



О. В. Тригубчак<sup>1</sup>, Т. А. Грошовий<sup>1</sup>, О. О. Юр'єва<sup>2</sup>

## Використання компактування при виробництві таблеток

<sup>1</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,  
<sup>2</sup>ПАТ «Фармак», м. Київ

**Ключові слова:** порошок, механічний тиск, таблетки.

У виробництві таблеток використовують метод прямого пресування, вологої та сухої грануляції. Сухе гранулювання може використовуватися, якщо матеріали мають достатні когезійні властивості з утворенням гранул. Наукові публікації останніх років переконливо доводять перспективність використання компактування у фармацевтичній промисловості.

**Мета роботи** – узагальнити доступні дані, що стосуються використання компактування у фармацевтичній промисловості.

**Матеріали та методи.** На основі доступних фахових літературних джерел щодо використання компактування під час виробництва таблеток вивчили й проаналізували наукову літературу. Використовували методи оглядового та системного аналізів.

**Результати.** Зібрали та систематизували матеріал щодо характеристики процесу компактування, його переваг та умов застосування, виділено параметри процесу, узагальнено теорії компактування, наведено характеристику обладнання для ущільнення, продемонстровано ключові характеристики матеріалу при використанні у фармацевтичній промисловості.

Компактування є технологією сухої гранулювання, при котрій порошок, що містить активні інгредієнти та допоміжні речовини, ущільнюють між двома протилежно обертальними валками шляхом механічного тиску. Порівнюючи з вихідним порошком, гранули після ущільнення характеризуються значно кращою плинністю, вищою щільністю внаслідок зменшення об'єму. Процес ущільнення на валках істотно впливає на розподіл часток за розмірами, сипучістю, однорідністю, пресованістю, ущільненням активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, а тому може вплинути на розчинення, час розпадання, стійкість до роздавлювання, стираність та інші параметри таблетки. Основними параметрами компактування є тиск ущільнення та спосіб його застосування, умови, швидкість проведення процесу.

**Висновки.** Застосування компактування забезпечує зменшення або збільшення розміру часток з утворенням гранул, що призводить до поліпшення характеристик плинності порошку, уникнення грануляційної індукованої деградації вологою, поліпшення стабільності продукту, запобігання сегрегації, зменшення насипного об'єму. Це свідчить про перспективність використання технології компактування при виробництві таблеток, які відповідають фармацевтичним вимогам.

### Использование компактирования при производстве таблеток

О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовый, О. О. Юрьева

В производстве таблеток используют метод прямого прессования, влажной и сухой грануляции. Сухое гранулирование может быть использовано, если материалы имеют достаточные когезионные свойства с образованием гранул. Научные публикации последних лет убедительно доказывают перспективность использования компактирования в фармацевтической промышленности.

**Цель работы** – обобщить доступные данные, касающиеся использования компактирования в фармацевтической промышленности.

**Материалы и методы.** На основе доступных литературных источников по использованию компактирования при производстве таблеток изучили и проанализировали научную литературу. Использовали методы обзорного и системного анализа.

**Результаты.** Собрали и систематизировали материал относительно характеристики процесса компактирования, его преимуществ и условий применения, выделили параметры процесса, обобщили теории компактирования; приведены характеристика оборудования для уплотнения, продемонстрированы ключевые характеристики материала при использовании в фармацевтической промышленности.

Компактирование является технологией сухой гранулирования, в которой порошок, содержащий активные ингредиенты и вспомогательные вещества, уплотняют между двумя противоположно вращающимися валками путём применения механического давления. По сравнению с исходным порошком гранулы после уплотнения характеризуются значительно лучшей текучестью и высокой плотностью за счёт уменьшения объёма. Процесс уплотнения на валках существенно влияет на распределение частиц по размерам, сипучесть, однородность, пресованность, уплотнение активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ, таким образом, может повлиять на растворение, время распада, устойчивость к раздавливанию, истираемость и другие параметры таблетки. Основными параметрами компактирования являются давление уплотнения и способ его применения, условия и скорость проведения процесса.

**Выводы.** Применение компактирования обеспечивает уменьшение или увеличение размера частиц с образованием гранул, ведёт к улучшению характеристик текучести порошка, избеганию грануляционной индуцированной деградации влагой, большей стабильности продукта, предотвращению сегрегации, уменьшению насыпного объёма. Это свидетельствует о перспективности использования технологии компактирования при производстве таблеток, которые соответствуют фармацевтическим требованиям.

**Ключевые слова:** порошок, механическое давление, таблетки.

*Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 118–127*

## The use of compaction in the manufacture of tablets

*O. V. Tryhubchak, T. A. Groshovyy, O. O. Yuryeva*

In the production of tablets direct compression method, wet and dry granulation are used. Dry granulation can be used if materials have sufficient cohesive properties to form granules. Scientific publications of recent years clearly demonstrate the prospects of roller compaction using in pharmaceutical industry.

**Aim.** The aim of work is to generalize available data regarding to the use of compaction in the pharmaceutical industry.

**Materials and methods.** We have studied and analyzed the available scientific sources in order to generalize the available literature on the use of compacting in the production of the tablets. During this study we used methods of observation and systematization analysis.

**Results.** Materials for compaction characteristics of the process, its benefits and conditions of application have been collected and systematized, parameters of process have been selected, theories of compaction have been generalized, the characteristics of compaction equipment have been added, and the key characteristics of the material used in the pharmaceutical industry have been demonstrated.

Compacting is dry granulation technology in which powder containing active ingredients and excipients are compacted between two opposing spinning rollers by applying mechanical pressure. Compared with the original powder, granules after compression are characterized by much better fluidity and higher density by reducing the volume. The roller consolidation process substantially affects the particle size distribution, flowability, homogeneity, pressing, compaction substances and excipients, therefore, can affect dissolution, time of disintegration, resistance to crushing, abrasion of tablets. The main parameters of compacting are seal and method of its application, conditions and speed of the process.

**Conclusions.** It has been established that the use of compacting decreases or increases particles size to form granules, which leads to improved performance of fluidity powder, granulation avoid moisture induced degradation, improve product stability, prevent segregation, reduction of bulk volume. This indicates the promising future for the compaction technology in the production of medicines that meet pharmaceutical requirements.

