

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОЦЕССА ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ В ПРОМЫШЛЕННОЙ ФАРМАЦИИ

Г.Э. Бркич

к.фарм.н., руководитель Центра фармацевтических технологий, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)
E-mail: brkich@yandex.ru

Н.В. Пятигорская

д.фарм.н., профессор, заместитель директора, Институт трансляционной медицины и биотехнологии; зав. кафедрой промышленной фармации, Институт профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Необходимое качество лекарственного препарата обеспечивается стратегией контроля за критическими характеристиками исходных материалов и критическими параметрами технологического процесса. В промышленной фармации решающим фактором для выбора состава и технологии получения разрабатываемого лекарственного препарата является определение размера частиц компонентов с целью разработки процесса измельчения и определения стратегии контроля, связанной с исходными материалами, фармацевтической субстанцией и лекарственным препаратом, условиями технологического процесса и используемого оборудования. Несмотря на разработку новых технологий, а также значительное усовершенствование существующие методов, уменьшение размеров частиц путем измельчения остается, по существу, эмпирической наукой, требующей управления знаниями для лучшего её понимания, чтобы соответствовать новым регуляторным требованиям.

Цель работы – анализ современных публикаций и информационно-аналитических материалов по технологическому процессу измельчения в промышленной фармации с целью использования их в работе Центра фармацевтических технологий для разработки состава и технологии получения лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

Объект исследования – технология измельчения. Для подготовки материалов использованы информационные ресурсы (публикации, научные издания, информационно-справочные материалы).

С точки зрения управления технологическими процессами применяется моделирование процессов измельчения твердых частиц, на основании известных физических законов. Измельчение необходимо не только для достижения большего терапевтического эффекта, но и для более точного дозирования: при измельчении размер частиц лекарственных веществ выравнивается, после чего они хорошо смешиваются и не расслаиваются при дозировании.

Несмотря на широкое распространение, измельчение один из наименее понятных процессов из-за сложности применяемых материалов и технологических параметров, связанных с измельчением. Требуется предварительное знание процесса, для разработки обоснованных моделей, учитывающих свойства материала и способ измельчения. Однако возможность применения известных моделей ограничена из-за присущей сложности процесса измельчения.

Традиционные экспериментальные методы ограничены в предоставлении механистической модели влияния свойств частиц и рабочих параметров на процесс измельчения. Следовательно, существует необходимость в разработке последовательных методов или моделей для количественной оценки и прогнозирования этого процесса, что облегчит разработку инструментов прогнозирования и передачу знаний.

Ключевые слова: *измельчение, стратегия контроля качества, промышленная фармация.*

Для цитирования: Бркич Г.Э., Пятигорская Н.В. Фармацевтические аспекты процесса измельчения в промышленной фармации. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(6):40–45. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-06-05>

ВВЕДЕНИЕ

В фармацевтической технологии существуют основные и вспомогательные операции, которые часто и многократно используются, они характерны не только для определенной лекарственной формы, но и для лекарственных форм, имеющих одинаковые технологические стадии, например, стадия измельчения. Процесс уменьшения размера частиц,

приводящий к увеличению удельной поверхности измельчаемого вещества, называется измельчением или дроблением – это процессы механической обработки, в результате которого происходит уменьшение размера частиц твердой фракции. Его широко применяют в промышленной фармации при производстве фармацевтических субстанций и различных лекарственных форм, при технологической пе-

переработке растительного и животного сырья [1, 2].

Теория измельчения изначально была разработана в горнодобывающей промышленности в ответ на потребности в увеличении производственных мощностей и уменьшения энергопотребления. Несмотря на множество примеров экспериментальных исследований с различными типами мельниц и многочисленными типами минеральных порошков для проверки моделей измельчения как единой операции, существует нехватка таких данных для промышленной фармации. С одной стороны, это связано с тем, что продукты из природных источников более вариабельны, что затрудняет обобщение результатов исследований, с другой стороны, с тем, что результаты экспериментов в фармацевтической отрасли часто остаются конфиденциальными [3–5].

