання, пакування блістерів у картонні коробки з одночасним підрахунком.

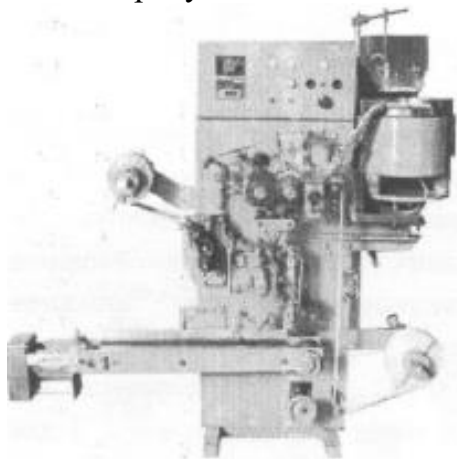


Рис. 13.8. Автомат одн безкомірков оного пакування таблеток А УТ~2

## Блістерні машини

Принцип дії таких автоматів полягає у:

- розмотуванні хлорвінілової плівки на спеціальному вузлі розмотування;
- подачі плівки на механізм формування комірок, куди змінно подають гаряче повітря, а потім повітря відсмоктують, в результаті чого у плівці формуються комірки;
- заповненні комірок таблетками, які надходять з бункера;
- термосклеюванні пластикової стрічки з таблетками зі стрічкою з алюмінієвою фольгою, на яку нанесено шар харчового лаку, здатний термосклеюватись;
- відтисненні на упаковках реквізитних даних;
- вирубуванні блістерів і відрахуванні необхідної їх кількості у пачку;
- пакуванні пачок блістерів у коробки.

Усі операції проводяться автоматично і під фотоелементним контролем. На рис. 13.9 наведено схему *автомата С70* фірми "ІМА" (Італія) для пакування таблеток у блістери та блістерів у коробки.

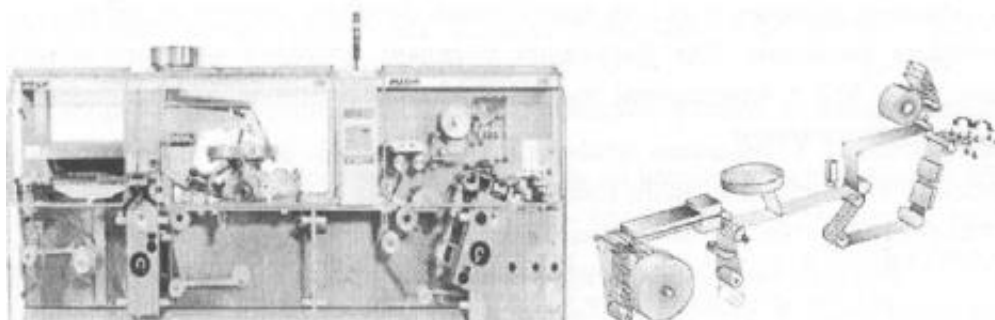


Рис. 13.9. Схема автомата С-70

*Ручна блістерна машина АВ-1*, рис. 13.10, призначена для роботи в умовах невеликих виробництв або дослідних лабораторій. Машина використовується для спікання блістерів і працює при температурах до 200° С і використовується для різних типів матеріалів, в т.ч. і для АLU-АLU блістерів. Розміри блістерів змінюються заміною форматних частин. Машина може бути оснащена пристроєм виводу дати випуску і терміну придатності.

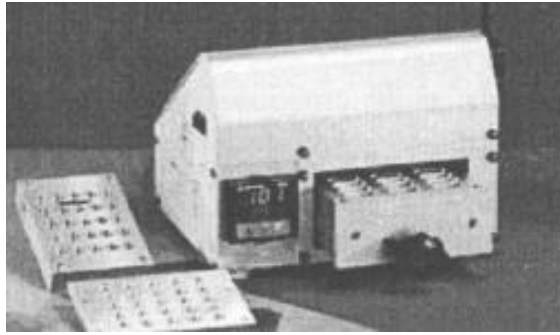


Рис. 13.10. Ручна блістерна машина АВ-1

Удосконалена *автоматична блістерна машина* (рис. 7.23) призначена для здійснення повного циклу виробництва блістера: нагрівання і формування плівки ПВХ, наповнення блістера продуктом, спікання, перфорація, нанесення коду та балансування. Як наповнювачі можуть бути використані таблетки, капсули, пігулки і т.п. У машині використовується вал перехресного типу для спікання блістерів, результатом цього є відсутність температурного впливу на медичний препарат, гарний вигляд упакування та покращення властивостей.

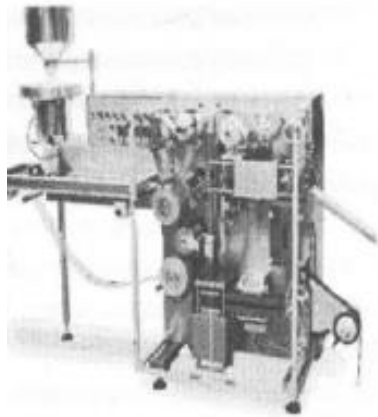


Рис. 13.11. Автоматична блістерна машина KDB-120

Відсутність відходів при поділі сусідніх блістерів дозволяє зберегти кошти на витратні матеріали. Особливостями конструкції автоматичної блістерної машини KDB-120 (рис. 7.23) є:

- автоматичний пристрій завантаження таблеток і капсул;
- система виявлення незаповненого блістера;
- автоматична система орієнтації (для капсул);
- вал перехресного типу захисту комірки від потрапляння гарячого повітря, що забезпечує збереження препарату.

*Блістерна машина KDB-120ALU* (рис. 13.12) має характеристики, схожі з KDB-120 та, крім того, здатна упакувати продукцію в алюмінієву плівку з обох сторін, для кращого збереження і захисту від світлових променів.

У циклі виготовлення блістера відбуваються: холодне формування, наповнення блістера продуктом, спікання, перфорація, нанесення коду та балансування.

Відсутність зазору між сусідніми блістерами при обрізанні суттєво зменшує кількість відходів та дозволяє заощадити кошти на витратні матеріали.

Високошвидкісна **автоматична блістерна машина KDB-240** (рис. 13.13) застосовується для здійснення повного циклу виробництва блістера: нагрів і формування плівки ПВХ, наповнення блістера продуктом, спікання, перфорація, нанесення коду та балансування.