**Key words:** Powders, Mechanical Processes, Tablets.

*Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 2 (21): 118–127*

Нині майже 75% усіх фармацевтичних продуктів виготовляють у твердій лікарській формі [1]. Найчастіше це – таблетки, капсули. Таблетки можуть містити лікарські речовини з/без відповідних допоміжних речовин. У виробництві таблеток використовують три методи: прямого пресування, вологої та сухої грануляції [2]. Сухе гранулювання може бути використане, коли матеріали мають достатні когезійні властивості з утворенням гранул. Сухе гранулювання належить до процесу гранулювання без використання рідин. У фармацевтичній промисловості використовують два методи сухої грануляції: брикетування та ущільнення (компактування) [3].

Сьогодні технологія компактування користується підвищеним інтересом серед працівників промисловості та науковців. Для аналізу ущільненого порошку запропоновано різні математичні моделі, котрі дають можливість краще розуміти параметри процесу, що призводить до її більш ефективної розробки та контролю. Однак є кілька проблем розроблення технології з використанням роликів ущільнення: втрати на властивості таблеток/ можливість перероблення, високоочищені фракції, неоднорідність таблеток. У цій роботі йдеться про сучасні технологічні досягнення, що пов'язані з приладами для сухої гранулювання, їхніми принципами роботи, пере-

вагами та проблемами з використанням компактування у фармацевтичній галузі [4].

### Мета роботи

Узагальнити доступні фахові літературні джерела останніх років, що стосуються використання компактування у фармацевтичній промисловості.

### Характеристика процесу компактування

Компактування є технологією сухої гранулювання, в якій порошок, що містить активні інгредієнти та допоміжні речовини, ущільнюють між двома протилежно обертальними валками шляхом застосування механічного тиску. Сухі порошки активного фармацевтичного інгредієнта та допоміжних речовин змішують у потрібному змішувачі. Порошкові суміші пропускають через валки [5]. У компакторі частки матеріалу консолідується, ущільнюються шляхом пропускання матеріалу між двома валками під дією високого тиску. Ущільнений матеріал із роликів ущільнювача просіюють до однорідного розміру гранул [3].

Принцип оброблення на валках і гранулювання є відносно новим. Однак тільки використання сучасних технологій виробництва дає змогу точно та економічно виробляти високоякісні роликів ущільнення та гранульовані продукти, котрі відповідають фармацевтичним вимогам. Висока якість кінцевого продукту визначається

процесом ущільнення й досягається під час трьох послідовних стадій [6]:

1. *Підготовка*. За допомогою відповідного подання в систему сировина (порошок) направляється через секцію шнека.

2. *Ущільнення*. Порошок проходить між двома валками та стискається до однорідної твердої пластинки, об'ємна щільність якої вища, ніж насипна щільність сипучого матеріалу. Повітря, що витісняється під час ущільнення, має покидати процес належним чином.

3. *Гранулювання*. Пластинки, що одержали, гранулюють із використанням відповідної одно- або багатоступеневої системи грануляції. Отже, утворюються гранули необхідного розміру.

Гранули потім змішують і використовують для пресування таблеток або для наповнення капсул [7].

#### *Переваги та умови застосування компактування*

Основною метою компактування є поліпшення характеристик плинності порошку, уникнення грануляційної індукованої деградації вологою, поліпшення стабільності продукту, запобігання сегрегації, зменшення насипного об'єму, що призводить до мінімізації обсягу для зберігання, а отже підвищує ефективність транспортування та зменшує потенційну небезпеку для довкілля [7].

Компактування є методом вибору для обробки фізично або хімічно чутливих до вологи лікарських засобів, бо не потребує зв'язувальних рідин для грануляції [3].

За допомогою компактування можна впливати на фізичні властивості (розмір гранул, розподіл часток, форму поверхні, насипну щільність, твердість та активність поверхні гранул) таким чином, що порошок може піддаватися прямому пресуванню [6]. Компактування, як правило, використовують для подолання несприятливих фізичних властивостей порошоків: погана сипучість, низька об'ємна щільність, неоднорідність після змішування, поділ порошкових сумішей шляхом оптимізації параметрів процесу, вибір наповнювачів. Ущільнення на валках забезпечує зменшення або збільшення розміру часток з утворенням гранул. Процес ущільнення на валках істотно впливає на розподіл часток за розмірами, сипучість, однорідність, пресованість, ущільнення активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, а тому може вплинути на розчинення, отже, на час розпадання, стійкість до роздавлювання, стираність та інші параметри таблетки [5].

Порівнюючи з вихідним порошком, гранули після ущільнення характеризуються значно кращою плинністю та вищою щільністю внаслідок зменшення об'єму. Це забезпечує точність дозування, зменшення небезпеки для здоров'я шляхом зниження утворення пилу на робочому місці, збільшення тривалості використання таблетної машини внаслідок зменшення утворення пилу, позитивний вплив на дисперсію, розчинність, рівномірний розподіл [6].

Пресування на валках порівняно з методом вологої грануляції спрощує процес виробництва, дає можливість

розширювати масштаби випуску продукції, а також характеризується відносно низькими експлуатаційними витратами. Процес пресування на валках виключає використання рідкого розчинника або зв'язувального розчину. Цей процес також відрізняється низькою енергоємністю та підходить для обробки фармацевтичних продуктів, що чутливі до дії вологи, температури [5].

Основні переваги компактування:

- низьке споживання енергії;
- низький нагрів субстанцій;
- необхідні властивості сипучості й, виходячи з цього, дозувальні властивості;
- підвищення насипної густини;
- можливість вибору (відсіву) розміру гранул;
- відсутність пилу в разі опціональної замкнутої системи;
- відтворюваність масштабованого процесу [8].

Основні труднощі, що виникають при використанні порошкових технологій для одержання компактних виробів із тонкодисперсних часток, пов'язані з залишковою пористістю, яка може бути зменшена додаванням високого статичного чи динамічного тиску. Динамічні методи компактування тонкодисперсних матеріалів дають можливість подолати сили адгезійного зчеплення, особливо значущі для часток з їх високорозвиненою поверхнею, і при однаковому тиску досягти більшої щільності компактних зразків, ніж в умовах стаціонарного компактування [7].

Обмеження:

- незалежність від часу;
- прогнозування поведінки порошоків;
- не підходить для моделювання;
- не враховуються ефекти швидкості подачі матеріалу [8];
- знехтувані поперечні сили;
- не моделюється взаємодія з ущільненнями на краю стрічки;
- мінливість твердої фракції може бути введена шляхом зміни налаштування стиснення валків під час експериментів;
- великий обсяг, що обмежений пропускною здатністю;
- виготовлення на замовлення програмного забезпечення та інструментів аналізу.

Отже, моделювання роликowego ущільнення досягається шляхом зміни параметрів стиснення. Вплив змін обробки може бути вивчений із використанням менш ніж 100 г порошкової суміші [9].

