

4.8 Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів

Величезне значення лікарські рослинні засоби мають для профілактики захворювань. Оскільки абсолютно здорових людей у наш час немає, більшість знаходиться в так званому третьому стані — між здоров'ям і хворобою, на межі зриву адаптивних механізмів, тобто, коли організм потребує, вони легко коригують дію, нормалізують злегка змінені його функції.

Детальне вивчення хімічного складу, фармакологічних властивостей, а також клінічних випробувань рослин дозволяє щорічно запроваджувати в практику нові високоефективні лікарські засоби з рослин.

Створення високоякісних лікарських форм (ЛФ), що забезпечують максимальну фармакотерапевтичну ефективність, можливе тільки на основі використання усього комплексу так званих фармацевтичних факторів (фізико-хімічного складу препарату, виду і кількості допоміжних речовин, способу приготування тощо) та проведення широких біофармацевтичних, фармакологічних і, нарешті, клінічних досліджень. Визнання ЛФ як складної фізико-хімічної системи, кожен компонент якої зумовлює ефективність лікарського препарату та зобов'язує особливу відповідальність вже на першій стадії створення лікарських засобів (ЛЗ) — пошуку та вибору допоміжних речовин (ДР) і способу виготовлення.

Методичні рекомендації видаються в Україні вперше й призначені для наукових і практичних працівників фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я, а також можуть бути використані як додатковий допоміжний інформаційний матеріал здобувачами вищої освіти другого (магістерського) і третього (освітньо-наукового) рівнів вищої освіти та слухачами підвищення кваліфікації фармацевтичних закладів вищої освіти.

4.8.1 Сучасні технологічні аспекти виробництва фітопрепаратів

Останнім часом спостерігається розширення діапазону наукових пошуків

щодо вивчення властивостей лікарських засобів рослинного походження та наукового обґрунтування доцільності широкого запровадження фітотерапії в клінічну медицину [451-454]. Це пояснюється перевагами фітотерапії при лікуванні різних захворювань, оскільки фітопрепарати виявляють виражену терапевтичну активність і мають менше побічних ефектів, що дозволяє застосовувати ці лікарські засоби без ризику серйозних ускладнень [455-458].

Величезне значення лікарські рослинні засоби мають у профілактиці захворювань. Оскільки абсолютно здорових людей у наш час немає, більшість знаходиться у так званому третьому стані – між здоров'ям і хворобою, на межі зриву адаптивних механізмів, коли організм потребує легкої коригувальної дії, нормалізації злегка змінених функцій організму.

Детальне вивчення хімічного складу, фармакологічних властивостей, а також клінічні випробування рослин дозволяють щорічно запроваджувати в практику нові високоефективні лікарські засоби з рослин.

Крім того, сьогодні існує велика кількість різних лікарських форм з лікарських рослин. Крім традиційно відомих таблеток, крапель, сиропів, випускаються лікувальні ванни, чаї, пастилки, що робить зручним застосування лікарської рослинної сировини в педіатричній і геріатричній практиці [459-463].

Розглядаючи лікарські рослини як природні джерела мінеральних комплексів (макро- і мікроелементів (МЕ)), слід мати на увазі, що МЕ знаходяться в них в органічно зв'язаній, тобто найбільш доступній для засвоєння живим організмом формі, а також у наборі, утвореному самою природою. У багатьох рослин збалансованість і кількісний вміст мінеральних речовин такий, якого немає в інших продуктах харчування. На сьогодні в рослинах знайдено 71 хімічний елемент [464-466].

Лікування рослинами з глибини століть дійшло до наших днів і наразі досить широко застосовується в багатьох країнах Європи. Так, наприклад, у Болгарії, росте понад 3000 видів рослин, 500 з яких застосовуються в народній медицині. Сьогодні до аптек потрапляють понад 150 видів лікарських рослин [467-469]. Досвід народного траволікування в Україні узагальнено в працях З.

Болтаровича, М. А. Носалея та І. М. Носалея, О. Попова, Г. Смика, В. Комендаря, В. Копухи, Є. Товстухи та ін. [470-472]. Сучасне відродження фототерапії обумовлено такими її перевагами:

1) фізіологічність: утилізація природних речовин не потребує напруження ферментних систем; проміжні продукти обміну речовин не токсичні й близькі до продуктів метаболізму тваринного організму;

2) структурованість: запобігання або ліквідація руйнації біологічних структур на молекулярному й клітинному рівнях; найбільшу спорідненість до організму людини виявляють соки рослин, водні й олійні витяжки з ЛРС;

3) полівалентність фармакологічної дії, яка зростає при спільному застосуванні ЛРС з різним хімічним складом діючих речовин;

4) системність, що передбачає мобілізацію механізмів підтримки гомеостазу та корекції метаболізму за рахунок впливу на керовану ланку - нервову систему, ферментні функції і потім на конкретні симптоми та синдроми хвороби;

5) ефективність та безпечність тривалої терапії фітопрепаратами хронічних захворювань, а також майже необмежене застосування в педіатрії й геронтології та мінімальна побічна дія;

6) доступність та економічна привабливість;

7) можливість взаємозаміни компонентів лікарських зборів і складання альтернативних рецептів.

Фітотерапія використовується як редуکتивна терапія, що поповнює в організмі нестачу продуктів проміжного обміну, як дезінтоксикаційна терапія, що забезпечує адсорбцію або хімічне зв'язування екзо- та ендотоксинів, підвищення резистентності до них організму та стимулювання видільних систем (жовчогінні, сечогінні, потогінні, проносні, відхаркувальні фітопрепарати). Важливим є використання нейротропної, імунотропної, гормоноподібної дії БАР рослин. Природні сполуки, що активно модифікують функції регуляторних систем, мають перспективу в лікуванні складних захворювань. Фітотерапію можна розглядати як процес усвідомленого використання природних БАР з

метою мобілізації механізмів саморегуляції організму, відновлення його структурних і функціональних порушень, пристосування до змін довкілля, поліпшення життєдіяльності [473-476].

У сучасній фітотерапії виділяють декілька складових інформаційної бази, що визначають її розвиток. Це біологічні та медичні знання, на яких ґрунтується народна медицина, або етнофармакологія, фармакогнозія, біофізика, фітофармакологія та клінічний досвід застосування фітопрепаратів. Експертна та статистична обробка методів лікування різних медичних шкіл і архівних матеріалів перетворює ці відомості на наукові дані, які надалі підлягають клінічній перевірці. Завдяки фармакогнозії стало можливим створення своєрідної базової системи, що містить набір біологічних та хімічних ознак, які характеризують (ідентифікують) певну лікарську речовину або фітопрепарат. Досягнення фітофармакології, знання фармакотерапевтичних властивостей БАР рослин дозволяють обґрунтовано використовувати фітотерапію при різних захворюваннях. На основі клінічного досвіду, аналізу об'єктивних даних контролю стану хворого формуються принципи фітотерапії, алгоритм лікування. Тисячолітній практичний досвід фітотерапії за своєю цінністю не менш значущий, ніж експериментальні та клінічні дослідження. Неможливо повністю передбачити, як взаємодіятимуть хімічні сполуки різних рослин у лікарській формі та в організмі людини, та які зміни це викличе. Однак накопичений досвід фітотерапії дозволяє правильно обрати рослини, прогнозуючи їх дію [477-479].

Сучасні технології виробництва лікарських засобів рослинного походження та їх застосування можна поділити на такі етапи:

- вибір об'єкта та вирощування "ідеальної рослини" в найбільш оптимальних природних умовах із найбільшим вмістом БАР з метою уведення в наукову медицину нових рослин і розширення можливостей використання фармакопейних видів лікарської рослинної сировини (ЛРС);
- стандартизація ЛРС і валідація аналітичних методик визначення біологічно активних компонентів в її складі;

- обробка та екстракція рослинної сировини (РС) і максимальним збереженням діючих речовин з використанням сучасних методів інтенсифікації екстрагування;
- виробництво субстанцій, стандартизація та виготовлення готового ЛЗ і контролем якості на всіх етапах;
- застосування принципів доказової медицини для дослідження ефективності та безпечності ЛЗ [480].

Створення ЛЗ рослинного походження починається з вибору виду рослини та її сировини.

РС одержують культивуванням або збиранням дикорослих рослин. Для їх гарантійної якості є належні умови культивування, збирання, сортування, сушіння, подрібнення та зберігання.

Для забезпечення найвищої можливої якості як сировини, так і готових продуктів ЛРС слід збирати протягом відповідного сезону або проміжку часу. Після максимального накопичення діючих речовин [481].