Операции измельчения в промышленной фармации обычно ограничиваются тремя или четырьмя основными типами оборудования, выбор между которыми обычно основывается на опыте и ограничен тем фактом, что для горнодобывающей промышленности были разработаны более фундаментальные подходы, в которых трудно учитывать свойства органических материалов и технологические потребности фармацевтической промышленности. Несмотря на разработку новых технологий, а также значительное усовершенствование существующих методов, уменьшение размеров частиц путем измельчения остается, по существу, эмпирической наукой, но требующей управления знаниями для лучшего её понимания, чтобы соответствовать новым регуляторным требованиям.

АНАЛИЗ ПРОЦЕССА ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ

Размер частиц фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ является решающим фактором для целого ряда качественных характеристик лекарственного препарата, а также оказывает влияние и на выбор технологического процесса. Это относится и к субстанциям, которые существуют в порошкообразном состоянии, так и к лекарственным формам, таким как порошки, таблетки, гранулы, мази, суппозитории, эмульсии, суспензии. Примерами таких характеристик являются: адсорбционная способность, теплопроводность, влагопоглощение, сила сцепления с твердыми веществами и сыпучесть, а также биодоступность лекарственного препарата. Измельчение изменяет технологические свойства порошков: изменяются сыпучесть, насыпной вес, объемная

плотность и другие технологические характеристики. Измельченные порошки лучше смешиваются, индивидуальные компоненты равномерно распределяются в многокомпонентных смесях, что влияет на точность дозирования [1, 5].

Измельчение в самом широком смысле этого слова – это механический процесс уменьшения размера частиц или агрегатов. Таким образом, он охватывает широкий спектр операций, включая резку, дробление, измельчение, микронизацию и растирание, которые в первую очередь зависят от типа используемого оборудования. Выбор оборудования, в свою очередь, определяется характеристиками материала, начальным размером частиц и желаемой степенью уменьшения размера. Например, для очень крупных частиц может потребоваться поэтапное уменьшение размера просто потому, что оборудование не в состоянии обработать крупные частицы. В случае растительного и другого волокнистого материала, уменьшение размера должно быть на начальном этапе достигнуто путем резки или измельчения [6, 7]. Измельчение твердых тел включает в себя основной (при получении фармацевтических субстанций, порошков, сборов) и вспомогательный процессы (получение таблеток, гранул, фито- и органопрепаратов) в производстве лекарственных средств. Измельчение ускоряет массообменные процессы, поэтому в промышленной фармации его применяют как вспомогательный процесс для ускорения растворения твердых лекарственных веществ при получении растворов, для ускорения химических реакций, для ускорения сушки экстракции растительного сырья при получении настоев, экстрактов. В зависимости от конечных целей дальнейшего использования, свойств измельчаемых материалов, измельчение проводят до получения порошков крупного, среднего и мелкого помола [1–5].

Химические вещества, используемые в производстве, напротив, как правило, не нуждаются в операциях измельчения или резки до требуемого размера частиц. Однако эти материалы значительно различаются по температуре плавления, хрупкости, твердости и содержанию влаги. Все это влияет на процесс уменьшения размера частиц и диктует выбор оборудования. Тепло, выделяемое при механическом измельчении, в частности, создает проблемы с материалами, которые имеют тенденцию разжижаться или слипаться, и с термолабильными продуктами, которые могут разрушаться, если тепло не рассеивается с помощью те-

кущего потока из воды или воздуха. Желаемый размер частиц, форма и распределение по размерам также должны учитываться при выборе оборудования для измельчения. Например, мельницы для истирания, как правило, производят сфероидальные, более сыпучие частицы, чем мельницы ударного типа, которые дают больше частиц неправильной формы [6–9].

Уменьшение размера частиц за счет разрушения требует приложения механического напряжения к материалу, подлежащему дроблению или измельчению. Материалы реагируют на измельчение с последующим возникновением деформации. В случае хрупкого вещества при снятии приложенного напряжения при напряжениях до предела текучести возможен полный отскок, при котором произойдет разрушение. Напротив, пластичный материал не отскочит и не разрушится [7–9]. Подавляющее большинство твердых фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, находятся где-то между этими состояниями и, следовательно, обладают как эластичными, так и вязкими свойствами. Линейная и, в меньшей степени, нелинейная теория вязкоупругости была разработана для количественного учета и объяснения одновременных упругих и вязких деформаций, возникающих в твердых телах под действием приложенных напряжений. Энергия, затрачиваемая при измельчении, проявляется как поверхностная энергия, связанная с вновь созданными поверхностями частиц и внутренняя свободная энергия, связанная с изменениями решетки. Большая часть энергии, выраженной в виде тепла, расходуется на вязкоупругую деформацию частиц, трение и передачу кинетической энергии частицам. Подсчитано, что 1% или менее от общей используемой механической энергии связаны с вновь созданной поверхностью или несовершенствами кристаллической решетки.