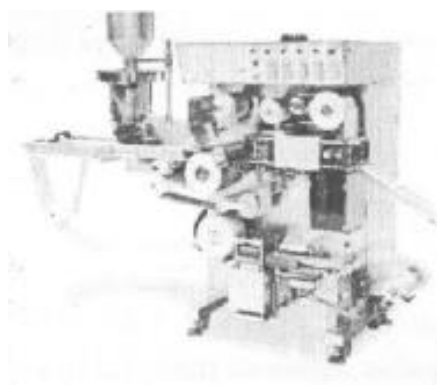


Рис. 13.12. Блістерна машина *KDB-120ALU*

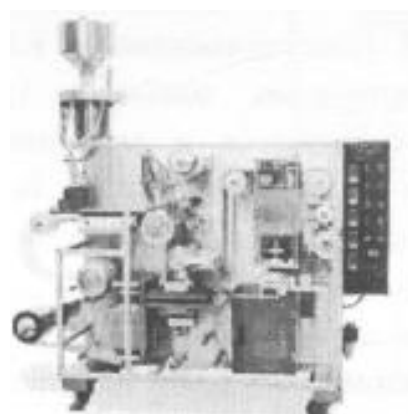
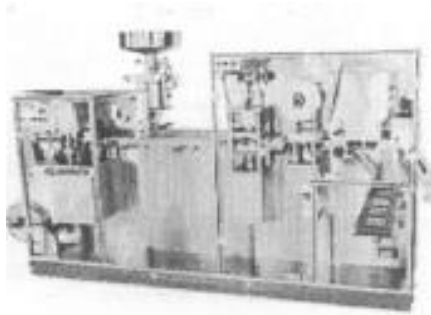


Рис. 13.13. Високошвидкісна автоматична блістерна машина *KDB-240*

Особливостями конструкції автоматичної блістерної машини KDB-240 є: автоматичний пристрій завантаження таблеток і капсул; система виявлення незаповненого блістера; система виявлення несправностей із зазначенням місця несправності; автоматична система орієнтації (для капсул); вихід продукту в 4 рази більший, ніж у традиційних блістерних машин мозаїчного типу.

Машина *Clinipack* - це компактна, економічна і гнучка в застосуванні блістерна машина, призначена для клінічних випробувань, а також невеликих і середніх виробництв (рис. 13.14). Вона розроблена для дослідження і роботи у фармацевтичній промисловості та призначена для невеликих фармацевтичних компаній. Зміна формату в машині здійснюється без допомоги інструментів і спеціальних пристосувань та займає 20 хвилин. У машині *Clinipack* може застосовуватися термоформування або холодне формування блістерів з використанням всіх доступних видів пакувальних матеріалів.

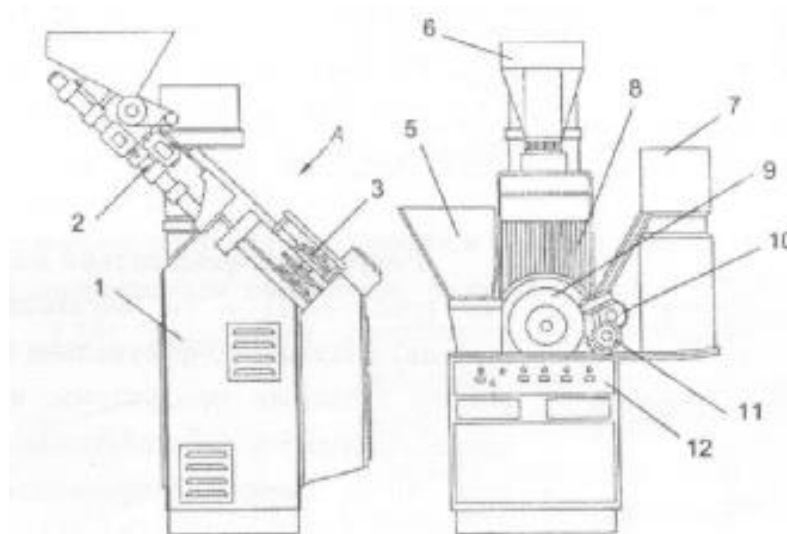


**Рис. 13.14. Блістерна машина Clinipack**

**Перевагами Clinipack є:**

- найбільша економічна машина у своєму класі;
- компактність і проста конструкції;
- армована нержавіючою сталлю;
- відповідність стандартам GMP;
- наявність одинарного і подвійного ряду блістерів.

**Автомат для фасування таблеток у скляні трубки, скляні банки і полімерні пенали.** Автомат 472Р-К призначений для фасування таблеток у скляні трубки і закорковування трубок поліетиленовими корками (рис. 13.15). Скляні трубки з бункера 5 за допомогою вібропланки надходять у комірки зірочки механізму подачі 3, який, обертаючись, передає трубки у вирізи ротора 9. Ротор 9, рухаючись з перервами, пересуває трубки на позиції заштовхування таблеток. Таблетки по лотку 8, який має 20 напрямів, надходять на позиції заштовхування, з похило встановленого бункера таблеток 6, за допомогою зубчатого валу живильника і віброплити 2.



**Рис. 13.15. Автомат для фасування таблеток у скляні трубки 472Р-К**

У момент, коли ротор стоїть, штовхач подає їх по одній, 10 або 20 таблеток у трубку, притиснену до ротора 9 стрічкою. На 21-й позиції (на 11-й, якщо фасуються 10 таблеток) кожна трубка підлягає фотоелектронному

контролю на повноту заповнення за допомогою пристрою **10**, а на наступній позиції механізм 11 закриває трубку корком, після чого за допомогою пристрою **10** контролюється якість коркування трубки. Корки надходять з вібробункера 7.

## **Лекція 14. ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ІН'ЄКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Згідно NFC-класифікації форм випуску препаратів, а також за підсумками роздрібного і госпітального сегментів фармацевтичного ринку України в 2015 році друге місце займав клас F «Парентеральні». Вони склали відповідно 33 % всіх споживаних лікарських засобів (в упаковках). У грошовому виразі парентеральні звичайні форми приносять більше грошей, ніж оральні тверді звичайні препарати. Серед імпортованих препаратів парентеральні звичайні препарати займають лише третє місце з часткою 11 %.

Згідно з ДФУ лікарські засоби для парентерального застосування класифікуються за такими групами: ін'єкційні лікарські засоби; внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби; концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів; порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів; імпланти.

Парентеральні лікарські засоби заводського виробництва випускаються в ємкостях зі скла (ампули, флакони), прозорих пластмасових упаковках із полімерних матеріалів (флакони, шприц-ампули, гнучкі контейнери).