Перед сушінням видаляють сторонні домішки. ЛРС має бути, якщо можливо, вільною від забруднень, таких, як ґрунт, пил, сміття, а також грибів, комах та забруднень тваринного походження [482]. Після сушіння проводять сортування ЛРС за допомогою різних механічних пристроїв (віялок, сортувалок тощо) та пакування з урахуванням їх властивостей [482].

Виробники ЛЗ рослинного походження мають гарантувати, що вони використовують тільки ту сировину, яка вироблена відповідно до GMP (Належна практика виробництва препаратів) і реєстраційного досьє [482, 483]. Відповідно до правил GMP в Україні [483] технологія виробництва лікарського фітопрепарату має бути суворо регламентована і відображена у технологічному регламенті, а кожен етап виробництва лікарської рослинної сировини, зібраної у природних умовах або культивованої, з метою забезпечення її якості і використання при створенні препарату, має бути стандартизований згідно з GACP (Належна практика культивування і збору лікарських рослин) [483]. Якість лікарської рослинної сировини і, як наслідок, продукції, виготовленої на

її основі, залежить від багатьох факторів, одним з яких є дотримання належних правил збору та сушіння. На сьогодні в Україні документом, що регламентує цей етап, є „Правила збору та висушування лікарських рослин” [482, 483].

Лікарські рослини містять комплекс різноманітних природних біологічно активних речовин: алкалоїди, серцеві глікозиди, ефірні олії, вітаміни тощо. Кількісна перевага тих чи інших передбачає особливі умови висушування сировини. Умови висушування лікарської рослинної сировини мають забезпечити її збереження як за зовнішнім виглядом, так і за вмістом діючих речовин, не допускаючи їх втрат. Неправильне збирання або недбале висушування, зокрема порушення температурних режимів, може призвести не лише до погіршення якості, але й до повного псування сировини. Обираючи вид висушування і тип сушильного обладнання, а також устанавлюючи оптимальний режим цього процесу, слід спиратися на вимоги, які висуває нормативно-технічна документація до конкретного виду лікарської сировини.

Основною стадією отримання фітопрепаратів є екстрагування. Залежно від вмісту в рослинній сировині різних БАР екстрагенти добираються індивідуально [485]. Екстрагування широко використовується при отриманні таких препаратів, як настойки, екстракти рідкі, густі та сухі, екстракти-концентрати, максимально очищені препарати та ін.

Можливість найбільше інтенсифікувати процес екстрагування пов'язана з дією на коефіцієнт масовіддачі, який залежить від гідродинаміки процесу, тобто від швидкості відносного руху твердої фази. Цю швидкість називають ще швидкістю обтікання. Зі збільшенням швидкості руху екстрагента відносно частинок сировини молекулярний механізм перенесення змінюється на конвективний і різко зменшує величину дифузійного суміжного шару. Вибір доцільних гідродинамічних умов дає змогу замінити дорогі екстрагенти на більш доступні і, як наслідок, зменшити витрати, пов'язані з подрібненням сировини. Одним із факторів, що впливає на повноту процесу екстрагування є вологість матеріалу. Вологість впливає на змочування матеріалу екстрагентом і на дифузію олії всередині частин. Підвищена вологість погіршує змочування, як

внутрішньої так і зовнішньої поверхні. Це призводить до набухання частин і зменшення пористості, що є причиною значного злежування матеріалу [485].

Вагомим також є вплив ступеня подрібнення рослинної сировини на швидкість процесу екстрагування, метою якого є збільшення сумарної поверхні контакту сировини і розчинника [486]. Механічне перемішування в процесі екстрагування необхідне для поліпшення умов масовіддачі від поверхні частинок до екстрагента. Воно запобігає блокуванню поверхні одних частинок іншими, забезпечуючи участь всієї поверхні частинок у процесі. Температура процесу — фактор інтенсифікування екстрагування, що впливає на швидкість та повноту процесу. При збільшенні температури посилюється тепловий рух молекул, знижується в'язкість екстрагента, підвищується швидкість дифузії. На стадії підготовки сировини до екстрагування термічні методи спрямовані на зменшення внутрішнього дифузійного опору. Вони знижують стійкість цитоплазматичних мембран, призводять до розриву клітин сировини, екстрагент вільніше проникає в клітину і збільшується контакт сировини з розчинником [487]. Термічні методи інтенсифікації на стадії проведення процесу спрямовані на збільшення коефіцієнта дифузії речовини, що екстрагується. Проте вплив високих температур може призвести до погіршення якості одержуваного екстракту або зміни фізичних властивостей частинок. Так, наприклад, під дією високих температур можуть змінюватися пружні властивості сировини, що може призвести до погіршення умов масовіддачі і відповідного збільшення зовнішнього дифузійного опору, внаслідок чого сумарний дифузійний опір виявиться не меншим, а більшим. Тому термічні методи на цій стадії не можна вважати істотним засобом інтенсифікації процесу [488].

Поряд із традиційними методами інтенсифікації процесу екстрагування (подрібнення, перемішування, нагрівання) останнім часом широко почали застосовувати й нові способи, такі, як накладення поля коливань механічних (низькочастотних), звукових і ультразвукових, високовольтних розрядів рідини. При використанні як екстрагентів зріджених газів відкривається можливість

принципово нового способу подрібнення, що відрізняється від традиційних (розколювання, стирання, роздавлювання).

Останнім часом все більш широке застосування знаходять вакуумно-імпульсні технології переробки рослинної сировини, які дозволяють одержувати досить концентровані екстракти за короткий термін із найменшими витратами сировини та енергії.

Одержані витяги у виглядках настоек, густих і сухих екстрактів, застосовують для одержання таблеток [489, 490], капсул [491, 492], мазей, гелів [493, 494], супозиторіїв та ін.

При виробництві кожного лікарського засобу використовують загальноприйняте обладнання з урахуванням фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей діючих речовин.

4.8.1.1 Добір допоміжних речовин для виробництва таблеток на основі рослинних екстрактів

Створення високоякісних ЛЗ, що забезпечують максимальну фармакотерапевтичну ефективність, можливе лише з урахуванням усього комплексу біофармацевтичних факторів (фізико-хімічних властивостей діючих та допоміжних речовин, кількості допоміжних речовин, способу приготування тощо) та проведенням біофармацевтичних, фармакологічних і, нарешті, клінічних досліджень. Визнання ЛЗ, як складної фізико-хімічної системи, кожен компонент якої зумовлює ефективність лікарського препарату, є особливо відповідальним вже перша стадія створення ЛЗ – пошук та вибір допоміжних речовин (ДР) і способу виготовлення.

При створенні ЛФ використовують різні групи ДР, асортимент яких щороку збільшується. Перелік ДР, які можна використовувати для виробництва ЛЗ в Україні, регламентований наказом МОЗ від 19.06.2007 р. № 339 і містить 586 найменувань.

Особливу увагу до себе привертають препарати, до складу яких входить

рослинна сировина у вигляді екстрактів і нативної сировини, які потребують більш досконалого вивчення при розробці твердих лікарських форм [495-497].

Із метою досягнення необхідної середньої маси таблеток, а також для забезпечення технологічних властивостей маси для таблетування і фармако-технологічних показників готової лікарської форми використовують наповнювачі [498]. Серед них найчастіше застосовують декілька основних груп, зокрема цукри (глюкоза, сахароза, лактоза) і поліюли (маніт, сорбіт), різні марки мікрокристалічної целюлози (МКЦ), полісахариди (крохмалі картопляний, кукурудзяний, рисовий), неорганічні солі, високомолекулярні сполуки [499,500].

Із групи наповнювачів лактоза моногідрат становить 50% випадків використання як допоміжної речовини у виробництві таблеток. Марки лактози різних виробників відрізняються формою і розмірами частинок, фракційним складом, характеристиками плинності та пресованості.

Використовується лактоза для виготовлення таблеток методом прямого пресування та вологої грануляції. Залежно від методу виробництва використовують лактозу з різними фармакотехнологічними властивостями. Широке її застосування зумовлене цілою низкою переваг, зокрема: природне походження, розчинність у воді, негігроскопічність, стабільність при зберіганні, індиферентність, економічна доступність, значний діапазон розмірів частинок. Для вологої грануляції розмір частин становить від — 70 до 230 меш, а для прямого пресування від 70 до 100 меш. Відомими є торгові марки агломерованої лактози моногідрату виробництва фірми "Meggler GmbH" під брендовими назвами "Таблетоза" 70, 80, 100, розроблені спеціально для прямого пресування, оскільки характеризуються задовільною сипкістю за рахунок збільшення кристалів та спресовуваністю. Відомою формою лактози моногідрату є лактоза, одержана шляхом розпилювального висушування з наступним пресуванням під торговою назвою "FlowLac". "FlowLac" 100, що дозволяє покращити властивості таблетної суміші при пресуванні і час розпаду таблеток. Вона має шароподібну форму частинок, середній розмір яких — від 100 до 200 мкм, добру сипучість і спресованість [501]. Згідно з літературними даними лактоза, одержана методом

розпилювального висушування, має вдвічі вищі показники когезії порівняно з лактозою одержаною гранулюванням [502]. При уведенні до складу таблеток лактози, одержаної розпилювальним висушуванням, покращуються сипкість таблеткової маси, але збільшується час розпадання таблеток [503].