#### *Параметри процесу*

Для визначення впливу робочих параметрів на процес ущільнення (створення пластинок) встановлюють показники для кожного фармацевтичного порошку. Основними параметрами компактування є тиск ущільнення та спосіб його застосування, умови й швидкість проведення процесу [7].

Досліджено вплив тиску на характеристики суміші

порошків і властивостей таблеток лікарського препарату з негайним вивільненням, що містить погано розчинний активний фармацевтичний інгредієнт. Результати показують: тиск валків значно впливає на розчинення таблеток, навіть тоді, коли міцність таблеток однакова. Ці результати засвідчують: тиск валка є критичним параметром процесу для погано розчинних активних фармацевтичних інгредієнтів, котрий потрібно оптимізувати на стадії розробки продукту, і що він може бути використаний як контроль якості у процесі виробництва [10].

Інструментальні роликові ущільнювачі здатні вимірювати нормальні й дотичні напруження по всій ширині валка, що було продемонстровано на лабораторному роликовому ущільнювачі. Щільність компактного матеріалу передусім визначається максимальною нормальною напругою. Локальна та середня щільність пластинки можуть бути змодельовані як лінійні функції сумарної сили валків [8].

Розроблено метод для моделювання процесу ущільнення ролика з використанням лабораторних досліджень. Моделювання оцінювали з використанням мікрористалічної целюлози як матеріалу моделі, стрічки твердої фракції та межі міцності на розрив як ключових властивостей стрічки. Коли щільність твердих фракцій реальних і змодельованих пластинок однакові, спостерігається подібна поведінка під час пресування й еквівалентні механічні властивості (стійкість на роздавлення). Отже, моделювання та реальні пластинки призведуть до еквівалентної грануляції. Хоча моделювання не може пояснити деякі аспекти валків (неоднорідна щільність стрічки та пропущеного через валки матеріалу), це дає можливість прогнозувати вплив критичних параметрів: швидкість подачі, тиск і радіус – на властивості стрічок, використовуючи частину необхідного матеріалу на валках обладнання. Крім того, тверда фракція та/або межа стійкості на роздавлення можуть використовуватися як розширення масштабів і факторів перенесення для процесу ущільнення на валках. Покращені матеріальні методи ефективності та передачі матеріалу даватимуть можливість розробляти таблетки лікарських форм на ранній стадії дослідження лікарського препарату [10].

Аби перевірити параметри процесу компактування лікарських засобів, допоміжних речовин та їхніх сумішей, параметри з лабораторних машин були переведені безпосередньо на великомасштабне технологічне обладнання, що дає змогу економити час і матеріали на початку процесу розроблення продукту. Різні матеріали лактози моногідрату використані як модельні сполуки. Результати показали: параметрична кореляція багатьох параметрів процесу може бути безпосередньо передана між лабораторним обладнанням і масштабами виробництва [11].

На прикладі таблеток пірацетаму продемонстровано вплив тиску компактування на фракційний склад грануляту, його насипну густину та густину після ущільнення, індекс Карра, а також на міцність таблеток, їхню струк-

туру й зовнішній вигляд [12].

Якісні гранули можна одержувати шляхом оптимізації параметрів процесу компактування: сили стиснення, швидкості обертання барабана та шнека, відстані між валками та подрібнення [5].

#### Теорії компактування

Для оптимізації параметрів процесу залежно від механічної поведінки порошку потрібне розуміння процесу ущільнення.

Прокатну теорію для гранульованих твердих речовин безперервно досліджували протягом понад 40 років без успішної моделі, що представляє це явище. Ущільнення порошків обговорюється з наступним вивченням трьох різних теоретичних підходів. Передусім модель Джонсона повністю вивчена з використанням Matlab. Також був включений метод в'язкої маси (Slab) і метод кінцевих елементів (Finite Element) [13].

Теорія Йохансон Роллінг – *Johanson's Rolling Theory* (1965) передбачає розподіл напружень частинок, фіксований розмір зазору у стаціонарному режимі, різну поведінку стиснення в різних відділах для ізотропних, згуртованих, пресованих матеріалів [8].

Основи теорії ущільнення засвідчують, що матеріал ущільнюють, а потім формують у гранули, котрі досягають більш високої об'ємної щільності. Матеріал ущільнюється на валках відповідно до такої теорії [1]:

припускаючи, що  $\alpha$  дорівнює коефіцієнту ущільнення:

$$\alpha = V_{in} / V_{out},$$

де  $V_{in}$  – обсяг матеріалу, що подається в машину,

$V_{out}$  – обсяг матеріалу, що виходить із машини.

Визначення дальшого обсягу:

$$\alpha = (fn * Geo_s * RPM_s) / (fn' * Geo_r * RPM_r),$$

де:  $fn$  і  $fn'$  – функція або константа матеріалу,

$Geo_{s\&r}$  – геометрія шнека та валків,

$RPM_{s\&r}$  – кількість обертів на хвилину шнека та ущільнення валків.

Це рівняння може бути додатково спрощене з урахуванням стабільного стану обробки, функції ( $fn$  і  $fn'$ ) і геометрія є постійними. Це призведе до:

$$\alpha = C * RPM_s / RPM_r$$

Цей результат показує, що ущільнення матеріалу є прямою функцією від швидкості подачі продукту щодо швидкості обертання валків. Отже, якщо продукт повинен бути більш щільним, тоді швидкість подачі матеріалу може збільшуватися або швидкість валків може зменшуватися. І навпаки, якщо продукт протягом ущільнення потребує меншої щільності, тоді швидкість подачі зменшується або швидкість обертання валків збільшується.

#### Характеристика обладнання для ущільнення

Обладнання для ущільнення складається з двох протилежно направлених валків, що закріплені в потрібному положенні. Сила між валками безпосередньо вимірюється за допомогою тензодатчика. Подача матеріалу здійснюється через гвинт у зону контакту між валками

(площа ущільнення). Цей гвинт подачі має постійний крок, але конічний зовнішній діаметр. Функція цієї конструкції – попереднє стиснення, де провітрюють матеріал і послідовно готують до пресування на валках. Унаслідок зміни швидкості подачі, кількість матеріалу, що подається в ущільнювачі, може змінюватися (Vin). Швидкість потоку порошку регулюється моторним інвертором. Валки встановлюють у корпусах підшипників, тому вони не можуть рухатися. Валки обертаються назустріч коробці передач, котра управляється інвертором моторним (Vout). Механізм зчеплення дає можливість швидко знімати валки для очищення [14,15].