Виробничий процес інфузійних і ін'єкційних препаратів складається з:

- підготовки сировини, води, грануляту поліетилену для первинної упаковки;
  - приготування і фільтрації розчину;
  - виготовлення, наповнення, герметизації флаконів і ампул з розчином на машині розливу;
  - стерилізації ампул (флаконів) з розчином;
  - перевірки ампул (флаконів) на герметичність;
- маркування і упакування готового продукту.

Для виробництва стерильних лікарських засобів виділяють чотири Клас А: Локальна зона для операцій, що становлять високий ризик для якості продукції, наприклад: зони дозування, закупорювання ємностей, відкривання ампул і флаконів, змішування в асептичних умовах. Як правило, такі умови забезпечуються ламінарним потоком повітря на робочому місці. Системи ламінарного потоку повітря мають забезпечувати рівномірну швидкість повітря в діапазоні 0,36-0,54 м/с, що застосовується до відкритого робочого місця в чистій кімнаті. Підтримування ламінарності має бути доказаним та валідованим. У закритих ізоляторах та боксах із рукавичками можна використовувати односпрямований потік повітря із меншими швидкостями.

Клас В: Навколишнє середовище для зони класу А у разі виготовлення і наповнення в асептичних умовах.

Класи С і D: Чисті зони для здійснення менш критичних стадій виробництва стерильної продукції.

Чисті приміщення та устаткування з чистим повітрям слід класифікувати відповідно до стандарту ДСТУ ГОСТ ІСО 14644-1:2004 та/або EN ISO 14644-1.

Згідно рекомендацій Настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010» до обладнання при виробництві стерильних лікарських засобів, крім загальних висуваються ще додаткові вимоги:

- не допускати, щоб через перегородку, що відокремлює зону класу А або В від виробничої зони з нижчою чистотою повітря, проходила стрічка конвеєра за винятком випадків, коли сама стрічка безупинно стерилізується (наприклад, у тунелі для стерилізації);
- наскільки це можливо, обладнання, фітінги і засоби обслуговування мають бути спроектовані й установлені так, щоб робочі операції, технічне обслуговування та ремонтні роботи можна було проводити поза чистою зоною. Якщо потрібна стерилізація, то вона має бути проведена після максимального повного монтажу обладнання.
- якщо обслуговування обладнання було проведене всередині чистої зони, і необхідні норми чистоти (асептики) були порушені під час цієї роботи, то зона має бути очищена, продезінфікована (простерилізована) до поновлення процесу;
- установки для підготовки води і системи її розподілу слід проектувати, конструювати й експлуатувати так, щоб забезпечити надійне постачання води відповідної якості. Їх не можна експлуатувати понад проектну потужність. Воду для ін'єкцій необхідно виробляти, зберігати і розподіляти таким чином, щоб запобігти росту мікроорганізмів, наприклад, за рахунок її постійної циркуляції при температурі вище 70 °С.
- все обладнання (таке, як стерилізатори), системи обробки та фільтрації повітря, душники і газові фільтри, системи обробки, утворення, зберігання і розподілу води мають підлягати валідації та плановому технічному обслуговуванню; на їх повторне введення в дію має бути виданий дозвіл.
- компоненти, контейнери, обладнання і будь-які інші предмети, що необхідні в чистій зоні, особливо при роботі в асептичних умовах, мають бути простерилізовані й передані туди через вмонтований у стіну стерилізатор із двостороннім доступом або іншим способом, що запобігає контамінації. Необхідно, щоб негорючі гази проходили через фільтри, які затримують мікроорганізми.
- оскільки обладнання, що використовується для обтиснення кришечок на флаконах, може бути джерелом великої кількості невидимих часток, його слід розташовувати як окрему позицію, яку обладнано адекватною системою витяжної вентиляції.

Контейнери для панентеральних лікарських засобів поділяють на дві групи:

- однодозові, що містять певну кількість препарату, призначену для одноразової ін'єкції;
- багатодозові, що забезпечують можливість багаторазового відбору із посудини певної кількості препарату, вміщеного в ній, без порушення стерильності.

Найбільш поширеним представником одноразової посудини є ампула.

### **Види ампул та особливості їх виробництва**

Скляні ампули відповідають всім вимогам міжнародного стандарту ISO 9187-1:2000, а також Українським стандартам, ТУ і ОСТ, сертифіковані і зарекомендували себе як якісна упаковка для використання у фармацевтиці, ветеринарії і інших галузях, пов'язаних з фасуванням в ампулу. Маркування медичного скла різного призначення:

- НС-3 — нейтральне скло для виготовлення ампул і флаконів для розчинів речовин, що піддаються гідролізу, окисненню і подібним змінам (розчини солей алкалоїдів);
- НС-1 — нейтральне скло для виготовлення ампул для розчинів речовин, менш чутливих до лугів (розчинів кальцію хлориду, магнію сульфату);
- СНС-1 — світлозахисне нейтральне скло для виробництва ампул з розчинами світлочутливих речовин;
- АБ-1 — ампульне безборне лужне скло для ампулювання стійких речовин в масляних розчинах;
- ХТ-1 — хімічно і термічно стійке скло для виробництва шприців, пляшок для зберігання крові, інфузійних і трансфузійних препаратів;
- МТО — медичне тарне знебарвлене скло для флаконів, банок і предметів догляду за хворими;
- ОС і ОС-1 — оранжеве тарне скло для флаконів і банок;
- НС-2 і НС-2А — нейтральне скло для виготовлення флаконів для крові, трансфузійних і інфузійних препаратів.

Ампули виготовляють з нейтрального боросилікатного скла, безбарвними або жовтого кольору, типу В і типу С шприцевого наповнення медичного призначення з нанесенням точки зламу.

**Ампули типу ИП** - шприцевого наповнення випускаються об'ємом від 1 до 20 мл, з кільцем зламу і без нього, форми В і С відповідно до вимог ТУ У 00480945-005-96. Приклад позначення ампул :

- ампула типу ИП об'ємом 5 мл, форми С (з розтрубом), з кільцем зламу, зі скла марки УСП-1, по ТУ У 00480945-005-96: "Ампула ИП-5С КИ УСП-1 ТУ У 00480945-005-96"

- ампула типу ИП об'ємом 2 мл, форми С (з розтрубом), з кольоровим кільцем кодування, зі світлозахисного скла, виготовлена по узгодженому зі

споживачем кресленню 900.650-07, по ТУ У 00480945-005-96: 'Ампула ИП-2С КК - сз біс. 900.650-07 ТУ У 00480945-005-96"

### Устаткування для запаювання ампул

- Операція запаювання ампул найбільш відповідальна операція в технологічному процесі ампулування, оскільки неякісне або тривале запаювання приводить до браку продукції. На сьогодні відомо два основні способи запаювання ампул із застосуванням газових пальників:

- - *оплавленням кінчиків* капілярів, коли в ампулі, яка безперервно обертається, нагрівають кінчик капіляра, і скло, розм'якшуючись, само заплавляє отвір капіляру;

- *відтягуванням капілярів*, коли капіляри ампули опалюють з відтягуванням частини капіляра та у процесі відпаювання запаюють ампулу.