Хотя процесс измельчения был описан математически, теория измельчения не была разработана до такой степени, чтобы фактическая производительность оборудования для измельчения была предсказана количественно. Законы измельчения и дробления описывают взаимосвязь между размерами частиц и работой (энергией), затрачиваемой на их разрушение: закон Кирпичева–Кика – работа, требуемая для дробления материала, пропорциональна объему или весу измельчаемой частицы независимо от расхода исходного материала; закон Риттингера – работа, требуемая для уменьшения размера частиц, прямо пропорциональна

вновь образованной поверхности; закон Бонда – работа, используемая для уменьшения размера, включает в себя работу деформации и работу образования новых поверхностей и пропорциональна среднему геометрическому объему и площади поверхности разрушаемой частицы. Это чисто эмпирический закон, в отличие от законов Кирпичева–Кика и Риттингера.

Измельчение, как правило, влияет на скорость растворения химического вещества или лекарственного средства из твердого состояния и определяется как количество лекарственного вещества, которое переходит в раствор в единицу времени при стандартизированных условиях границы раздела жидкость/твердое вещество, температуре и составе растворителя. В биофармацевтике скорость растворения обычно относится к скорости, с которой лекарственное средство растворяется из неповрежденной лекарственной формы или из фрагментов, или частиц лекарственной формы во время испытания. Материал, подлежащий измельчению, характеризуется комплексом свойств, куда входят: упругость, пластичность и хрупкость; твердость, прочность и др. Эти свойства определяют величину механической работы, затрачиваемой на измельчение.

Твердые тела подразделяются на две большие группы: кристаллические и аморфные. Кристаллические тела характеризуются правильной структурой расположения атомов, ионов или молекул в трех направлениях, обладают анизотропией, которая проявляется в том, что механические, оптические, электрические и др. свойства кристаллов в общем случае зависят от направления. Аморфные тела (смолы, камеди и др.) характеризуются отсутствием четко выраженного правильного характера расположения частиц. У аморфных тел частицы размещаются правильно небольшими группами, характеризуются отсутствием четко выраженной температурной точки плавления и обладают изотропностью – одинаковыми свойствами во всех направлениях. Частицы аморфных и кристаллических веществ имеют различные типы связи: валентную (ковалентную), ионную, металлическую, Ван-дер-Ваальсову [10–14]. В процессе измельчения частицы за счет получаемой механической энергии сжимаются и деформируются. Когда напряжение доходит до предела, образуются трещины, которые могут распространяться через частицы и привести к разрушению. Кристаллические материалы, как правило, распадаются вдоль кри-

сталлических плоскостей, в то время как аморфные материалы разрушаются случайным образом, и неправильные частицы будет проще разрушить, чем частицы с меньшим количеством внутренних дефектов. Если необходимая сила быстро прикладывается к поверхности частицы и направлена к ее центру, может произойти разрушение массы или разрушение в нескольких крупных фрагментах. Если сила прикладывается параллельно поверхности твердой частицы, в течение некоторого времени частица может разломиться на множество мелких частиц, что обычно описывается как истирание. Дизайн и метод проведения измельчения играет огромную роль в определении, каким способом будет происходить уменьшение размеров частиц действующих и вспомогательных веществ. В настоящее время существует большое количество измельчающих машин, различающихся по различными характеристикам. Наиболее существенными считают классификации машин по следующим признакам: по способу измельчения (изрезающие, истирающие, раздавливающие, ударные); по степени измельчения материала (крупного, мелко-го, средне-мелкого измельчения); по характеру рабочего инструмента (дисковые, шаровые, роторные). Выбор способа измельчения определяют в зависимости от физико-механических свойств материала, выбор типа машин – в зависимости от вида измельчения [15–18].