Серед наповнювачів МКЦ посідає друге місце за частотою використання у виробництві таблеток. Як допоміжні речовини використовують різні типи мікрокристалічної целюлози (від МКЦ 12, МКЦ 101 до МКЦ 802). Тип МКЦ суттєво впливає на вибір схеми виробництва таблеток. Типи МКЦ розрізняють за розміром частинок, насипною щільністю і вмістом вологи, тому використовують у різних рецептурах залежно від властивостей діючої речовини. Так, МКЦ 101 використовують для отримання таблеток методом вологої грануляції, МКЦ 102 — при прямому пресуванні, МКЦ 500 - у технології таблеток.

На третьому місці в групі наповнювачів знаходиться маніт. До позитивних властивостей маніту відносять велику площу поверхні після гранулювання, відмінні зв'язувальні властивості, низьку гігроскопічність, хімічну інертність, можливість використання як для прямого пресування, так і для вологої грануляції. Існують різні поєднання лактози з іншими допоміжними речовинами. Ludipress — суміш лактози моногідрату і двох марок полівінілпіролідону (ПВП) — Kollidon 25, який покращує розчинення діючої речовини, та Kollidon CL, який виявляє дезінтегрувальні властивості. Цей наповнювач покращує розчинність активної речовини, разом з тим добре пресується і має відмінну сипкість [503, 504]. Так, при розробці складу таблеток натрію диклофенаку з пролонгованим вивільненням активної речовини методом прямого пресування як наповнювач використовували лактозу та Ludipress.

Cellactose 80 — комплексна сполука, яка містить 75% моногідрату лактози і 25% порошку целюлози, характеризується високою міцністю, доброю сипкістю, що дозволяє використовувати її при таблетуванні прямим пресуванням. MicroseLac — комбінація лактози моногідрату з целюлозою мікрокристалічною. StarLac — комбінація лактози моногідрату з крохмалем. Ці

двокомпонентні склади мають добру плинність, виявляють необхідні зв'язувальні і розпушувальні властивості.

У групі розпушувачів найчастіше використовують різні види крохмалю, серед яких на першому місці знаходиться кукурудзяний, на другому — картопляний. Інші види природних крохмалів рідше зустрічаються у складі таблеток.

Крохмалі, крім розпушувальних властивостей, у складі таблеток також виконують функцію ковзної та зв'язувальної речовини.

Було багато спроб змінити крохмаль, щоб поліпшити його ущільнення й особливості плинності. Тому з'явився крохмаль прежелатинізований, який отримав поширення у виробництві таблеток методом прямого пресування. Крім того, його можна використовувати як зв'язувальну речовину у вигляді суспензії.

Прежелатинізований крохмаль — це крохмаль, який хімічно і/або механічно оброблений, щоб розірвати всі або частину зерен, містить 5 % вільної амілози, 15 % вільного амілопектину і 80 % незміненого крохмалю.

На першому місці за частотою застосування у виробництві таблеток серед розпушувачів знаходиться натрію кроскармелоза. Завдяки своїй ефективності при низьких концентраціях вона ідеально підходить для таблеток, в яких активні речовини та інші інгредієнти потребують додавання дезінтегрантів у великих кількостях. При малих кількостях натрій кроскармелоза однаково ефективна в таблетках, які виготовляють за допомогою будь-якої технології таблетування.

До складу склад таблеток вводять натрій крохмаль гліколят у кількості від 2 до 8 %, оптимальною є концентрація близько 4 %. Добрі технологічні властивості натрій крохмаль гліколяту дозволяють використовувати його для отримання таблеток методом прямого пресування. Ефективність багатьох дезінтегрантів залежить від присутності гідрофобних речовин, наприклад, лубрикантів.

Натрію крохмаль гліколят виготовляється шляхом часткової етерифікації гідроксильних груп, які є частиною полімерних молекул картопляного крохмалю. Ця модифікація перетворює природний крохмаль на більш ефективну

добавку з доброю дезінтегровальною і солюбілізувальною функцією. Швидко й ефективно адсорбує воду, що виявляється в значному набуханні частинок і приводить до швидкої дезінтеграції таблеток і гранул.

Також слід вказати на зростання зацікавленості до використання як розпушувача натрій карбоксиметилкрохмалю, який характеризується доброю сипкістю і може бути використаний для отримання таблеток методом прямого пресування.

Лідером групи зв'язувальних речовин є повідон (полівінілпіролідон, ПВП). Фармацевтична промисловість цю допоміжну речовину використовує у половині випадків із застосування методу вологої грануляції. Сучасний асортимент марок ПВП містить продукти з різним значенням К (К характеризує середню молекулярну масу). Середньомасові молекулярні значення для різних марок повідону складають: K12 — 2 000-3000; K17 — 7000-11000; K25 — 28000-34000; K30 — 44000-54000; K90 — 100000-1500000; K64 — 45000-70000. Проте властивості різних типів полівінілпіролідону відрізняються за фізичними і технологічними характеристиками. В одних випадках вони виконують роль зв'язувальних речовин (низькомолекулярні зразки ПВП), в інших — розпушувачів (поліплаздон XL 10, колідон CL), плівкоутворювачів та регуляторів вологовмісту. У виробництві таблеток використовують кросповідон (поліплаздон) типу ХС і ХС 10. Кросповідон, як дезінтегровальний агент, забезпечує відчуття гладкості поверхні для швидкорозчинних та жувальних таблеток. Швидко набухає і вбирає воду за рахунок капілярності, забезпечуючи таким чином швидке розчинення при невеликій концентрації в складі таблетки. Має високу здатність до пресування, завдяки чому підходить для речовин з поганими компресійними властивостями, забезпечує добру плинність таблеткових мас [505].

Використання різних марок повідонів при виробництві таблеток і гранул як зв'язувального компонента можливе при прямому пресуванні таблеток, а також у всіх сучасних методах вологої і сухої грануляції, включаючи грануляцію

у псевдозрідженому шарі, екструзію-сферонізацію і сушіння за допомогою мікрохвильового випромінювання.

Окремо у групі зв'язувальних речовин можна виділити коповідон, який використовують у фармацевтичній промисловості при виготовленні таблеток різними методами, покращує здатність до пресування діючих речовин, забезпечує міцність таблеток, що покращує розчинність і біодоступність погано розчинних діючих речовин.

Друге місце у групі зв'язувальних речовин посідають похідні целюлози, а саме: гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза), гідроксипропілцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, ацетилфталілцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза. На третьому місці у групі зв'язувальних речовин знаходиться желатин.

Однією з проблем таблеткового виробництва є забезпечення належної плинності, усунення прилипання мас для таблетування до робочих поверхонь прес-інструментів. Для зняття або зменшення цих небажаних явищ застосовують антифрикційні речовини [501].

У групі ковзних та мастильних речовин провідні позиції займають похідні стеаринової кислоти: найбільше — магнію стеарат, потім — кальцію стеарат, кислота стеаринова та цинку стеарат.

Ці допоміжні речовини використовують у процесі таблетування на стадії опудрювання у незначній кількості для поліпшення антиадгезійних властивостей таблеткових мас, підвищення їх плинності та однорідності дозування.

Другим представником групи ковзних та мастильних речовин є аеросил (кремнію діоксид колоїдний), який має декілька видів: водний, гідрофобний, етильований та осаджений. Випускають аеросил різних марок: 200, 300, 380 і R972. Вказані числа для різних марок означають величину поверхні в м²/г. У фармацевтичній технології аеросил застосовують є досить широко як для поліпшення якості готових лікарських форм, так і для введення до складу таблеткових сумішей діючих речовин у вигляді рідин за рахунок великосорбційної поверхні, евтектичних сумішей. У концентрації 0,05-1%

покращує сипкість таблеткової маси, а в кількості 1-2 % є добрим розпушувальним засобом.

У групі групи ковзних та мастильних речовин можна виділити натрію стеарилфумарат, який менш гідрофобний, ніж магнію стеарат або стеаринова кислота і повільніше впливає на розчинність таблеток порівняно з магнію стеаратом. За рахунок розчинності у воді натрію стеарилфумарат використовують для виготовлення розчинних та шипучих таблеток. Натрію стеарилфумарат використовується замість магнієвих та кальцієвих солей стеаринової кислоти у разі несумісності діючої речовини з іонами кальцію або магнію. Таку саму дію має натрій лаурилсульфат. Як ковзну речовину часто використовують тальк [499].