- Для рівномірного розігрівання капіляру ампулу обертають при запаюванні. Вибір способу запаювання визначається діаметром капіляру. При вакуумному наповненні, коли капіляр ампули тонкий і крихкий, найбільш прийнятною технологією дотепер є спосіб запаювання оплавленням. При використанні шприцевої технології наповнення, коли застосовують ампули з широкою шийкою та розтрубом, спосіб запаювання оплавленням неприйнятний, тому застосовують спосіб відтягування частини капіляра ампули.

- Спосіб запаювання ампул оплавленням має ряд *недоліків*. У результаті оплавлення кінця капіляра запаювання ампул супроводжується напливом скла. При значному напливі через напруги, які виникають у склі, викликані різною швидкістю застигання скла, у місці запаювання можуть утворитися тріщини, що приводять до розгерметизації ампули. При тонкому капілярі запаювання супроводжується утворенням гачка на кінці капіляра, ідо вважається браком. При капілярі великого діаметра оплавлення не відбувається повною мірою, тому що залишається капілярний отвір у місці запаювання. У даному способі необхідним є, щоб ампули були однієї довжини. При відхиленнях довжини ампул понад  $\pm 1$  мм якість запаювання різко погіршується, і брак при запаюванні може бути значним. При запаюванні ампул, наповнених розчином, в капілярі утворюється пригорання - «чорні головки», тому капіляри ампул перед запаюванням промивають. Капіляри промивають за допомогою розпилювальної форсунки, направляючи розпилену воду для ін'єкцій в отвори капілярів ампул.

- За кордоном, завдяки застосуванню шприцевої технології миття і наповнення, запаювання виконують способом відтягування частини капіляра ампул. При цьому способі спочатку розігрівують капіляр ампули, яка безперервно обертається, а потім, охоплюючи спеціальними щипцями частину капіляра і відтягуючи, відпаюють і викидають відходи. У цей же час дещо відводять полум'я пальника вбік для перепалу скляної нитки, що утворюється в місці відпаювання, і для оплавлення запаяної частини. Процес запаювання ведеться, як правило, за жорстким часовим циклом. У цьому

випадку особливо важливого значення набуває маса скла, що вводиться в полум'я і на яку налаштовується палик запаявального вузла. Якщо в полум'я палика буде введена ампула з масою капіляра, більшою за масу, на яку налаштований палик, то за відведений на циклограмі проміжок часу скло не встигне досить розігрітися, і щипці при відтягуванні зісковзнуть із капіляра, тобто така ампула не буде запаяна. Якщо в зону палика буде введена ампула з меншою за необхідну масу капіляра, то ампула розігріється за проміжок часу, менший від заданого циклограмою. У результаті цього вона перегріється, відпаювана частина відхилиться від осі ампули, щипці не захоплять капіляр, і запаявання не буде виконане якісно. Для якісного запаявання ампули спеціально сортують при виготовленні за діаметром капіляра на групи, і настроювання операції запаявання виконують залежно від використовуваної у виробництві групи ампул. У добре організованому виробництві брак при використанні цього способу не перевищує 1 %.

- Запаявання з відтягуванням забезпечує привабливий зовнішній вигляд ампули, і високу якість завдяки однаковій товщині стінки запаяної частини і стінки капіляру ампули. За останній час розроблені інші способи запаявання, які забезпечують високу якість та продуктивність.

- Запропоновано нові схеми процесу запаявання, наприклад: проводити таку операцію з вимірюванням температури скла в зоні запаявання. При досягненні пластичності скла і заданої температури спрацьовують електромуфта і привід щипців відтягування, одночасно соленоїд відводить палик; пропонується спеціальна головка, в якій під впливом обертального моменту, переданого холодним капіляром на головку, відтягування капіляра не відбувається; по мірі нагрівання і при досягненні пластичності скла капіляр перестає передавати достатній обертальний момент та під дією гнучкого елемента всередині головки, що має постійний і протинаправлений обертовий момент, головка повертається і дає команду на відтягування капіляру. Розроблено конструкцію для запаявання способом відтягування, яка автоматично виконує відрив капіляру при досягненні необхідної пластичності скла в місці його розігріву. Ця конструкція складається з вільно насаджених на вісь щипців із роликками.

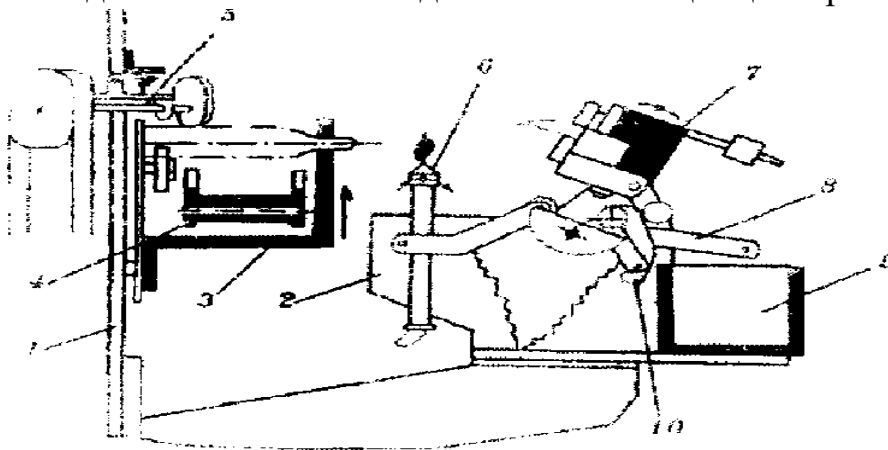


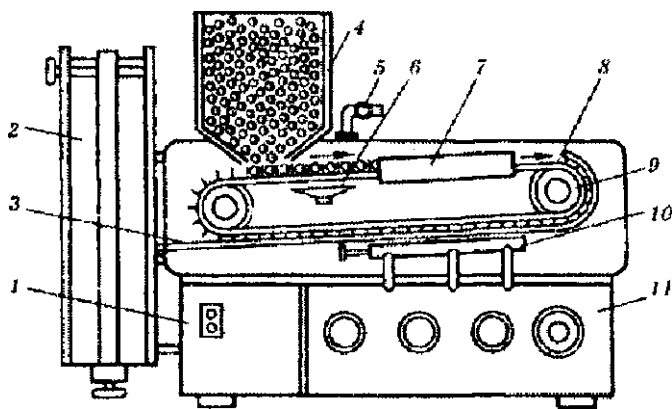
Рис14.1. Схема роботи запаявального вузла:

- 1- корпус; 2 - утримувач запаявального пристрою; 3 - рухомі лінійки для встановлювання ампул на робочу позицію, 4 - транспортні лінійки; 5 - привід обертання ампул; 6 - газовий палик; 7 - відкидні щипці; 8 - важіль для зводу щипців; 9 - ящик для збору відходів; 10 \*■ копир для відкривання щипців

Застосування роликів завдяки їх малій масі значно зменшує небезпеку скручування капіляра в місці запаювання в момент розм'якшення скла.

Система рухомих, поворотних копирів і важелів забезпечує автоматичне підведення щипців, захоплення відпаюваної частини капіляра, його відкидання після запаювання, підведення і відведення пальника. До щипців прикладений постійний момент у вигляді тягарця для відтягування. Протидіючий момент, що утримує щипці, досягається за рахунок розвороту осей роликів щодо осі обертового капіляра ампули. У міру розм'якшення скла протидіючий момент зменшується, і щипці, відтягуючи капіляр, відводять пальник. Така конструкція успішно застосовується для запаювання пробірок із кетгуттом і хірургічним шовком, повністю замінивши ручну працю на цій операції. На рис. 8.17 схематично показано будову такого запаювального вузла. Однак, застосування всіх описаних раніше способів запаювання ампул з малим діаметром і тонкими стінками капіляра не дає очікуваного ефекту, тому що останній, при механічній дії на нього засобу відтягування, або скручується, створюючи наплив скла в місці запаювання, або руйнується.

**Апарат для запаювання ампул типу АП-6М** (рис. 14.2). На автоматі системи Резепіна ампули запаюють способом оплавлення вільного кінця капіляра. З підживлювача, ампули надходять у комірки верхньої частини безперервного транспортеру, який проходить під ним. При необхідності в цей час капіляри збризкуються очищеною водою з розпилювальної



**Рис. 14.2.** Машина для запаювання ампул АП-6М:  
1 - корпус; 2 - укладальник ампул у касети, 3 - напрямлююча; 4 - бункер, 5 - зрошувач; 6 - ванна, 7 - щиток, 8 - транспортерна стрічка; 9 - шків; 10 - пальник; 11 - панель

знаходиться зліва від машини. По мірі заповнення ампулами касети поступово опускаються вниз, звільняючи місце для установки порожньої касети, і цим досягається безперервна робота машини. Машина запаює ампули об'ємом 1-20 мл. Продуктивність від 7,7 тис. до 19 тис. ампул за годину.

- форсунки. Потім ампули проходять через ділянку підігріву і висушування капіляру і переводяться на нижню частину, яка переміщає ампули над газовим пальником, який запаює.

- В комірках під час руху, від тертя по нерухомій опорі, ампули починають обертатися, а кінець капіляру, що знаходиться у полум'ї

пальника, заплавляється. Збір запаєних ампул проводиться в касету, яка

### Автоматизовані лінії процесу ампулювання

Одним із шляхів вирішення завдань поєднання кількох процесів в одному виробничому блоці є застосування сучасних **автоматичних ліній**

**ампулювання** ін'єкційних препаратів. Такі потоково-автоматичні лінії мають очевидні переваги над устаткуванням, призначеним для виконання тільки однієї якоїсь операції. Використання автоматичних ліній дозволяє практично повністю виключити ручну працю людини через застосування приладів, автоматів і машин, об'єднаних автоматичним засобом транспортування предметів й автоматизації всього виробничого процесу.

Як комплексні лінії для приготування розчинів, так і окремі компоненти і модульні технологічні системи для стерильного виробництва ін'єкційних і інфузійних препаратів, очних крапель і інших рідких продуктів, інтеграція в адаптовані концепції для різних рівнів чистоти включають:

- ручні і автоматичні системи завантаження ємності для приготування розчину;

ємності для приготування розчину різних розмірів і типів, від простих мобільних ємностей до стаціонарної ємності з мішалками; • подача активної речовини за допомогою вакууму з бочок;

- автоматизовані процеси CIP/SIP для всіх дотичних з продуктом компонентів і магістралей (трубопроводів);

- специфічні для кожного продукту режими укладання суміші і підтримки температури;

- транспортування розчину за допомогою надлишкового тиску/вакууму або за допомогою насосів;

системи фільтрації для стерильної фільтрації в процесі виробництва зі специфічними для продукту мембранами, декількома ступенями фільтрації і перевіркою фільтрів в ході процесу.

Розлив ін'єкційних і інфузійних лікарських препаратів в ємності великого (LVP) або маленького (SVP) об'єму або в найменші ємності (одиничні дози), наприклад, для очних, назальних і вушних крапель включають:

- установки для розливу в одноразові шприци, ампули, пляшки і бульбашки, як окремі компоненти або у складі лінії з ізоляторами або без них;

- установки для розливу в пляшки або пакети (технологія Blow-Fill-Seal) у модульному виконанні, з однією або декількома формами, стерильним повітряним душем і з стерилізуючою парою ASR-приміщення зони розливу;

- машини для наварювання ковпачків, що забезпечують стерильність;

- повністю автоматичні закупорювальні машини для встановлення корків, крапельниць, розпилювачів, піпеток, для загвинчування, установки кришок, відбродування;