Существует несколько техник, доступных для описания распределения размеров частиц и гранул, полученных путем измельчения. Оптическая микроскопия или визуальный анализ полезны при небольших количествах материала, изучение морфологии частиц/гранул может быть бесценно в решении проблем сложности измельчения или при интерпретации результатов анализа размера частиц и реологических свойств порошка [14–18]. Ситовой анализ, или определение количества материала, который проходит или остается на стандартных ситах, также используется для оценки распределения размеров гранул в процессе разработки. Для расчета среднего характерного размера частиц материал разделяют с помощью набора сит на несколько фракций. В каждой фракции находят средний характерный размер как полусумму максимального и минимального размера [19].

Двумя основными способами уменьшения размера частиц твердого вещества в промышленной фармации являются сухое и влажное измельчение. Способ выполнения измельчения выбирает

технолог. Субстанции чаще всего выделяют кристаллизацией с последующим фильтрованием твердых частиц и конечной стадией сушки. Возможны несколько исходов на основе термодинамических и кинетических свойств системы (физические свойства твердых веществ, представляющих интерес, и динамика окружающей среды в кристаллизаторе).

Кристаллизации, которые заканчиваются изолированными частицами с желаемым распределением частиц по размерам, не требуют дальнейшей обработки и часто являются результатом целенаправленных усилий инженерных достижений [13–18]. Частицы ниже целевого распределения частиц по размерам могут быть проверены на технологичность, или может быть увеличен размер путем модифицированной кристаллизации с получением крупных частиц с желаемым распределением частиц по размерам [19–24]. Таким образом, при рассмотрении общей эффективности производства, связанного с выпуском субстанций, целенаправленное получение крупных частиц, которые затем будут уменьшены в размере, является жизнеспособным вариантом. В этих ситуациях, сухое измельчение предпочтительнее технологии измельчения. Сухое измельчение также может быть предпочтительным по сравнению с влажным измельчением из-за несовместимости между растворителем и доступным оборудованием для влажного измельчения, например, когда идущий поток вызывает коррозию нержавеющей стали [25–30].

Влажное измельчение имеет преимущество в том, что измельчение может быть в сочетании с терминальным разделением, таким как селективная кристаллизация желаемого продукта. Дополнительное преимущество процесса, связанного с влажным измельчением, – большая гибкость в условиях развития дальнейшего процесса кристаллизации. Влажное измельчение может обладать значительными эксплуатационными преимуществами перед сухим измельчением, когда система растворителей, используемых для уменьшения размера частиц совместима с последующей операцией разработки лекарственного препарата. Стадии получения готового продукта, в том числе покрытие напылением и мокрая грануляция, требуют смешать измельченную субстанцию с жидкостью и поэтому могут быть рассмотрены как мокрое измельчение с последующим прямым использованием потока взвеси в обработке лекарственной формы [30–34].