Ще одним представником групи ковзних та мастильних речовин є поліетиленгліколь (ПЕГ). При виробництві таблеток використовують поліетиленгліколи з молекулярною масою 4000-6000 у формі водних або спиртових розчинів — як ковзні і мастильні допоміжні речовини, а як зв'язувальні речовини при прямому пресуванні.

ПАР, зокрема натрій лаурилсульфат, полісорбат 80 застосовують у поєднанні з крохмалем як капіляроутворювач та розпушувач. Комбінація розпушувача і ПАР діє синергічно на розпадання таблетки, зумовлюючи механізм змочування, капілярності й здатності до набрякання. Також до складу таблеток уводять олії гідрогенізовані, які у концентрації 1-6 % (зазвичай разом із тальком) виконують роль ковзної речовини. У таблетках можуть використовуватись як зв'язувальні речовини, а також як матеріал, що формує матрицю з ліпофільною основою для контрольованого вивільнення діючих речовин. Асортимент гідрогенізованих олій представлено олією рициновою гідрогенізованою, олією соєвою гідрогенізованою, олією бавовняною гідрогенізованою, гліцерину дистеаратом, гліцеридами, гліцерил дибегенатом, гліцерину моностеаратом.

У виробництві таблеток (у процесах гранулювання й пресування) використовуються циклодекстрини. Проте вони мають погану плинність, тому

потребують використання мастильних речовин, наприклад, магнію стеарату (0,1% при пресуванні таблеткової маси). У групі циклодекстринів найчастіше застосовують мальтодекстрин, рідко декстрин та циклодекстран.

Для забезпечення стабільності при зберіганні, подовження терміну їх придатності до складу лікарських засобів уводять консерванти [501]. Найчастіше у прописах таблеток зустрічається метилпарабен, пропілпарабен, бутилгідроксіанізол. Метилпарабен та пропілпарабен активні проти дріжджових і пліснявих грибів, а також проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Бутилгідроксіанізол використовують як антиоксидант з антимікробними властивостями. Найбільшу активність виявляє відносно пліснявих грибів та грампозитивних бактерій, менш активний відносно грамнегативних бактерій [498]. Також фармацевтичні виробники використовують натрію метилпарабен, натрію пропілпарабен, натрію метилгідроксибензоат, натрію пропілгідроксибензоат.

До складу таблетованих лікарських форм як антиоксидант та консервант уводять аскорбінову, лимонну, винну кислоти.

Барвники використовують у виробництві таблеток для надання естетичного зовнішнього вигляду, позначення фармакотерапевтично групи та для розрізнення дози діючих речовин у складі таблеток. Найбільше представлена ця група заліза оксидом червоним, заліза оксидом жовтим, «Жовтий захід БСЕ», барвником «Понсо 4» та індигокарміном. Враховуючи, що виробництво твердих лікарських форм потребує введення допоміжних речовин і фармакотехнологічні властивості рослинного матеріалу, процес здебільшого потребує введення гранулювальних агентів.

4.8.2 Грануляція та її переваги

У фармацевтичній технології визначальними для якості кінцевого продукту є властивості вихідного матеріалу [497, 498]. Від них залежить вибір технологічної схеми, методів одержання, обладнання і режимів проведення

процесу. При виробництві твердих лікарських форм покращити технологічні властивості порошкоподібних речовин можна за рахунок їх гранулювання [501].

Грануляція — це сукупність спеціальних прийомів, за допомогою яких відбувається збільшення розміру частинок: маленькі агломеруються, компактуються або перетворюються на більші, відносно стійкі структури, в яких первинні частинки не змінюють своїх хімічних властивостей [499]. Одержані «зерна», так звані гранули, мають розміри від 0,2 до 4,0 мм залежно від їх подальшого використання. Здебільшого вони є напівпродуктами у виробництві таблеток або капсул [502].

Стадія грануляції здійснюється після змішування сухих порошкоподібних речовин до однорідної маси для рівномірного розподілу кожного компонента в суміші [502].

Головними завданнями, які дозволяє вирішити грануляція, є:

- попередження розшарування компонентів суміші, оскільки через різні розміри частинок і щільність менші і щільніші осідають, більші і легші концентруються зверху контейнера, що також важливо для однорідності дозування твердих лікарських форм;
- поліпшення властивостей сипкості порошкової суміші, оскільки багато порошків через їх маленькі розміри, нерівномірну форму і поверхневі характеристики зчіплюються між собою, що погіршує плинність, тому гранульований матеріал має більш-менш ізодіаметричну форму частинок;
- покращення здатності до ущільнення і підвищення твердості отриманих таблеток, оскільки використовуються зв'язувальні розчини як гранулювальні рідини [502].

При роботі з токсичними речовинами грануляція дозволяє знизити пилоутворення. Одержані при цьому гранули повинні мати відповідну механічну міцність і не бути пухкими [506]. Також цей процес дозволяє вирішити проблему агломерації гігроскопічних речовин, які при вбиранні вологи втрачають здатність рівномірно висипатися під дією власної маси. Гранульований матеріал навіть при абсорбції певної кількості вологи зберігає форму і розміри, а

відповідно, плинність [507].

Важливо те, що гранули, будучи щільнішими, ніж порошкоподібна суміш, займають менший об'єм на одиницю маси. Тому вони зручніші для зберігання або транспортування [508].

Існують два основних типи грануляції: волога, коли як зв'язувальні речовини використовуються розчини, та суха, коли не використовуються рідкі системи, а зв'язувальні речовини додають в масу у вигляді сухих порошоків [509, 510].

Є два види сухої грануляції:

а) брикетування – на високопотужних таблеткових машинах виготовляються великі таблетки – брикети, які потім подрібнюються;

б) валкове ущільнення – порошок стискається між двома валками для виготовлення матеріалу у вигляді шарів.

В обох випадках напівпродукт подрібнюють за допомогою відповідного обладнання для одержання гранульованого матеріалу, який, як правило, просіюється для відділення фракції з необхідними розмірами. Невикористана тонка фракція може перероблятися з метою уникнення втрат [510].

Зв'язувальний розчин або гранувальна рідина розподіляються в порошковій масі при механічному змішуванні мішалкою. На цьому етапі відбувається ріст гранул за рахунок двох основних механізмів: коалесценції (злиття) або нашаровування [509].

Тертя і розламування спричиняє зменшення розміру гранул і визначається їх міцністю і інтенсивністю змішування. Якщо сила ударів більша, ніж міцність гранул, то відбувається практично одночасне їх руйнування і злиття [511].

Виготовлення гранул вологою грануляцією може здійснюватися за двома напрямками залежно від обладнання, яке при цьому використовується. Є гранулятори, в яких для зволоження маси й одержання вологих гранул використовується деформація під дією різних зусиль зсуву: високих і низьких [509, 510].

Обладнання для вологої грануляції з високим зусиллям зсуву (наприклад,

калібратори) класифікується за геометричним розміщенням основного ротора, до якого монтується пристрій для перемішування. Він може бути встановленим зверху, знизу або з боку. Також є горизонтальні і вертикальні гранулятори [511].

Перевагами такого обладнання є те, що всі процеси (змішування, зволоження, перемішування і гранулювання) відбуваються в одному апараті за короткий проміжок часу [512].

Машини з низьким зусиллям зсуву поділяються на три класи залежно від моделі робочих елементів, що забезпечують деформацію маси шляхом бокових зміщень: роторні (планетарні), протинаправленої місильної дії (вимішувальні) і гвинтові.

В обладнанні першого типу коливається ротор, і лопать, що прікріплена до нього, проштовхує вологу масу крізь сито, розміри отворів якого визначають розміри отриманих гранул [510].

Використовуються перекидні гранулятори, які можуть відрізнятися геометричними розмірами і формою ємності для вимішування, а також типом розміщення висі, до якої кріпляться і надають руху робочі елементи [511].

Світові виробники обладнання для вологої грануляції, яке працює за принципом високого зусилля зсуву: «Littleford Day» (Італія), «Lodige» (Велика Британія), «Processal», «Aeromatic-Fielder», «GEA Niro» (Данія), «CEI-Collette» (Бельгія) [510].

В табл.1 наведено характеристику різних видів грануляції та їх особливості.