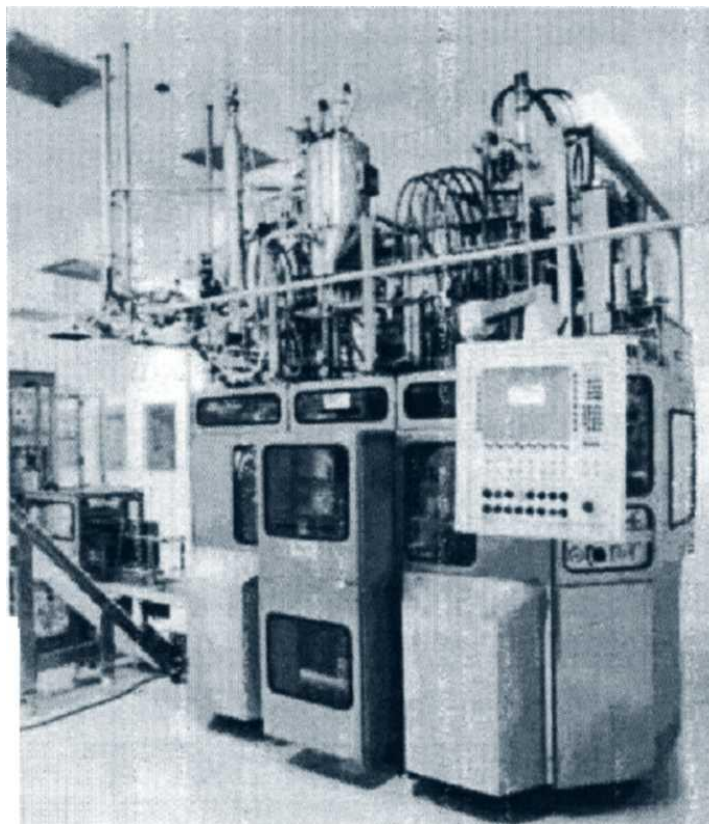
- системи завантаження;

- транспортні накопичувачі;

- ефективні електронні системи для введення, візуалізації, управління і архівації всіх даних, релевантних для процесу і установки, автономні або з інтеграцією в мережі більш за високим рівнем ієрархії.

**Переваги ліній!**

- технологія, що не вимагає перебування оператора в зоні розливу;
- найвищий рівень стерильності, оскільки речовина, яку розливають ніколи не взаємодіє з нестерильним оточенням;
- висока ефективність за рахунок коротких циклів запуску і підготовки;
- зниження витрат за рахунок мінімальної потреби в площі, високому ступені автоматизації і економічних пакувальних матеріалів;
- подовження терміну придатності продуктів за рахунок роботи в повністю асептичних умовах і пов'язаної з цим відмови від консервантів;
- оптимальна адаптація процесів до високопродуктивної концепції установки з надійними системними інтерфейсами;
- продуктивність до 30 тис. ємностей в годину;
- гнучкість в дизайні упаковки.



*Установка для розливу в пляшки інфузійних розчинів за технологією Blow-*

### **Обладнання для контролю якості запаювання**

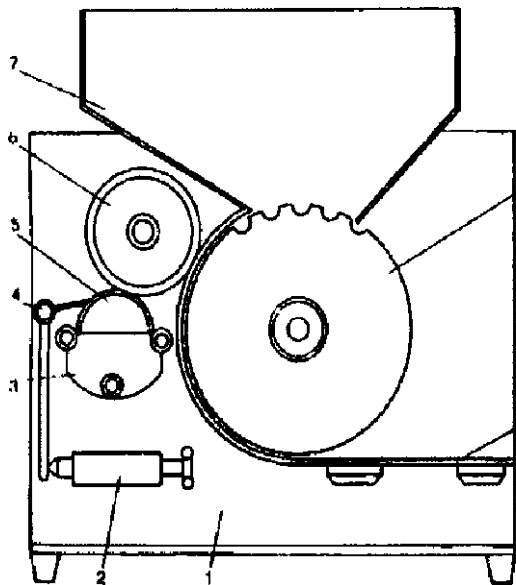
Для визначення герметичності посудин застосовують три методи.

Суть *першого методу* полягає в тому, що касети з ампулами поміщають у вакуум-камеру капілярами вниз. У камері створюють розрідження, при цьому з негерметичних ампул розчин виливається. Такі ампули і флакони відбраковуються.

Герметичність ампул можна перевірити за допомогою *другого методу* - забарвленого розчину метиленового синього (0,0005 %). Якщо ін'єкційний

розчин піддають тепловій стерилізації, то гарячі ампули поміщають у ванну із забарвленим розчином. При різкому охолодженні в ампулах створюється розрідження і забарвлена рідина потрапляє всередину негерметичних ампул, які відбраковуються. Якщо ж ін'єкційний розчин не піддають тепловій обробці, то в апараті з ампулами, зануреними в забарвлений розчин, створюють тиск  $100 \pm 20$  кПа, потім його знімають. Ампули і флакони із забарвленим розчином відбраковують.

### Обладнання для маркування і пакування



*Рис. 14.3. Машина для маркування ампул АП-20КІ: 1 - корпус; 2 - регулюючий пристрій; 3 - ванна; 4 - рапель; 5 - формовий циліндр; 6 - офсетний циліндр; 7 - бункер; 8 - барабан*

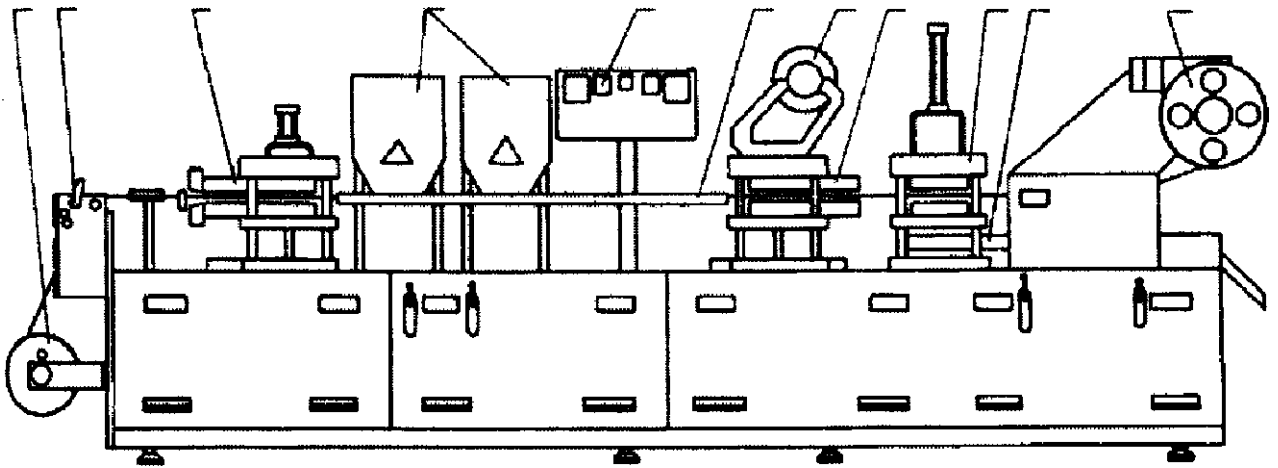
Для маркування ампул об'ємом 1, 2, 3, 5 мл та флаконів 5, 10, 20 мл використовують **автомат для нанесення друку на ампулах і флаконах безконтактним методом** (рис 14.3). В автоматі використаний електрокапельструменевий спосіб друку. Для заміни даних маркування інформація оновлюється шляхом введення символів з клавіатури. Для переналаштування на ампули необхідного об'єму автомат може забезпечуватися змінним інструментом згідно комплекту постачання. Зубчатий барабан, що обертається, переносить ампули (флакони) з бункера по направляючих на стрічку транспортера. В процесі руху ампули (флакони) орієнтуються вздовж руху транспортної стрічки. Фотодатчик фіксує наявність