Для того, щоб весь матеріал піддавався ущільненню, потрібно допомагати потоку спресованих порошків проходити через головку ущільнення. Тому бічні пластини використовують для герметизації зазору між обома валками. Крім того, валки обробляються ввігнутих механічним зазором, який майже повністю закритий, щоб запобігти витоків порошків. Відстань між сторонами валків і бічних пластин повинна бути дуже малою: менше ніж 0,8 мм. Ця мінімальна відстань має вирішальне значення, бо ущільнення не здійснюється в цьому діапазоні.

Найбільш важливим параметром для управління під час ущільнення є сила стиснення між валками. Зусилля стиснення безпосередньо вимірюють за допомогою електронного тензодатчика, який посилає сигнал на контролер, що сполучається з PLC. Бажане зусилля стиснення програмують у контролері. Під час обробки підтримується постійна швидкість валка. Якщо сигнал від тензодатчика вказує на низьку силу стиснення, то контролер посилає сигнал у частотно-регульований привід гвинтового двигуна. Згодом подача гвинтового двигуна збільшує швидкість, що призводить до збільшення ущільнення вихідного матеріалу. Протилежний сценарій можливий, коли зусилля стиснення триває протягом певного заздалегідь встановленого періоду. Цей тип управління є тільки основою типових систем, що створені сьогодні. Багато панелей управління мають прописи для різних партій та реєструють дані для вивчення результатів.

Наступною частиною сухої грануляції є просіювання ущільнених пластин. Гранулювання цих пластин здійснюється млинами з низьким типом енергії. Для цього краще підходять млини роторного чи барабанного типу або конічні млини. Ротор дуже впливає на тип, розмір і відсоток – від порошків до кінцевого гранульованого продукту. Для деяких важко оброблюваних матеріалів використовують петлі рециркуляції. У цій системі використовують заслін під гранулятором, щоб відокремити небажані частинки від кінцевого продукту. Ці порошки потім знову циркулюють назад у завантажувальну воронку та обробляються у пропорції з вихідним матеріалом. Процеси з цим типом контуру можуть дати надзвичайно щільний розподіл розмірів частинок готового продукту. Крім того, загальний час обробки набагато швидший. Ущільнювачі для фармацевтичної промисловості можуть

виробляти від 25 кг/год до 1000 кг/год готового продукту. Для певного матеріалу термін придатності також може бути продовжений. Це пов'язано з повною відсутністю вологи під час обробки. Автоматизована робота є ще однією перевагою цього обладнання. Побудовано й перевірено багато систем, де PLC може повністю розпочати, запустити та завершити роботу обладнання під час закінчення обробки без участі оператора та додаткових витрат [1].

#### *Ключові характеристики матеріалу*

Під час випробувань та експлуатації обладнання є кілька основних характеристик матеріалу. До них належать (але не обмежуючись ними): насипна щільність, розподіл часток за розмірами, кут укосу, форма частинок, хімічний склад і фармако-технологічні випробування таблеток. Ці характеристики вказують на величезну кількість інформації про характеристику матеріалу до й після ущільнення. Перед тестуванням оператор повинен забезпечити перевірку на сухість матеріалу. Роликові ущільнювачі не можуть обробляти гідросуміші або пастоподібний матеріал. Ця технологія не надто добре працює з продуктами, що чутливі до вологи та високої температури. Більшість фармацевтичних процесів не дають можливості підвищувати температуру понад 100°C. Дуже важливо, що випробувач досягає правильної сили ущільнення. Якщо ущільнювальна сила є недостатньою, то матеріал повертатиметься в початковий стан у гранулятор. Якщо тиск занадто великий, то продукт буде занадто спресований. Це спостерігається, коли матеріал виходить знебарвленим, дуже гарячим або сильно потрісканим, або пластифікованим. Зусилля стиснення дасть добре компактований продукт, який також легко подрібниться з мінімальними пошкодженнями [1].

Роликове ущільнення модельного лікарського засобу досліджували з метою встановлення параметрів технологічного процесу. Цей метод виявився ефективним під час отримання гранул із лікарськими засобами з рихлою структурою, що призводить до суттєвого поліпшення плинності. Як допоміжні речовини використовували Мікроцелак 100. Роликове ущільнення з виключенням гранулюючого розчину знижує можливість попадання вологи та деградації активного фармацевтичного інгредієнта та поліморфізму, одночасно суттєво поліпшує плинність порошкової маси [16].

Досліджено вплив властивостей фармацевтичних композицій на основі Emcompress (кальцій дигідрофосфат), Avicel PH 101 (МКЦ) і Granulac 200 (лактози моногідрат) на можливість їхнього ущільнення прокатом валків. Встановлено, що МКЦ під час компактування утворює сіткоподібну структуру завдяки в'язкоеластичності. У процесі ущільнення МКЦ поглинає велику частину енергії, отже, Emcompress і Granulac не ущільнюються належним чином. Отримані пластини руйнуються в роторному грануляторі під час подрібнення, і кластери Emcompress і Granulac випадають із сітки, утвореної МКЦ. Комбінації Emcompress і Granulac подібного

антагоністичного ефекту не дають, оскільки мають подібний механізм зв'язування та подібну поведінку при деформації [17].

Експериментальні результати засвідчили, що роликово ущільнені пластинки композицій лактози моногідрату й маніту мали подібну стійкість на роздавлювання. Однак гранули на основі лактози були тонші, ніж гранули на основі манітолу через крихкість лактози порівняно з манітом. Через погану здатність прежелатинізованого крохмалю стискатися збільшення вмісту крохмалю в композиції на рівні від 0 до 20% призводить до зменшення твердості фракції пластинок на 10%, межа міцності при розтягуванні пластинки – на 60%, а розмір гранул – на 30%. Гранули, що містять лактозу або більше крохмалю, показали менш згуртований потік, ніж гранули, які містять маніт і менше крохмалю. Збільшення вмісту тальку від 0 до 5% має незначний вплив на більшість фізичних властивостей пластинок і гранул, тоді як потік маніту на основі гранул поліпшує їх. Відзначено, що зберігання при 40°C/75% RH протягом 12 тижнів желатинових капсул із вмістом гранул лактози зменшило швидкість розчинення через утворення нальоту всередині оболонки капсул, водночас як капсули на основі гранул маніту негайно розчинялися без помітної пелюки [18].