Таблиця 1

Характеристика видів грануляції

Вид грануляції	Особливості процесу гранулювання, переваги, устаткування
1	2
Грануляція у псевдозрідженому шарі – процес переходу тонкого порошку в «киплячий» стан при контакті з повітрям.	В устатковинах псевдозрідженого шару суміш лікарських і допоміжних речовин поміщають у циліндричну камеру із перфорованим дном, крізь яке пропускають повітря, азот або діоксид вуглецю з швидкістю, що поступово зростає. Коли газ починає барботувати крізь порошкоподібну суміш, утворюється так званий «киплячий шар», який забезпечує рівномірне перемішування, зволоження суміші, висушування гранул, опудрювання, і все це в одному апараті. Псевдозріджений шар забезпечує нетривалу взаємодію ЛР зі зволожувальним розчином і нагрітим повітрям, що позитивно для нестабільних препаратів. Одержані гранули міцні, з гладкою поверхнею та доброю плинністю. Світові виробники устатковин псевдозрідженого шару, які можуть використовуватися не лише для грануляції, а й для висушування напівпродуктів і покриття таблеток оболонкою: «BWI Huttlin», «Thomas Engineering» (США), «Aeromatic-Fielder», «GEA Niro» (Данія), «Fitzpatrick» (Бельгія), «Glatt» (Німеччина), «Vector» (США), «Heinen» (Німеччина), «Diosna» (Німеччина) та ін..

Продовж. табл. 1

1	2
Екструзія/сферонізація як метод грануляції широко використовується у фармацевтичній	Вони використовуються як наповнювачі твердих желатинових капсул або для одержання таблеток, які після вживання розпадаються на окремі пелети. При застосуванні екструзії/сферонізації є можливість одержати продукт з такими необхідними показниками:
промисловості та дозволяє отримати сферичні частинки – однакового розміру пелети діаметром 0,25-1,5 мм.	задовільна плинність, невеликий вміст дрібної фракції (низьке пилоутворення), висока міцність, простота нанесення оболонки, можливість перепакування пелет із капсул. Крім того, отримані пелети мають також переваги з фармакологічного погляду: менше подразнюють шлунково-кишковий тракт, знижують ризик побічних ефектів за рахунок дозованого вивільнення і підтримують концентрацію лікарських речовин у крові. Перевагою цього методу є виключення використання органічних розчинників і води та ще деяких етапів, що спрощує виробництво, збільшує ефективність; процес проходить безперервно. Недоліком цього методу є складність і необхідність використання високої температури. Він застосовується для збільшення розчинності важкорозчинних лікарських речовин, маскування гіркого смаку і з метою одержання засобів з контрольованим вивільненням лікарських речовин, біодоступність яких у лікарській формі, одержаній

Продовж. табл.1

1	2
	екструзією плавленням, є вищою. Обладнання для екструзії і сферонізації випускається такими фірмами, як «Glatt» (Німеччина), «GEA Niro» (Данія), «Freund» (Німеччина), «Vector» (США), «Aeromat ic- Fielder» (Данія), «Верех Носокava «(Німеччина) та ін..
Розпилювальне висушування є найбільш близьким до грануляції.	Цей метод є найстарішою формою сушіння й одним із кількох способів, що дають можливість перетворити рідину, суспензію або нев'язку пасту на сухе тверде тіло із задовільною плинністю в одному обладнанні. Простота і гнучкість процесу робить його зручним для одержання різноманітних фармацевтичних продуктів: ферментів, антибіотиків, вітамінів і допоміжних речовин, призначених для прямого пресування, таких, як лактоза, манітол, мікрокристалічна целюлоза та ін.. Як і всі процеси гранулювання, цей метод також має обмеження. Він не використовується для виробництва гранул із середнім розміром частинок понад 200 мкм; а також вимагає складнішого теплообмінного обладнання для відведення тепла. Перший етап здійснюється за допомогою або роторного розпилювача, або форсунок, вмонтованих у камері
	апарата. Є три типи роторних розпилювачів: лопатеві, з колесом на підшипниках і дискові (безлопатеві). Форсунки можуть бути акустичними, пневматичними, а також працювати під тиском. На етапі сушіння використовуються горизонтальні і вертикальні камери для висушування, з конічною або плоскою основою. Обладнання для розпилювального

Продовж. табл. 1

1	2
	висушування може відрізнятися не лише геометричними параметрами, а й робочими режимами. Воно випускається такими фірмами, як «Allgaier», «Glatt» і «Heinen» (Німеччина), «GEA Niro» (Данія).
Останнім часом з метою удосконалення процесу грануляції, для збільшення продуктивності виробництва твердих лікарських форм розроблено нові методи і підходи до проведення гранулювання порошкових сумішей, а саме: парова грануляція, термопластична грануляція плавленням, суха грануляція з активацією вологи, вологий метод гранулювання, термічний адгезійний процес грануляції, пінна грануляція [504].	
Суха грануляція з активацією вологи характеризується активним формуванням гранул при зволоженні без нагрівання і висушування маси.	Метод складається з таких етапів, як розподіл вологи шляхом абсорбції та агломерації. Одержані таблетки мають кращу однорідність вмісту; використовується дуже мало гранулювального розчину, за рахунок чого зменшується час висихання, і виходять гранули із задовільною плинністю. Під час агломерації лікарські речовини змішуються з наповнювачами і склеювальними допоміжними речовинами до однорідності. Одержана порошкова суміш становить 50-80 % складу маси для грануляції. Після чого при перемішуванні розпилюється вода (1–4 %). Склеювальні речовини, контактуючи з краплями води, адсорбують їх і стають клейкими, що при круговому перемішуванні мішалкою сприяє зв'язуванню лікарських і допоміжних речовин. У процесі утворюються агломерати невеликих розмірів (150–500 мкм), оскільки використовується невелика кількість води порівняно з іншими методами грануляції. Для адсорбування вологи використову-

Продовж. табл. 1

1	2
	ють спеціальні наповнювачі: мікрокристалічну целюлозу, кремнію діоксид, крохмаль картопляний. При контакті вони вбирають воду зі зволжених агломератів,
	унаслідок чого відбувається рівномірний розподіл вологи й отримана суміш стає відносно сухою. Рівномірний фракційний склад одержаного гранулята забезпечується також тим, що великі агломерати при адсорбуванні вологи руйнуються.
Метод грануляції зволоженням	Має аналогічний вищеописаному принцип активації склеювальної речовини шляхом додавання невеликої кількості рідини. Для видалення надлишку вологи додаються адсорбенти типу мікрокристалічної целюлози, що дозволяє виключити стадію висушування.
Процес термічної грануляції	Складається із таких стадій: змішування лікарських і допоміжних речовин до однорідної маси, додавання невеликої кількості рідини, формування гранул при нагріванні до температури 30–130°C й обертанні закритого корпусу гранулятора. Здебільшого висушування не проводиться, оскільки додається незначна кількість рідини. Після охолодження і просіювання одержується гранулят бажаного розміру, який має задовільну плинність і пресованість для одержання таблеток із низьким значенням крихкості, необхідною міцністю, які можуть містити у великій кількості лікарські речовини з низькою здатністю до пресування.
Пінна грануляція	Особлива тим, що зв'язувальні розчини додаються у вигляді піни. До переваг методу можна віднести те, що немає необхідності застосовувати форсунки для

1	2
	розпилювання зв'язувального розчину, використовується менша кількість води для грануляції, коротший технологічний цикл, тому нижча собівартість продукції, зв'язувальний розчин у вигляді піни рівномірно розподіляється, не відбувається перезволоження маси для грануляції. Крім того, метод дозволяє отримати гранулят із лікарських речовин, чутливих до дії вологи.

Широкий вибір методів грануляції дає можливість отримати масу для таблетування і наповнення капсул із лікарських речовин з різними фізико-хімічними і технологічними властивостями.

Різні значення спресованості можна пояснити зміною умов пресування. Тому для виготовлення гранул з бажаними властивостями необхідно правильно підбирати склад і режими проведення гранулювання [509].

Формування гранул при вологій грануляції у змішувачах із високим зусиллям зсуву залежить від рівня просоченості агломератів рідиною, який буде різним при різних кількостях гранулювального розчину [510].

Фізичні характеристики лікарських і допоміжних речовин, їх тип і кількість можуть впливати на швидкість і кінцевий ступінь ущільнення отриманих гранул [512].

Залежно від загальної площі поверхні вихідної сировини, пов'язана з розмірами частинок та їх пористістю, може бути необхідна різна кількість гранулювального розчину. Здатність вихідного матеріалу адсорбувати рідину може також впливати на цей показник [511].

При зменшенні розміру частинок для одержання у калібраторі гранул однакового розміру необхідна більша кількість розчину для гранулювання [512]. Такі параметри процесу, як швидкість мішалки, метод і швидкість уведення

гранулювальної рідини, рівень завантаження ємності змішувача і час вимішування після зволоження відіграють ключову роль при грануляції, оскільки вони впливають на розподіл зв'язуючого розчину в порошковій масі і на ступінь ущільнення [510].