ампули (флакони) перед друкарською голівкою маркератора і запускає друк тексту. Набір необхідного тексту здійснюється на клавіатурі маркератора. Промарковані ампули (флакони) лотком прямують в тару. Продуктивність - 5 500-6 000 ампул (флаконів)/год.

Для нанесення глибокого друку на ампулах 1, 2 і 5 мл використовують **установку для нанесення глибокого друку на ампулах**. Автомат складається із станини, на якій закріплені електропривід, редуктор, пристрій комутації. З бункера ампули поступають на барабан, що обертається. Зубчатий барабан переносить ампули до друкуючої поверхні офсет -кліше. При взаємному обкатуванні офсет -кліше і ампули, на останню переноситься текст. На офсет — кліше зображення тексту переноситься з металевого кліше. Лоток служить для транспортування промаркованих ампул в тару. Продуктивність - 15000 амп/год.

Автомат для пакування ампул об'ємом (рис. 14.4) працює таким чином. Полімерна плівка циклічно змотується з бобини / механізмом розмотування 2 до утворення петлі, протягується грейфером уздовж автомату на один крок за

цикл, при цьому плівка проходить послідовно всі технологічні позиції автомату. Поступаючи у вузол формування 3, плівка розігрівається нагрівальними плитами при стисненні пресу. Розігріта ділянка плівки потрапляє на позицію формування, де відбувається попереднє витягування комірок пуансонами. Потім під плівку подається стиснене повітря, яке притискає її до стінок холодної матриці і надає їй остаточну форму. Пуансони повертаються в початкове положення, штамп розкривається, нагрівальні плити розходяться.



**Рис. 14.4.** Автомат для пакування ампул об'ємом 5 мл 1 - бобіна; 2 - механізм розмотування плівки; 3 - вузол формування; 4 - вузол завантаження комірок ампулами; 5 - пульт керування; 6 - механізм контролю заповнення осередків; 7 - механізм розмотування фольги; 8 - вузол термосклеювання; 9 - вузол вирізання з механізмом передачі упаковок; 10 - кроковий транспортер; і і - механізм намотування

З боку матриці в штамп подається стиснене повітря, допомагаючи плівці з зформованими комірками відірватися від матриці. Плівка грейфером переміщається на крок. Нагріта між плитами частина плівки поступає в штамп, а зформована частина плівки з комірками поступає у вузол завантаження комірок ампулами 4. На позиції завантаження комірки заповнюються ампулами з бункерів. На наступній позиції механізм 6 контролює заповнення комірок ампулами. За відсутності в комірці ампули, або її зламі, механізм дає сигнал на пристрій, що запам'ятовує, а також на позиції крокового транспортера, і браковані упаковки скидаються.

Фольга або ламінуючий папір через систему роликів і важелів змотується з бобини механізму 7, накладається на плівку і у вузлі 8 відбувається термосклеювання при стисканні пресу. Одночасно у момент простоювання пресу в зімкненому стані здійснюється охолодження склеєної ділянки. На позиції вирубування у вузлі 9 у момент змикання пресу вирубані упаковки підхоплюються вакуум-присосками і передаються на транспортер 10. Кроковий транспортер 10 виносить готові упаковки з машини на вивідний лоток і браковані упаковки на позицію скидання браку. Вирубана плівка підмотується на барабан механізмом // у міру витягування її з машини.

## Альтернативні форми упаковки ін'єкційних лікарських засобів

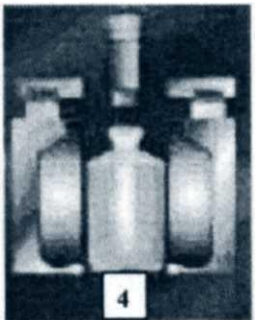
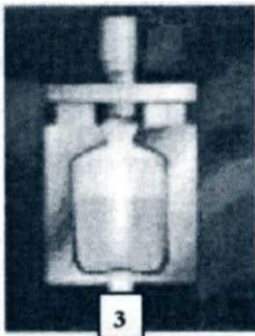
Як упаковку для ін'єкційних розчинів використовують також *шприц-тюбик*. Шприц-тюбики, що містять стерильний розчин лікарської речовини, дуже зручні для одноразового використання в польових умовах і при наданні невідкладної допомоги. Шприц-тюбик складається з ампули 3 з поліетилену, в яку запресована голка 2. У голку вставляють мандрен і герметично закривають ампулу ковпачком /. Виготовлення шприц-тюбиків починають з формування при нагріванні з гранул поліетилену ампул і , і ковпачків. Потім в ампулу шляхом обкатування запресовують заздалегідь простерилізовану в автоклаві голку. Шприц-тюбики збирають в касети і очищають від забруднень за допомогою ультразвуку, після чого їх обробляють розчином карболової кислоти. Всі подальші операції укомплектування проводять в асептичних умовах. У голку вставляють мандрен і зверху надягають ковпачок.

Шприц-тюбики заповнюють розчинами лікарських речовин в асептичних умовах за допомогою дозуючих напівавтоматів, які знаходяться в стерильному приміщенні - боксі. У цьому ж приміщенні проводять запаювання ампул шприц-тюбиків. Заповнені розчином лікарської речовини шприц-тюбики вставляють в тюбикотримач і запаюють при температурі 290-300 °С. Одночасно з запаюванням нижньої частини шприц-тюбика наносять тиснений напис з найменуванням лікарської речовини.