ВЫВОДЫ

Несмотря на широкое распространение, измельчение один из наименее понятных процессов из-за сложности применяемых материалов и технологических параметров, связанных с измельчением. Требуется предварительное знание процесса для разработки обоснованных моделей, учитывающих свойства материала и способ измельчения. Однако возможность применения известных моделей ограничена из-за присущей сложности процесса измельчения. Традиционные экспериментальные методы ограничены в предоставлении механистической модели влияния свойств частиц и рабочих параметров на процесс измельчения. Следовательно, существует необходимость в разработке последовательных методов или моделей для количественной оценки и прогнозирования этого процесса, что облегчит разработку инструментов прогнозирования и передачу знаний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parrott E.L. Milling of pharmaceutical solids. *J. Pharm. Sci.* 1974; 63(6):813–829.
2. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceut. Res.* 1995; 12: 413–420.
3. Rohrs B.R., Amidon G.E., Meury R.H., Secrest P.J., King H.M., Skoug C.J. Particle size limits to meet USP content uniformity criteria for tablets and capsules. *J. Pharm. Sci.* 1996; 95(5): 1049–1059.
4. Shoyele S.A., Cawthorne S. Particle engineering techniques for inhaled biopharmaceuticals. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006; 58 (9–10): 1009–1029.
5. Malcolmson R.J., Embleton J.K. Dry powder formulations for pulmonary delivery. *Pharmaceut. Sci. Technol. Today* 1998; 1: 394–398.
6. Jefferson A.E., Williams D.R., Heng J.Y.Y. Computing the surface energy distributions of heterogeneous crystalline powders. *J. Adhes. Sci. Technol.* 2011; 25(4–5): 339–355.
7. Smith R.R., Williams D.R., Burnett D.J., Heng J.Y.Y. A new method to determine dispersive surface energy site distributions by inverse gas chromatography. *Langmuir.* 2014; 30(27): 8029–8035.
8. Rimer J.D., An Z., Zhu Z., Lee M.H., Goldfarb D.S., Wesson J.A., et al. Crystal growth inhibitors for the prevention of L-cystine kidney stones through molecular design. *Science.* 2010; 330: 337–341
9. Piana S., Reyhani M., Gale J.D. Simulating micrometre-scale crystal growth from solution. *Nature.* 2005; 438(7064): 70–73.
10. Salvalaglio M., Vetter T., Giberti F., Mazzotti M., Parrinello M. Uncovering molecular details of urea crystal growth in the presence of additives. *J. Am. Chem. Soc.* 2012; 134(41): 17221–17233.
11. Dokoumetzidis A., Macheras P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system. *Int. J. Pharm.* 2006; 321(1): 1–11.
12. Chen Y., Gao Z., Duan J.Z. Dissolution testing of solid products. In: Qiu Y., Chen Y., Zhang G.G.Z., Yu L., Mantri R.V., editors. *Developing solid oral dosage forms.* New York: Academic Press; 2016: 355–379.
13. Dračinský M., Procházková E., Kessler J., Šebestík J., Matějka P., Bouř P. Resolution of organic polymorphic crystals by raman spectroscopy. *J. Phys. Chem. B.* 2013; 117(24): 7297–7307.
14. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2000.
15. Popov K.I., Krstic S.B., Obradovic M.C., Pavlovic M.G., Ivanovic E.R. The effect of the particle shape and structure on the flowability of electrolytic copper powder. I. Modeling of a representative powder particle. *J. Serb. Chem. Soc.* 2003; 68(10): 771–777.
16. Smith R.R., Shah U.V., Parambil J.V., Burnett D.J., Thielmann F., Heng J.Y.Y. The effect of polymorphism on surface energetics of D-mannitol polymorphs. *AAPS J.* 2017; 19(1): 103–109.
17. Shah U.V., Olusanmi D., Narang A.S., Hussain M.A., Gamble J.F., Tobyn M.J., et al. Effect of crystal habits on the surface energy and cohesion of crystalline powders. *Int. J. Pharm.* 2014; 472(1–2): 140–147.
18. Jallo L.J., Chen Y., Bowen J., Etzler F., Dave R. Prediction of interparticle adhesion force from surface energy and surface roughness. *J. Adhes. Sci.* 2011; 25(4–5): 367–384.
19. Etzler F.M., Uddin M.N. Powder technology and pharmaceutical development: particle size and particle adhesion. *KONA Powder Part J.* 2013; 30: 125–143.
20. Rasenack N., Hartenhauer H., Müller B.W. Microcrystals for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs. *Int. J. Pharm.* 2003; 254(2): 137–145.
21. Jakubiak P., Wagner B., Grimm H.P., Petrig-Schaffland J., Schuler F., Alvarez-Sánchez R. Development of a unified dissolution and precipitation model and its use for the prediction of oral drug absorption. *Mol Pharm.* 2016; 13(2): 586–598.
22. Buckton G. Characterization of small changes in the physical properties of powders of significance for dry powder inhaler formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1997; 26: 17–27.
23. Price R., Young P.M. On the physical transformations of processed pharmaceutical solids. *Micron.* 2005; 36: 519–524.
24. Энде Д. Производство лекарственных средств от R&D до производства. Пер. с англ. под ред. В.В. Береговых. СПб: ЦОП «Профессия», 2015; 1280 с. (Jende D. Dzh.am i dr. Proizvodstvo lekarstvennyh sredstv ot R&D do proizvodstva. Per. s angl. pod red. V.V. Beregovykh. SPb: COP «Professija», 2015; 1280 s.)
25. Cashdollar K. Coal dust explosivity. *J. Loss Prev. Process Ind.* 1996; 9(1): 65–76.
26. Eckhoff R.K. *Dust Explosions in the Process Industries.* 3rd edition. Gulf Professional Publishing, Burlington, MA. 2003.
27. Erdemir D., Lee A.Y., Myerson A.S. Nucleation of crystals from solution: classical and two-step models. *Accounts Chem. Res.* 2009; 42(5): 621–629.
28. Cubillas P., Anderson M.W. Synthesis mechanism: crystal growth and nucleation. In: Cejka J., Corma A., Zones S., editors.