Установлено, що пресованість гранул є дуже чутливою до умов процесу грануляції. Розмір гранул збільшується при збільшенні кількості рідини, швидкості мішалки і скороченні часу вимішування. Пористість при цьому зменшується, що викликає зниження міцності таблеток. Однак при зростанні швидкості мішалки одержують однорідний гранулят з вузьким діапазоном фракційного складу [511].

Для оптимального проходження процесу грануляції в змішувачах рівень їх завантаження не має перевищувати $2/3$ об'єму камери [512].

До факторів, які можуть впливати на якість гранул, відносять розміщення і тип форсунок, а також склад матеріалу для грануляції. Вплив таких змінних, як час змішування, параметри ємності змішувача і температура продукту, залежить від головних факторів, перелічених вище [510].

4.8.2.1 Визначення кінцевої точки при вологій грануляції

Властивості гранул визначають частково за якістю і характеристиками отриманої кінцевої лікарської форми. Найскладнішим завданням при проведенні вологій грануляції у змішувачах із високим зусиллям зсуву (наприклад, калібраторах) є установлення кінцевої точки процесу та відтворюваності, що досягається контролюванням різних змінних процесу [510, 513].

Кінцевою точкою може вважатися момент досягнення необхідного середнього розміру частинок або розподілу частинок за розмірами — фракційного складу. Було встановлено, що при досягненні бажаної кінцевої точки властивості гранул і в подальшому таблеток є дуже подібними, незалежно від режимів грануляції, наприклад з швидкості сікача або крильчатки чи швидкості уведення зв'язувального розчину [510].

Для визначення кінцевої точки виявляють зміни протягом грануляції. Це дозволяє оптимізувати процес, оскільки оцінюються вихідна сировина й оптимальна тривалість процесу; вдається досягти відтворюваності технології кожної серії (однорідність) за рахунок узгодженості між режимами їх проведення і дотримання протоколів серії. Можна усунути несправності шляхом виявлення механічних проблем і порушень при змішуванні [513].

Є різні підходи установа кінцевої точки грануляції. Вони згруповані у дві категорії: непрямі і прямі вимірювання. При непрямому контролюються електричні і механічні параметри двигуна гранулятора, оскільки їх зміна пов'язана зі зміною консистенції порошкової маси при вологій грануляції. Існує тісний зв'язок між консистенцією вологої маси і фізико-технологічними властивостями отриманих гранул: розмірами, фракційним складом, щільністю, плинністю і крихкістю. Зміни складу і режимів процесу пов'язані консистенцією і властивостями сухих гранул, а також із енергоємністю мішалки гранулятора [510, 513].

При прямому вимірюванні в процесі грануляції контролюються фізико-хімічні властивості порошкової маси. Для цього використовують відповідні вимірювальні прилади, які допомагають досягнути відтворюваності процесу [509].

До електричних характеристик двигуна відносять швидкість його роботи й енергоємність, до механічних — крутний момент і тахометрію [512].

До режимів процесу грануляції, які впливають на його кінцеву точку, відносять швидкість роботи сікача і крильчатки, швидкість потоку і метод уведення гранулювального розчину, навантаження крильчатки (лопаті), час змішування після зволоження [511].

Параметри продукту, що піддається грануляції, які впливають на завершеність процесу: кількість і тип гранулювального розчину, поверхневий натяг, в'язкість, здатність до адгезії, фракційний склад, розчинність, змочуваність суміші, а також схильність до поліморфізму, утворення гідратів і сольватів, форма частинок і, відповідно, їх здатність до ущільнення [510].

Параметри і структура обладнання, які необхідно враховувати при грануляції: розміри і форма камери змішувача, лопаті мішалки і сітки [509, 510].

Споживання енергії двигуном гранулятора пов'язано з опором суміші лопатям мішалки, який змінюється при зміні консистенції порошкової маси. Енергоємність використовується для визначення кінцевої точки грануляції за рівнем просоченості агломератів рідиною, ущільненням маси і збільшенням гранул.

Для визначення кінцевої точки грануляції актуально вимірювання крутного моменту з метою контролю контролювання характеристик пресованих таблеток: твердість, крихкість, час розпадання [511, 513].

Властивості гранул для певного складу є функцією режимів процесу, таких, як швидкість крильчатки, кількість гранулювальної рідини і часу вимішування після зволоження. Тому час, необхідний для завершення грануляції, є критичною величиною.

Швидкість введення рідини у масу, що гранулюється, необхідно підбирати таким чином, щоб уникнути локального перезволоження порошкової маси, разом з тим швидкість додавання розчину має бути достатньою для того, щоб час обробки не перевищував 2-5 хв.

Різні статті були опубліковані стосовно виявлення кінцевої точки вологої грануляції у змішувачах із високим зусиллям зсуву за допомогою звукових і вібраційних сигналів, а також інфрачервоних (ІЧ) датчиків [510, 512].

Кінцева точка може бути визначена кількісно за допомогою безрозмірних величин, які набувають певного числового значення для кожного стану грануляту; до них належать число Ньютона, Фруда і Рейнольда.

Отже, на основі аналізу літературних даних можна виділити декілька загальних правил проведення вологої грануляції:

- при гранулюванні частинок з більшими розмірами час вимішування зменшується;
- при використанні більшої кількості зв'язувального розчину необхідно менше часу для перемішування, що дозволяє отримати гранули з більшими

розмірами частин лікарських речовин з меншими розмірами мають більшу площу поверхні і потребують більше зв'язувального розчину і /або часу вимішування;

— при збільшенні часу вимішування і, відповідно, кількості уведеного зв'язувального розчину одержують гранули з більшим ступенем ущільнення (в певній точці);

— збільшення гідрофобності або зменшення змочуваності потребує більшої кількості зв'язувального розчину і /або часу вимішування.

Правильно установлена кінцева точка грануляції необхідна для спресування таблетки з відповідними показниками (розчинення, розпадання) [513].

4.8.3 Експериментальні дослідження з вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі сухого екстракту

При розробці складу таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської необхідно вибрати такі ДР, використання яких покращить плинність та пресованість, і раціональний зволожувач, що дозволить отримати таблетки з відповідними показниками якості.

Для цього було відібрано 25 речовин. Усі вони були згруповані в п'ять груп по п'ять факторів згідно з їх призначенням стосовно здатності змінювати технологічні властивості сумішей для гранулювання. Кожен фактор вивчався на п'яти рівнях. Як гранулювальний агент використовували воду та водні розчини зв'язувальних речовин — полівінілпіролідону та метилцелюлози. Перелік допоміжних речовин, що використовувались, наведено у табл. 1.

При розробці складу таблеток, що містили 50 мг сухого екстракту шоломниці байкальської (доза установлена на підставі фармакологічних досліджень), використовували такі допоміжні речовини в розрахунку на одну таблетку: речовини групи А – 9%, В – 57,5%, С – 17%, D – 1% та Е – 0,5%.

Таблиця 1

Допоміжні речовини, що вивчалися при розробці таблеток

Фактори	Рівні факторів
А – зв’язувальні речовини	a_1 – розчин МЦ 1% a_2 – вода a_3 – водний розчин ПВП 5% a_4 – водний розчин ПВП 16% a_5 – водний розчин ПВП 10%
В – формоутворювачі	b_1 – ПВП b_2 – Гранулак 200 b_3 – Таблетоза 80 b_4 – Гранулак 200 + МКЦ b_5 – Ludipress
С – розпушувальні речовини	c_1 – натрію крохмаль гліколят c_2 – натрій кроскармелоза c_3 – крохмаль кукурудзяний c_4 – крохмаль картопляний + натрій кроскармелоза c_5 – Plasdon S630
Д – мастильні речовини	d_1 – натрію лаурилсульфат d_2 – магнію стеарат d_3 – кислота стеаринова d_4 – ПЕГ 4000 d_5 – кальцію стеарат
Е – ковзні речовини	e_1 – Vitocel e_2 – арбоцель-300 e_3 – тальк e_4 – аеросил e_5 – арбоцель-80

Отримували таблетки масою 0,3 г, діаметром 10 мм плоскоциліндричної форми, які досліджували за показниками якості.

Із метою зменшення похибки експерименту був застосований метод математичного планування, а саме: латинський квадрат третього порядку, який дозволяє при проведенні 25 дослідів установити вплив 25 допоміжних речовин на основні показники якості маси і таблеток. Відгуками служили: насипна густина, плинність таблеткової маси, зовнішній вигляд таблеток, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання, середня маса і однорідність маси, які оцінювали за загальноприйнятими методиками.

Досліди було реалізовано у двох повторюваностях [514, 515]. Матриця планування експерименту та отримані результати наведені у табл. 2. Для опрацювання результатів дослідження застосовували програму в режимі Excel, що дозволило оперативно здійснювати статистичну обробку результатів досліджень.