Технологію роликового ущільнення застосували для компактування подрібнених коренів *Varphicanthus cusia* з використанням сполучної речовини Plasdone K-25 (полівінілпіролідон) і без його використання. Встановлено, що для компактування рослинного матеріалу сировина повинна бути подрібнена до часток певного розміру. Зменшення швидкості обертання ролика забезпечує отримання гранул більшого розміру. Додавання в суміш полівінілпіролідону впливає на плинність і щільність порошкової маси рослинного матеріалу, що своєю чергою впливає на розмір і крихкість гранул. Технологічний процес одночасного перемішування та подрібнення полівінілпіролідону та рослинної сировини посилює плинність суміші та ефективність зв'язувальної речовини. Отже, технологія роликового ущільнення є ефективною технологією гранулювання подрібненого рослинного матеріалу. Попереднє спільне подрібнення сировини й зв'язувальної речовини підвищує якість готового продукту, що отриманий роликовим ущільненням [19].

Дослідження показують: ущільнення на валках може з успіхом використовуватись як спосіб грануляції для приготування матричних таблеток на основі гідрокси-пропілметилцелюлози (ГПМЦ), котрі містять матеріали, що деформують фрагментацією (парацетамол), і мають в основному пластичну деформацію (ібупрофен). Порівнюючи технологічні параметри компактування, вологої грануляції та прямого пресування, виявлено, що високий тиск ущільнення призводить до збільшення гранул парацетамолу та звужує розподіл між розмірами частинок гранул, особливо для складів, що містять менший розмір ГПМЦ. Але для ібупрофену не спостерігали явного впливу тиску ущільнення. Високий тиск валків також

призводить до збільшення щільності пластинки під час роликового ущільнення. Втрата сумісності спостерігали для гранул у порівнянні з порошковими сумішами, що пов'язано з відмінностями у гранульованій пористості та морфології. Використання великого розміру ГПМЦ у деяких випадках призводить до зниження стійкості таблеток на роздавлювання, але покращує потік порошку в роликовому ущільнювачі. Коли рівень ГПМЦ перебуває поблизу порога перколяції, можуть відбутися серйозні зміни у швидкості вивільнення лікарського засобу у зв'язку зі зміною інших факторів (характеристик сировини та обробки) [20].

Роликове ущільнення застосовується для приготування таблеток із пролонгованим вивільненням на основі гідрокси-пропілцелюлози (ГПЦ). Таблетки, що виготовлені з використанням компактування, мали вищу однорідність дозування, швидше вивільнення лікарського засобу, ніж таблетки, що одержані методом прямого пресування. ГПЦ дуже впливають на властивості таблеток: в'язкість, тиск валків і швидкість подрібнення. Роликове ущільнення є адекватним методом для приготування матричних таблеток на основі ГПЦ через простоту процесу, меншу складність обробки від клейкості ГПЦ, а також більш однорідний розподіл розміру часток. Однак важливим для цього методу є вибір оптимального співвідношення пластичних наповнювачів і розміру часток вихідних матеріалів [21].

В області контрольованого вивільнення P. J. Sheskey зі співробітниками продемонстрували корисність валків для виробництва матричних таблеток із контрольованим вивільненням гіпромелози (ГПМЦ) [22].

Для розширення масштабів технології роликового ущільнення здійснили порівняння фізичних властивостей та вивільнення лікарського засобу з таблеток із контрольованим вивільненням матричної моделі, що отримані роликовим ущільненням у лабораторній та дослідно-промисловій установках, зі зразками, які одержані шляхом прямого пресування. Модельний лікарський засіб містив гідрокси-пропілметилцелюлозу з теофіліном. Дослідження показали відповідність результатів таблеток, що аналізували, до комерційно доступного продукту теофіліну 200 мг із вивільненням лікарського засобу за 12 годин [21].

Досліджено можливість використання валків для сухої грануляції матричних таблеток парацетамолу з поліетиленоксидом. Хоча роликове ущільнення призводить до втрати міцності таблеток і збільшення ламкості, для системи на основі POLYOX WSR Coag NF додавання подрібненого Prosolv SMCC 90 поліпшує твердість і крихкість таблеток. Розчинність ліків не впливає на умови обробки [20].

Для отримання таблеток методом прямого пресування запропонований комбінований наповнювач із поліетиленоксиду (Polyox® WSR 301) і ГПМЦ (Methocel® K4M) у співвідношенні 7:3, який одержували методом роликового ущільнення [23].

Вивчено вплив зміни концентрації поліетиленоксиду

й ГПМЦ на вивільнення метформіну гідрохлориду з матричних таблеток, що отримані з використанням компактування. У дослідженні *in vitro* 30% концентрація суміші полімерів показала профіль вивільнення згідно з USP-специфікацією. Відзначено, що поліетиленоксид забезпечує початкове вивільнення, тоді як ГПМЦ продовжує вивільнення препарату більш тривалий період. Вивільнення *in vitro* краще описується рівнянням Хігучі, що вказує передусім на дифузійний механізм кінетики з матричної таблетки. ІЧ-дослідження та компактування підтвердили, що не було значущих взаємодій між лікарським засобом і полімером. Встановлено, що оптимізовані склади були стабільними протягом трьох місяців відповідно до основних принципів ІСН [24].

Роликові ущільнення в комбінації з гідрофільними полімерами використані для розробки гідрофільних матричних таблеток верапамілу гідрохлориду з пролонгованим вивільненням. Процес гранулювання на валках успішно збільшив потік порошку та щільність гідрофільних полімерних сумішей, що складаються з ГПМЦ, PVAP і Карбомер. Ефекти роликового компактування досліджені на властивості змішаних полімерів, таблеток і вивільнення лікарського засобу. Роликове ущільнення поліпшує властивості порошку, не зачіпаючи фармако-технологічні властивості таблеток. Вивільнення лікарського засобу з матричних таблеток у воді були подібними з використанням негранульованих складів прямого пресування полімерних сумішей [25].

За допомогою процесу пресування на валках можуть вироблятися таблетки з уповільненим вивільненням на полімерній основі Carborol®. Склади мають гарну технологічність під час роликового ущільнення й виготовлення таблеток. Відносно низька концентрація полімеру (майже 5% у таблетках теофіліну і 2,5% у таблетках кетопрофену) є необхідною для роликового ущільнення таблетки для досягнення пролонгованого вивільнення лікарського засобу. Вивільнення лікарського засобу (тест USP Drug Release 8) із таблеток теофіліну, що отримані за допомогою роликового ущільнення, відповідало технічним умовам USP [5].