- Zeolites and Catalysis: Synthesis, Reactions and Applications. Weinheim: Wiley-VCH: Verlag GmbH & Co. 2010; 1–55.
29. *Baidakov V.G., Tipeev A.O.* Crystal nucleation and the solid–liquid interfacial free energy. *J. Chem. Phys.* 2012; 136(7): 074510.
 30. *Pan W., Kolomeisky A.B., Vekilov P.G.* Nucleation of ordered solid phases of protein via a disordered high-density state: phenomeno-logical approach. *J. Chem. Phys.* 2005; 122: 174905.
 31. *Liotta V., Sabesan V.* Monitoring and feedback control of supersaturation using ATR-FTIR to produce and active pharmaceutical ingredient of a desired crystal size. *Org. Process Res. Dev.* 2004; 8: 488–494.
 32. *Dennehy R.D.* Particle engineering using power ultrasound. *Org. Process Res. Dev.* 2003; 7: 1002–1006.
 33. *Kim S., Lotz B., Lindrud M., Girard K., Moore T., Nagarajan K., Alvarez M., Lee T., Nikfar F., Davidovich M., Srivastava S., Kiang S.* Control of particle properties of a drug substance by crystallization engineering and the effect on drug product formulation. *Org. Process Res. Dev.* 2005; 9: 894–901.
 34. *Paul E.L., Tung H.H., Midler M.* Organic crystallization processes. *Powder Technol.* 2005; 150(2): 133–143.

Поступила после доработки 15 февраля 2022 г.

PHARMACEUTICAL ASPECTS OF GRINDING PROCESS

© G.E. Brkich, N.V. Pyatigorskaya, 2022

G.E. Brkich

Ph.D. (Pharm.), Head of the Center for Pharmaceutical Technologies, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
E-mail: brkich@yandex.ru

N.V. Pyatigorskaya

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Deputy Director of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Head of the Department of Industrial Pharmacy, Institute of Professional Education of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

The required quality of the medicinal product is ensured by a strategy for controlling the critical characteristics of starting materials and critical process parameters. In industrial pharmacy, the decisive factor for the choice of the composition and technology for the preparation of the drug under development is the determination of the particle size of the components, in order to develop the grinding process and determine the control strategy associated with the starting materials, the pharmaceutical substance and the drug, the process conditions and the equipment used. Despite the development of new technologies, as well as significant improvements in existing methods, particle size reduction by grinding remains essentially an empirical science requiring knowledge management to better understand it in order to meet new regulatory requirements.

Aim. To analyze modern publications and information and analytical materials on the technological process of grinding in industrial pharmacy in order to use them in the work of the Center for Pharmaceutical Technologies to develop the composition and technology for the production of drugs and biologically active additives.

The object of research is the technology of grinding. For the preparation of materials, information resources (publications, scientific publications, information and reference materials) were used.

From the point of view of process control, modeling of solid particle grinding processes is applied, based on known physical laws. Grinding is necessary not only to achieve a greater therapeutic effect, but also for more accurate dosing: when grinding, the particle size of medicinal substances is leveled, after which they mix well and do not delaminate during dosing.

Despite its widespread use, grinding is one of the least understood processes due to the complexity of the materials used and the technological parameters associated with grinding. Prior knowledge of the process is required to develop valid models that take into account the properties of the material and the grinding method. However, the applicability of known models is limited due to the inherent complexity of the grinding process.

Traditional experimental methods are limited in providing a mechanistic model of the influence of particle properties and operating parameters on the grinding process. Therefore, there is a need to develop consistent methods or models to quantify and predict this process, which will facilitate the development of predictive tools and knowledge transfer.

Key words: grinding, quality control strategy, industrial pharmacy.

For citation: Brkich G.E., Pyatigorskaya N.V. Pharmaceutical aspects of grinding process. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(6):40–45. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-06-00>