Отримані дані підлягали дисперсійному аналізу, після чого на наступному етапі для значущих факторів були проведені множинні порівняння отриманих результатів за допомогою критерію Дункана і відібрані кращі з них. Результати дисперсійного аналізу наведено в табл. 3.

Результати статистичної обробки даних показали, що на показники насипної густини таблеткових мас впливають фактори у залежностях $A > D > C > E > B$. При цьому вплив фактора А відображається таким ранжованим рядом: $a_4 = a_2 = a_3 > a_5 > a_1$. Допоміжні речовини з групи мастильних речовин на насипну густину впливають наступним чином: $d_5 > d_1 = d_2 > d_3 = d_4$. Найвище значення ефективності впливу рівнів фактора С на показник насипної густини має Plasdon S630, а найнижче — крохмаль картопляний + натрій кроскармелоза. При додаванні ковзних речовин найвищі значення отримували з використанням кремнію діоксиду, а найнижчі спостерігались при уведенні до таблеткової маси арбоцелю-80. Вплив виду наповнювача на досліджуваний показник можна проранжувати таким чином: таблетоза 80 = лактоза і МКЦ = Ludipress > ПВП > лактоза.

Під час проведених досліджень було встановлено, що на показник плинності таблеткових мас впливають фактори $A > E > B > D$, при незначущості фактора C . Ранжований ряд переваг для зразків зв'язувальних речовин має такий вигляд: $a_3 > a_2 > a_1 = a_4 > a_5$. Серед групи ковзних допоміжних речовин залежність відображається таким рядом: Vitocel > арбоцель-300 = аеросил = арбоцель-80 > тальк. Серед наповнювачів найвищі результати плинності забезпечує лактоза та суміш лактози з МКЦ і незначно поступаються ПВП, таблетоза-80 та Ludipress, що мали дуже схожі результати під час проведення експерименту. При використанні групи мастильних речовин провідні позиції займав ПЕГ-4000.

Порівняння середніх значень результатів показників стійкості таблеток до роздавлювання можна представити такою залежністю: $A > E > C > B > D$. Ранжований ряд досліджуваного показника для групи зв'язувальних речовин має такий вигляд $a_5 > a_4 > a_1 > a_2 > a_3$. Вивчені ковзні речовини, визначені за їх впливом на міцність отриманих таблеток, можна розмістити в такій послідовності: $e_1 > e_2 > e_5 = e_4 > e_3$. Отже, найкращі результати було отримано для таблеток, які містили Vitocel, незадовільний результат спостерігався при додаванні тальку. Проведені дослідження і підрахунки дозволили також визначити лідерів серед групи C (розпушувальних речовин). Найміцніші таблетки містять натрій кроскармелозу, найнижчі значення відмічено при додаванні натрію крохмалю гліколяту. Ранжований ряд для наповнювачів має такий вигляд: Ludipress > ПВП = лактоза = таблетоза-80 = лактоза і МКЦ. Для фактора D найкращі результати забезпечує використання ПЕГ-4000 і кальцію стеарату.

На показник зовнішнього вигляду таблеток статистично значуще впливають фактори $A > D > B$, при незначущості факторів C та E . Множинні порівняння фактора A дозволили встановити таку залежність: $a_2 = a_3 = a_4 > a_1 = a_5$, для фактора D – $d_4 = d_5 > d_1 = d_2 = d_3$, для фактору B – $b_1 > b_2 = b_3 = b_4 = b_5$.

На показник зовнішнього виду таблеток статистично значуще впливають фактори: $A > D > E$, при незначущості факторів B та C .

Таблиця 2

П'ятифакторний експеримент на основі 5 x 5 гіпер-греко-латинського квадрата та результати дослідження таблеткових мас для таблетування і таблеток

№	A	B	C	D	E	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '	y ₇	y ₇ '	y ₈	y ₈ '	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	0,44	0,42	3,4	3,6	69	66	4	5	4	5	0,46	0,48	4	5	5,02	4,98	0,33	0,37
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	0,45	0,45	3,8	4,0	68	71	4	4	4	4	0,54	0,56	8	8	5,34	5,65	0,76	0,77
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	0,40	0,43	2,0	2,3	65	67	5	5	5	4	0,64	0,63	5	4	4,77	4,65	0,87	0,88
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	0,41	0,43	3,8	3,6	66	68	4	4	5	5	0,45	0,50	5	5	5,56	5,30	0,78	0,76
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	0,47	0,45	2,9	3,3	78	75	4	5	4	4	0,44	0,43	4,5	8	5,40	5,55	0,67	0,63
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	0,48	0,47	4,8	5,2	57	58	4	4	5	5	0,95	0,84	5	6	6,78	6,74	0,75	0,74
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	0,45	0,48	4,6	4,9	56	54	5	5	5	5	0,87	0,93	4,5	5,5	6,93	6,95	0,56	0,54
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	0,59	0,57	4,7	5,0	61	64	5	5	5	5	0,91	0,99	6,5	6	6,99	6,89	0,85	0,81
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	0,61	0,64	4,7	4,5	55	57	5	4	5	5	0,55	0,60	6	6	5,40	5,47	0,64	0,67
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	0,54	0,53	2,1	2,5	45	49	4	5	4	5	1,50	1,45	4	5	5,76	5,64	0,77	0,76
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	0,64	0,61	5,00	5,4	44	42	5	5	5	5	1,15	1,20	3,50	4,5	5,00	5,40	0,87	0,83
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	0,42	0,40	5,5	6,0	37	38	5	5	5	5	1,23	1,25	4	3	6,29	6,40	0,85	0,84
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	0,57	0,55	4,6	5,4	42	46	5	4	4	5	0,95	1,00	3	3	5,89	5,99	0,65	0,62
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	0,52	0,55	6,4	6,2	34	33	5	5	5	5	0,89	0,85	3,5	3,5	6,14	6,08	0,89	0,91
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	0,55	0,50	6,7	6,6	75	74	5	5	5	5	0,52	0,49	8,5	8	6,20	6,34	0,81	0,86
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	0,50	0,50	4,0	3,0	76	78	5	5	5	5	0,46	0,44	7	8,5	4,32	4,45	0,77	0,75
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	0,52	0,57	3,4	3,4	77	79	5	5	5	5	0,56	0,61	9,5	7,5	4,45	4,67	0,79	0,83
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	0,53	0,50	3,7	3,2	74	72	5	5	5	5	0,53	0,48	7	8	4,05	4,20	0,85	0,84
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	0,50	0,55	2,0	3,0	75	77	5	5	5	5	0,35	0,33	8	9	3,50	3,42	0,92	0,91
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	0,59	0,60	3,5	3,3	69	69	4	5	5	4	0,69	0,69	8,5	8	3,50	3,30	0,85	0,89
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	0,47	0,52	2,0	2,5	87	85	5	5	5	5	0,42	0,46	14,5	13	4,98	4,96	0,45	0,42
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	0,49	0,54	2,7	2,3	86	89	5	5	5	5	0,35	0,36	13	12	4,44	4,32	0,73	0,78
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	0,56	0,57	2,0	2,2	89	90	4	4	4	4	0,34	0,29	14	15,5	4,76	4,84	0,66	0,67
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	0,54	0,53	3,0	3,5	95	97	4	4	4	4	0,44	0,50	14	13	4,66	4,54	0,79	0,8
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	0,48	0,46	2,0	2,5	100	98	4	4	4	4	0,23	0,30	15	14,5	4,48	4,40	0,33	0,34

Примітка: y₁ і y₁' – насипна густина, г/мл, y₂ і y₂' – плинність г/с; y₃ і y₃' – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₄ і y₄' – пресування, бали; y₅ і y₅' – зовнішній вигляд, бали; y₆ і y₆' – стираність таблеток, %; y₇ і y₇' – розпадання таблеток, хв; y₈ і y₈' – однорідність маси, %; D і D' – функція бажаності.