Підвищення рівня полімеру Carborol® 971PNF від 2,5 до 20% у таблетках кетопрофену, що отримані за допомогою роликового ущільнення, призводить до сповільнення та лінійного вивільнення лікарського засобу. Аналогічним чином звільнення таблеток від 10% Carborol® 971PNF, котрий одержаний шляхом вологого гранулювання або на валках, пришвидшував вивільнення теофіліну. Отже, полімери Carborol® сумісні з більшістю наповнювачів таблеток і можуть з успіхом використовуватись як регульовані антиадгезивні речовини з різними активними фармацевтичними інгредієнтами під час обробки методами прямого пресування, компактування або вологої грануляції [26].

При створенні лікарської форми індапаміду пролонгованої дії з заданими параметрами вивільнення лікарської речовини з Vatocele, Metholose, Карбопол 971 Р, композиційним полімерним носієм (ВПП) піддавалися компактуванню. Отримані пластини розмелювали до

грануляту однакового гранулометричного складу. Варто відзначити, що в усіх складах після компактування підвищувались сипучість і насипна маса [27].

Здійснено вивчення впливу складу таблетної маси на фізичні властивості таблеток, що одержані роликовим ущільненням, і вивільнення лікарської речовини. На прикладі диклофенаку натрію варіювали відносні кількості МКЦ (Avicele), ГПМЦ і гліцерілбегенату (Compritole). Знайдені значення T70 для 13 композицій, що варіювали в діапазоні 260–550 хв. Найдовший час вивільнення спостерігали для композицій, що мають більш високі концентрації ГПМЦ або Compritole. При включенні високих концентрацій Avicele спостерігали зниження здатності композиції пролонгувати вивільнення лікарської речовини. Водночас, на відміну від підвищення концентрації Compritole, підвищення концентрації Avicele забезпечує підвищення стійкості на роздавлювання [28].

Пресування на валках використовують для одержання гранул із підвищеною плинністю, збільшенням об'ємної щільності та підготовки до прямого пресування. Таблетки S (-) метопрололу сукцинату, котрі отримані методом прямого пресування з використанням підходу компактування, характеризуються негайним вивільненням *in vitro*. Прискорені результати дослідження стійкості протягом двох місяців показали, що лікарський препарат був стабільний [29].

Отже, до процесу роликового ущільнення є підвищений інтерес у фармацевтичній промисловості. Описано загальні допоміжні речовини та обладнання, що використовуються для сухого гранулювання. Обговорено параметри процесу роликового ущільнення та їхній вплив на критичні характеристики якості кінцевого продукту, а також методи оцінювання продукту на валках, пластинок і гранул. Запропоновано системний підхід до процесу розроблення при використанні компактування для вибору допоміжної речовини, критичної ідентифікації параметрів процесу й необхідних випробувань [30].

#### Висновки

1. Аналізуючи доступні наукові літературні джерела вітчизняних та іноземних авторів, систематизували матеріал щодо характеристики процесу компактування, його переваг та умов застосування. Виділили параметри процесу, узагальнено теорії компактування, наведено характеристики обладнання для ущільнення, продемонстровано ключові характеристики матеріалу під час використання у фармацевтичній промисловості.

2. Встановили, що застосування компактування забезпечує зменшення або збільшення розміру часток з утворенням гранул, що дає змогу поліпшити характеристики плинності порошку, стабільність продукту, уникнути грануляційної індукованої деградації вологою, запобігти сегрегації, зменшенню насипного об'єму.

3. Комплексний об'єктивний підхід до аналізу наукової літератури підтверджує перспективність використання технології компактування при виробництві таблеток, що відповідають фармацевтичним вимогам.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Список літератури