Заповнені шприц-тюбики тиндалізують; двічі через добу нагрівають до 60 °С протягом 30 хв. Окрім хімічного і бактеріологічного контролю, готові шприц-тюбики перевіряють на герметичність під пресом при тиску 6 кг і упаковують в коробки по 100 шт. При використанні шприц-тюбика для ін'єкцій знімають ковпачок, виймають мандрен і вводять ліки підшкірно або внутрішньом'язово. Ще однією альтернативою скляним ампулам ін'єкційних лікарських засобів є використання технології *Blow-Fill-Seal* - blow-fill-seal - видування-наповнення-запаювання - (компанії Rommelag AG), яка має ряд переваг над традиційними системами наповнення:

- ампули легко відкриваються швидким відкручуванням;
  - унікальна система з'єднання ампули і шприца робить можливим прямий відбір вмісту, відбір продукту без голки;
- безголке витягування усуває ризик порізів і травмування;
  - \* ампульний корпус швидко і повністю стискається, залишаючись порожнім;
  - \* ампула залишається приєднаною до шприца перед застосуванням, дозволяючи легко ідентифікувати продукт;
  - \* відсутність скла, бактерій і частинок пластику в розчині;
- відсутність бою при застосуванні;
- зручне зберігання і транспортування. Процес BFS дуже простий.

**Першим етапом** є видування. При температурі 170-220 °С з грануляту екструдується рукав (паризон), який потрапляє в прес-форму, де формується сама ємність за допомогою вдування стисненого повітря або створення вакууму або за допомогою комбінації цих двох способів. Ємність приймає форму гнізда прес-форми. Верхня частина, виготовленого таким чином контейнера, залишається відкритою і знаходиться в гарячому пластичному стані до моменту наповнення і запаювання контейнера. **Другим етапом** є наповнення сформованного контейнера. Наповнюючі форсунки вводяться у верхню частину контейнера, після чого здійснюється наповнення. Вони сконструйовані так, щоб полегшити автоматичне очищення і стерилізацію. Ці форсунки служать також для продування контейнерів і створюють умови для виходу повітря з них. Процес наповнення може здійснюватися під струменем стерилізованого, профільтрованого повітря, що гарантує стерильність даного процесу. Подача стисненого і стерильного повітря регулюються автоматично. Це дозволяє забезпечити постійну швидкість подачі повітря в різних ситуаціях.



**Третім етапом** є запаювання. Верхня частина контейнера, яка залишається відкритою і знаходиться в гарячому пластичному стані, стискається в прес-формі, його верхня частина заварюється і одночасно охолоджується. В результаті виходить герметично закритий контейнер. Далі відбувається видалення відходів, обрізання контейнера і вихід його з машини. Весь процес екструзії-формування-наповнення-запаювання і видалення відходів займає від 12 до 18 секунд, залежно від типу і розміру контейнеру.

Оскільки контейнер виготовляється, наповнюється і запаюється всередині однієї машини під струменем стерильного повітря, а всі технологічні середовища (розчин, повітря і т. д.) стерилізуються, тому можливість забруднення практично рівна нулю. Слід зазначити, що впродовж всього циклу контейнер знаходиться у контакті з повітрям приміщення менше 5 секунд; тому вибір цієї технології стає особливо актуальним тоді, коли першочерговим завданням є неприпустимість мікробного зараження або забруднення чужорідними включеннями.

Первинна упаковка або контейнер захищає вміст від забруднень мікроорганізмами, чужорідними включеннями, забезпечує стабільність продукту, запобігаючи зменшенню об'єму продукту під дією дифузії. Він також захищає вміст від світла і діє, як бар'єр для захисту вмісту від газів навколишнього середовища. Наповнення і запаювання можуть здійснюватися в модифікованій атмосфері за наявності азоту, двооксиду вуглецю або інших інертних газів. У простір над рівнем рідини в контейнері може вводиться інертний газ для захисту рідини від окислення.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТРАТУРИ

### *Базова література*

1. Мікульонок І.О. Механічні, гідромеханічні й масообмінні процеси та обладнання хімічної технології: Навч. Посіб. -2-ге вид., переробл. і допов. – К.:ІВЦ «Політехніка», 2002. -304с.:іл.
2. Основні процеси, машини та апарати хімічних виробництв: Підручник/ І.В.Коваленко, В.В.Малиновський. –К.: Інрес: Воля, 2006. -264с.: іл. –Бібліогр.: с.253-255.
3. Стасевич М.В. Технологічне обладнання фармацевтичної і біотехнологічної промисловості: підручник / Стасевич М.В., Милянч А.О., Стрельников М.С. та інш. – Львів: «Новий Світ-2000», 2018, – 410 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. Закладу / Є.В. Гладух, О.А. рубан, І.В. Сайко та інш; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. Та допов. – Харків: НФаУ, «Новий Світ-2000», 2018. – 486 с.
5. Спеціальні процеси та апарати хімічних виробництв уклад. : І.Л. Трофімов, В.М. Руденко, Ю.С. Босак. – К.: Вид-во Нац. авіац. ун-ту «НАУ-друк», 2021. – 72 с.
6. Процеси та апарати хімічних виробництв: лабораторний практикум уклад. : І.Л. Трофімов, О.Л. Матвєєва, Т.А. Гаєвська. – К.: Вид-во Нац. авіац. ун-ту «НАУ-друк», 2021. – 68 с.
7. Процеси і апарати хімічної промисловості. Механічні та гідромеханічні процеси і апарати : лабораторний практикум уклад. : О.Л. Матвєєва, І.Л. Трофімов, О.Д. Коваль – К.: Вид-во Нац. авіац. ун-ту «НАУ-друк», 2011. – 102 с.

### *Допоміжна література*

8. Підручник “Процеси та обладнання хімічної технології” / Я.М. Корнієнко, Ю.Ю. Лукач, І.О. Мікульонок, В.Л. Ракицький, Г.Л.Рябцев. К.: НТУУ «КПІ», 2011. – [Ч. 1. – 300 с.; Ч. 2.-416 с.].
9. Домарецький В.А. Технологія екстрактів, концентратів і напоїв із рослинної сировини: підручник для студентів вищих навчальних закладів / В.А.Домарецький, В.Л. Прибильський, М.Г. Михайлов. – Вінниця: "Нова книга",2005. – 408 с.
10. Загальні технології харчових виробництв: підручник / В.А. Домарецький, П.Л. Шиян, М.М. Калакура [та ін.].– К.: Університет «Україна», 2010. – 814 с.

### *Інформаційні ресурси в інтернеті*

11. <https://er.nau.edu.ua/handle/NAU/38010>
12. <https://er.nau.edu.ua/handle/NAU/42353>
13. <https://er.nau.edu.ua/handle/NAU/22827>
14. <https://er.nau.edu.ua/handle/NAU/30359>