- Albin Friedrich. *Dry Agglomeration Technology. Using BEPEX Roller Compaction Technology* / Albin Friedrich. – New Jersey : Hosokawa Micron Powder Systems, 2016. – 6 p.
- Gowtham Kumar Dokala. Direct Compression – An Overview / Gowtham Kumar Dokala, Ch. Pallavi // *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. – 2013. – Vol. 4(1). – P. 155–158.
- Overview on roll compactio/Dry graulatio process / Ayasha Rana, Sukhbir Lal Khokra, Abhishek Chandel et al. // *Pharmacologyonline*. – 2011. – Vol. 3. – P. 286–298.
- Roll Compaction/Dry Granulation (Rcdg): Technologies and Their Applications In Drug Delivery and Development / Gurpreet Kau, Manoj Gera, Pallavi Bassi et al. // *International Journal of Drug Delivery*. – 2011. – Vol. 3. – P. 397–414.
- Roller Compaction Design and Critical Parameters in Drug Formulation and Development: Review / Pimple Srikant, Joshi Akash, Digge Mahesh et al. // *International Journal of PharmTech Research*. – 2015. – Vol. 7. – №1. – P. 90–98.
- Roller compactors for the pharmaceutical industry. BT 120 Pharma, WP 120 Pharma, WP 150 Pharma, WP 200 Pharma / [Alexanderwerk]. – Remscheid: Alexanderwerk GmbH, 2015. – 6 p.
- A Review: Roller Compaction for Tablet Dosage Form Development / Dhumal Sonam, P.A. Kulkarni, V.S. Kashikar et al. // *Research and Reviews: Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 2. – Issue 4. – P. 68–73.
- Shuo-Huan Hsu. Modeling and Control of Roller Compaction for Pharmaceutical Manufacturing. Part I: Process Dynamics and Control Framework / Hsu Shuo-Huan, Reklaitis Gintaras V., Venkatasubramanian Venkat // *Journal of Pharmaceutical Innovation*. – 2010. – Vol. 5. – Issue 1. – P. 14–23.
- Zinchuk A. V. Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator / A.V. Zinchuk, B.C. Hancock, M. Mullarney // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2004. – Vol. 269. – Issue 2. – P. 403–415.
- Effect of roller compaction pressure on the blend and tablet properties of a formulation containing a poorly soluble drug / E.E. Robles, P.M. Ved, N. Vora et al. – Xcelience, 2014. – 8 p.
- Gereg G.W. Roller Compaction Feasibility for New Drug Candidates. Laboratory to Production Scale / G.W. Gereg, M.L. Cappola // *Pharmaceutical Technology. TABLETING & GRANULATION*. – 2002. – P. 14–23.
- Могилюк В. Роликовые компактеры в разработке и производстве твердых лекарственных форм / В. Могилюк // *Фармацевтическая отрасль*. – 2015. – №3(50). – С. 88–94.
- Balicki M. Numerical methods for predicting roll press powder compaction parameters / M. Balicki. – Ecole Des Mines D'Albi-Carmaux, 2003. – 80 p.
- Борисенко А. Компактирование порошков – альтернатива гранулированию в псевдооживленном слое / А. Борисенко // *Промышленное обозрение*. – 2008. – №5(10). – С. 58.
- Saikh Mahammed Athar Alli. "Gerteis®" An Advanced Technology of Roller Compaction System in Roll Compaction/Dry-Granulation, From Gerteis® / Saikh Mahammed Athar Alli // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2014. – Vol. 5(3). – P. 1987–1994.
- Kaur Gurpreet. Optimization of Roll Compaction / Dry Granulation (Rcdg) Process for Poorly Flowable Antiviral Formulation / Gurpreet Kaur, D.B. Sridhar, Manoj Gera // *Am. J. PharmTech Res*. – 2012. – Vol. 2. – Issue 4. – P. 543–557.
- Grulke Ralf. Mixture experiments on roll compaction / Grulke Ralf, Kleinebudde Peter, Shlieout George // *Pharm. Ind*. – 2004. – Vol. 7. – Issue 66. – P. 911–915.
- Roller Compaction, Granulation and Capsule Product Dissolution of Drug Formulations Containing a Lactose or Mannitol Filler, Starch, and Talc / Ch.K. Chang, F.A. Alvarez–Nunez, J.V. Rinella Jr. et al. // *AAPS PharmSciTech*. – 2008. – Vol. 9. – Issue 2. – P. 597–604.
- Roller compaction of crude plant material: influence of process variables, polyvinylpyrrolidone, and co-milling / P.W.S. Heng, L.W. Chan, C.V. Liew et al. // *Pharm. Dev. and Technol*. – 2004. – Vol. 2. – Issue 9. – P. 135–144.
- Roller Compaction of Hydrophilic Extended Release Tablets – Combined Effects of Processing Variables and Drug/Matrix Former Particle Size / J. Heiman, F. Tajarobi, B. Gururajan, et al. // *AAPS PharmSciTech*. – 2015. – Vol. 16. – Issue 2. – P. 267–277.
- Imjak Jeon. Evaluation of roll compaction as a preparation method for hydroxypropyl cellulose-based matrix tablets / I. Jeon, T. Gilli, G. Betz // *J. Pharm. Bioallied Sci*. – 2011. – Vol. 3. – Issue 2. – P. 213–220.
- Roll compaction granulation of a controlled release matrix tablet formulation containing HPMC: Effect of process scale-up on robustness of tablets, tablet stability and predicted in vivo performance / P. Sheskey, K. Pacholke, G. Sackett et al. // *Pharm. Technol*. – 2000. – Part II. – Vol. 24. – P. 30–52.
- A Novel Directly Compressible Co-Processed Excipient for Sustained Release Formulation / A. Gangurde, R.K. Patole, A.K. Sav, et al. // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2013. – Vol. 3. – Issue 9. – P. 89–97.
- Avinash Bhaskar Gangurde. Formulation development and evaluation of metformin hydrochloride sustained release matrix tablet by using directly compressible co-processed excipient / Avinash Bhaskar Gangurde, Purnima Dhanraj Amin // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 2. – Issue 6. – P. 5296–5308.
- Lawrence Martin. Use of Roller Compaction in the Preparation of Verapamil Hydrochloride Extended Release Matrix Tablets Containing Hydrophilic Polymers / Lawrence Martin, Sandip B. Tiwari, Ali Rajabi-Siahboomi. – CRS, 2008. – 5 p.
- Lubrizol Advanced Materials Inc. Formulating Controlled Release Tablets and Capsules with Carbopol® Polymers / Lubrizol Advanced Materials Inc. – *Pharmaceutical Bulletin*, 2011. – Vol. 31. – 22 p.
- Машутин А.Б. Разработка состава, технологии и биофармацевтического изучения твердых лекарственных форм индапамида: автореферат диссертации на стипендию ученой степени к.фарм.н. : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / А.Б. Машутин. – М., 2008. – 18 с.
- Effect of formulation composition on the properties of controlled release tablet prepared by roller compaction / M. Hariharan, Ch. Wowchuk, P. Nkansah, V.K. Gupta // *Drug Dev. and Ind. Pharm*. – 2004. – Vol. 6. – Issue 30. – P. 565–572.
- Formulation and evaluation of immediate release tablets of s (-) metoprolol succinate using roller compaction approach / Srikant Pimple, Pravin Maurya, Akash Joshi et al. // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Vol. 4. – Issue 07. – P. 1551–1561.
- Yue Teng. Systematical approach of formulation and process development using roller compaction / Yue Teng, Zhihui Qiu, Hong Wen // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2009. – Vol. 73. – Issue 2. – P. 219–229.

## References

- Albin, Friedrich (2016). *Dry Agglomeration Technology. Using BEPEX Roller Compaction Technology*. New Jersey: Hosokawa Micron Powder Systems.
- Gowtham Kumar Dokala, & Ch. Pallavi. (2013). Direct



- Compression – An Overview. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 4(1), 155–158.
3. Ayasha Rana, Sukhbir Lal Khokra, Abhishek Chandel, Gauri Prasad Nanda, & Ram Kumar Sahu. (2011). Overview on roll compactio/Dry graulatio process. *Pharmacologyonline*, 3, 286–298.
  4. Gurpreet Kau, Manoj Gera, Pallavi Bassi, & Ashok K Tiwary. (2011). Roll Compaction/Dry Granulation (Rcdg): Technologies and Their Applications In Drug Delivery and Development. *International Journal of Drug Delivery*, 3, 397–414.
  5. Pimple Srikant, Joshi Akash, Digge Mahesh, & Swami Astik. (2015). Roller Compaction Design and Critical Parameters in Drug Formulation and Development: Review. *International Journal of PharmTech Research*, 7(1), 90–98.
  6. (2015). *Roller compactors for the pharmaceutical industry. BT 120 Pharma, WP 120 Pharma, WP 150 Pharma, WP 200 Pharma*, Remscheid: Alexanderwerk GmbH.
  7. Dhupal, Sonam, Kulkarni, P. A., Kashikar, V. S., Baweja, Jitendra, Thottasserri, Manoj. (2013). A Review: Roller Compaction for Tablet Dosage Form Development. *Research and Reviews: Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(4), 68–73.
  8. Shuo-Huan, Hsu, Gintaras, V. Reklaitis, Venkat, Venkatasubramanian. (2010). Modeling and Control of Roller Compaction for Pharmaceutical Manufacturing. Part I: Process Dynamics and Control Framework. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 5(1), 14–23. doi: 10.1007/s12247-010-9076-0.
  9. Zinchuk, A. V., Hancock, B. C., & Mullarney, M. (2004). Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator. *International Journal of Pharmaceutics*, 269(2), 403–415.
  10. Robles, E. E., Ved, P. M., Vora, N., Kim, T-Y., Cartwright, D., Williamson, J. A., Kanikkannan, N., & Skultety, P. (2014). *Effect of roller compaction pressure on the blend and tablet properties of a formulation containing a poorly soluble drug*. Xcelience.
  11. Gereg, G. W., & Cappola, M. L. (2002). Roller Compaction Feasibility for New Drug Candidates. Laboratory to Production Scale. *Pharmaceutical Technology. TABLETING & GRANULATION*, 14–23.
  12. Mogilyuk, V. (2015). Rolikovy kompaktery v razrobokte i proizvodstve tverdykh lekarstvennykh form [Roller compactors in the design and manufacture of solid dosage forms]. *Farmaceuticheskaya otrasl'*, 3(50), 88–94. [in Ukrainian].
  13. Marcini, Balicki. (2003). *Numerical methods for predicting roll press powder compaction parameters*. France: Ecole Des Mines D'Albi-Carmaux. [in France].
  14. Borisenko, A. (2008). Kompaktirovanie poroshkov – al'ternativa granulirovaniyu v psevdoozhizhenom sloe [Compacting powders – an alternative to granulation in a fluidized bed]. *Promyshlennoe obozrenie*, 5(10), 58. [in Ukrainian].
  15. Saikh Mahammed Athar Alli. (2014). “Gerteis®” An Advanced Technology of Roller Compaction System in Roll Compaction/Dry-Granulation, From Gerteis®. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5(3), 1987–1994.
  16. Gurpreet, Kaur, Sridhar, D. B., & Manoj Gera. (2012). Optimization of Roll Compaction / Dry Granulation (Rcdg) Process for Poorly Flowable Antiviral Formulation. *Am. J. PharmTech Res.*, 2(4), 543–557.
  17. Grulke, Ralf, Kleinebudde, Peter, & Shlieout, George. (2004). Mixture experiments on roll compaction. *Pharm. Ind.*, 7(66), 911–915.
  18. Chang, Ch. K., Alvarez-Nunez, F. A., Rinella Jr., J. V., Magnusson, L.-E., & Sueda, K. (2008). Roller Compaction, Granulation and Capsule Product Dissolution of Drug Formulations Containing a Lactose or Mannitol Filler, Starch, and Talc. *AAPS PharmSciTech*, 9(2), 597–604. doi: 10.1208/s12249-008-9088-y.
  19. Heng, P. W. S., Chan, L. W., Liew, C. V., Chee, S. N., Soh, J. L. P., & Ooi, S. M. (2004). Roller compaction of crude plant material: influence of process variables, polyvinylpyrrolidone, and co-milling. *Pharm. Dev. and Technol.*, 2(9), 135–144.
  20. Heiman, J., Tajarobi, F., Gururajan, B., Juppo, A., & Abrahmsén-Alami, S. (2015). Roller Compaction of Hydrophilic Extended Release Tablets – Combined Effects of Processing Variables and Drug/Matrix Former Particle Size. *AAPS PharmSciTech*, 16(2), 267–277. doi: 10.1208/s12249-014-0219-3.
  21. Jeon, I., Gilli, T. & Betz, G. (2011). Evaluation of roll compaction as a preparation method for hydroxypropyl cellulose-based matrix tablets. *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 3(2), 213–220. doi: 10.4103/0975-7406.80771.
  22. Sheskey, P., Pacholke, K., Sackett, G., Maher, L., & Polli, J. (2000). Roll compaction granulation of a controlled release matrix tablet formulation containing HPMC: Effect of process scale-up on robustness of tablets, tablet stability and predicted in vivo performance. *Pharm. Technol.*, 2(24), 30–52.
  23. Gangurde, A., Patole R. K., Sav, A. K., & Amin, P. D. (2013). A Novel Directly Compressible Co-Processed Excipient for Sustained Release Formulation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(9), 89–97. doi: 10.7324/JAPS.2013.3917.
  24. Avinash Bhaskar Gangurde, & Purnima Dhanraj Amin (2013). Formulation development and evaluation of metformin hydrochloridesustained release matrix tablet by using directly compressible co-processed excipient. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(6), 5296–5308.
  25. Lawrence Martin, Sandip B. Tiwari, & Ali Rajabi-Siahboomi. (2008). *Use of Roller Compaction in the Preparation of Verapamil Hydrochloride Extended Release Matrix Tablets Containing Hydrophilic Polymers*. CRS.
  26. Lubrizol Advanced Materials Inc. (2011). Formulating Controlled Release Tablets and Capsules with Carbopol® Polymers. *Pharmaceutical Bulletin*, 31.
  27. Mashutin, A. B. (2008). *Razrobotka sostava, tekhnologii i biofarmaceuticheskoe izuchenie tverdykh lekarstvennykh form indapamida* (Avtoref. dis...kand. farm. nauk). [Development of composition, technology and biopharmaceutical study of solid dosage forms of indapamide] (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
  28. Hariharan, M., Wowchuk, Ch., Nkansah, P., & Gupta, V. K. (2004). Effect of formulation composition on the properties of controlled release tablets prepared by roller compaction. *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, 6(30), 565–572.
  29. Srikant, Pimple, Pravin, Maurya, Akash, Joshi, Mohan, Salunke, & Ruby, Singh. (2015). Formulation and evaluation of immediate release tablets of s (-) metoprolol succinate using roller compaction approach. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(07), 1551–1561.
  30. Yue Teng, Zhihui Qiu, & Hong Wen. (2009). Systematical approach of formulation and process development using roller compaction. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73(2), 219–229. doi: 10.1016/j.ejpb.2009.04.008.

**Відомості про авторів:**

Тригубчак О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», E-mail: trigubchak@mail.ru.

Грошовий Т. А., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Юр'єва О. О., начальник технологічної лабораторії Центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак».

**Сведения об авторах:**

Тригубчак О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», E-mail: trigubchak@mail.ru.

Грошовый Т. А., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

Юрьева О. О., начальник технологической лаборатории Центральной лаборатории фармацевтической разработки П-АО «Фармак».

**Information about the authors:**

Tryhubchak O. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy with Drug Technology, Ternopil State Medical University named after I. Horbachevsky E-mail: trigubchak@mail.ru.

Groshovyj T. A., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy with Drug Technology, Ternopil State Medical University named after I. Horbachevsky.

Yuryeva O. O., Head of Technological Laboratory of Central R&D Laboratory JSC «Farmak».

---

Надійшла в редакцію 06.05.2016 р.