Таблиця 3

Дисперсійний аналіз експериментальних даних із визначення фармако-технологічних властивостей таблеток, отриманих методом вологої грануляції

Джерело дисперсії	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середні квадрати	$F_{\text{експ.}}$	$F_{0,05}$	Гіпотеза H_0
1	2	3	4	5	6	7
u_1 – насипна густина						
Фактор A	4	0,07	0,02	43,9316	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор B	4	0,02	0,00	10,4528	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор C	4	0,022	0,005477	12,9200	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,024	0,005947	14,0259	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	0,021	0,005212	12,2924	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,03	0,006547	15,4410		
Похибка	25	0,01	0,00			
Загальна сума	49	0,20				
u_2 – плинність						
Фактор A	4	65,2200	16,30	155,2790	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор B	4	2,9900	0,75	7,1267	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор C	4	1,5152	0,3788	3,6100	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	2,0692	0,5173	4,9267	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	9,7932	2,4483	23,3171	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	4,69	1,1718	11,16		
Похибка	25	2,62	0,10			
Загальна сума	49	88,9002				
u_3 – стійкість таблеток до роздавлювання						
Фактор A	4	12170,68	3042,67	1170,2577	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор B	4	416,68	104,17	40,0654	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор C	4	729,08	182,27	70,10	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	296,08	74,02	28,4692	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	1002,88	250,72	96,4307	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	414,08	103,52	39,8153		
Похибка	25	65,00	2,60			
Загальна сума	49	15094,48				
u_4 – пресування						
Фактор A	4	2,52	0,63	5,2500	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор B	4	0,72	0,18	1,5000	2,74	$\beta_j = 0$
Фактор C	4	0,92	0,23	1,9200	2,74	$\gamma_k = 0$
Фактор D	4	1,72	0,43	3,5833	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	1,52	0,38	3,1667	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	1,12	0,28	2,3333		
Похибка	25	3,00	0,12			
Загальна сума	49	11,52				

у ₅ – зовнішній вигляд						
Фактор А	4	3,00	0,75	7,5000	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	1,60	0,40	4,0000	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,4	0,1	1,00	2,74	$\gamma_k = 0$
Фактор D	4	2	0,5	5	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	0,4	0,1	1	2,74	$\rho_r = 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,60	0,15	1,5		
Похибка	25	2,50	0,10			
Загальна сума	49	10,5				
у ₆ – стираність таблеток						
Фактор А	4	3,03	0,76	664,1298	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,18	0,05	40,4982	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,415492	0,103873	91,12	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,245732	0,061433	53,8886	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	0,384352	0,096088	84,2877	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,54	0,135623	118,9675		
Похибка	25	0,03	0,001			
Загальна сума	49	4,829672				
у ₇ – розпадання таблеток						
Фактор А	4	576,10	144,03	205,7500	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	11,00	2,75	3,9286	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	34,55	8,6375	12,34	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	2,15	0,5375	0,7679	2,74	$\delta_l = 0$
Фактор E	4	15,2	3,8	5,4286	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	5,00	1,25	1,7857		
Похибка	25	17,50	0,70			
Загальна сума	49	661,5				
у ₈ – однорідність маси						
Фактор А	4	37,16	9,29	755,2079	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	1,85	0,46	37,5115	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	1,909028	0,477257	38,80	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	1,818828	0,454707	36,9680	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	2,809988	0,702497	57,1136	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	1,28	0,320577	26,0632		
Похибка	25	0,31	0,01			
Загальна сума	49	47,129448	9,29			
D – функція бажаності						
Фактор А	4	0,39	0,10	247,5302	2,74	$\alpha_i \neq 0$
Фактор В	4	0,20	0,05	123,5101	2,74	$\beta_j \neq 0$
Фактор С	4	0,155548	0,038887	97,71	2,74	$\gamma_k \neq 0$
Фактор D	4	0,097468	0,024367	61,2236181	2,74	$\delta_l \neq 0$
Фактор E	4	0,042388	0,010597	26,6256281	2,74	$\rho_r \neq 0$
Залишок (взаємодія)	4	0,37	0,092022	231,211055		
Похибка	25	0,01	0,0004			
Загальна сума	49	1,264138				

Згідно дисперсійним аналізом показників однорідності дозування отриманих таблеток вплив чинять усі п'ять груп допоміжних речовин: $A > E > C > B > D$ із такими ранжованими рядами переваг: $a_4 > a_5 > a_1 > a_3 > a_2$; $e_2 = e_3 > e_4 > e_1 = e_5$; $c_1 = c_3 > c_5 = c_2 > c_4$; $b_4 = b_5 > b_1 = b_3 > b_2$; $d_2 = d_3 > d_4 > d_1 = d_5$.

На стираність таблеток статистично значуще впливають усі п'ять факторів, ранжований ряд яких має такий вигляд: $A > C > E > D > B$. При цьому найкращі показники стираності при використанні зв'язувальних речовин отримували при додаванні 10% водного розчину полівінілпіролідону, а незадовільні результати — при додаванні води та 5 % водного розчину полівінілпіролідону. Провідні позиції серед розпушувачів займає натрій кроскармелоза, з групи ковзних речовин лідерами виявились аеросил та арбоцель. Визначено, що найкращі показники стираності таблеток спостерігаються при використанні комбінації гранулаку 200 з МКЦ та натрію лаурилсульфату як мастильної речовини.

Дисперсійний аналіз показників розпадання таблеток свідчить про статистичну значущість всіх факторів, окрім фактора D. Так, ранжований ряд зв'язувальних речовин має такий вигляд: $a_2 = a_3 > a_1 > a_4 > a_5$. Серед розпушувальних речовин залежність має такий вигляд: $c_1 = c_3 = c_4 = c_5 > c_2$. Аналітична оцінка групи фактора E за їх впливом на досліджуваний показник вказує на таку залежність: $e_3 = e_4 = e_5 > e_2 > e_1$.

Враховуючи, що при розгляданні ряду переваг за кожним з відгуків були отримані у деяких випадках суперечливі результати, для вибору оптимального складу використовували узагальнений показник — функцію бажаності (рис. 1). Для цього всі значення відгуків переводили у безрозмірні величини та проводили дисперсійний аналіз.

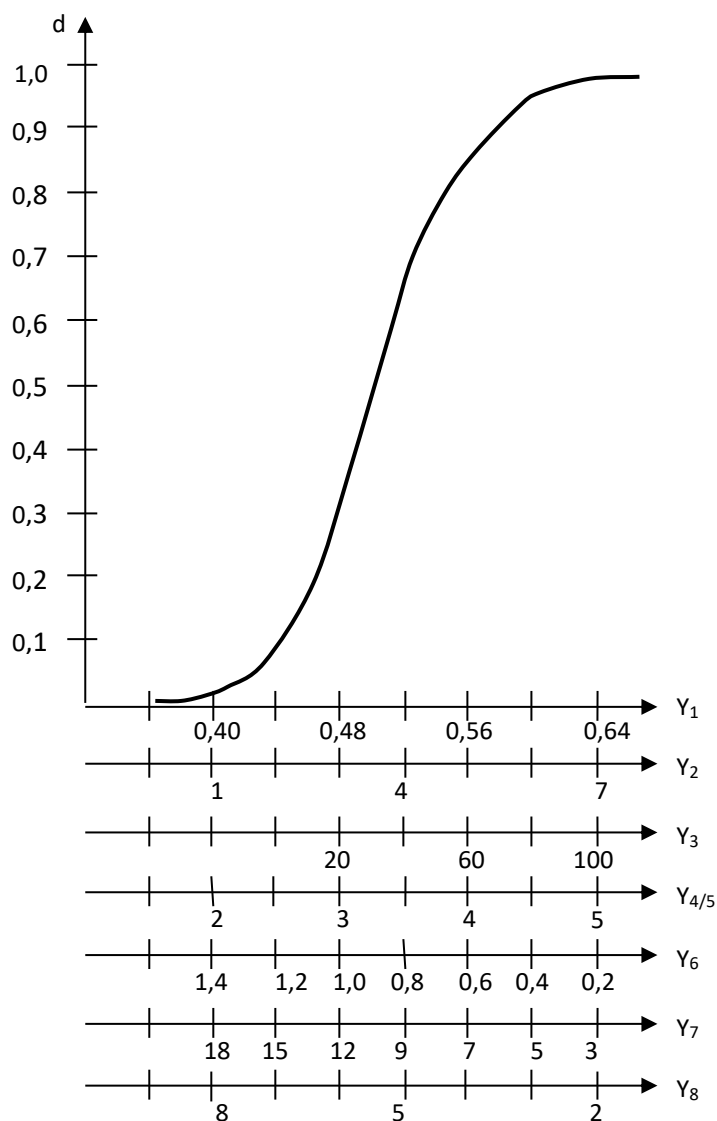


Рис.1 Функція бажаності

Порівняння отриманих середніх значень рівнів вивчених факторів показало, що за сукупністю всіх відгуків із використанням функції бажаності ряд переваг можна відобразити такими залежностями: $a_4 > a_3 > a_2 > a_1 > a_5$; $b_4 > b_3 = b_2 > b_5 > b_1$; $c_2 = c_3 > c_1 > c_4 > c_5$; $d_5 > d_2 = d_3 > d_4 = d_1$; $e_3 > e_4 > e_1 = e_5 > e_2$.

Отже, для подальших досліджень було відібрано: 16% водний розчин ПВП для використання як зв'язувальної речовини, суміш гранулаку 200 із МКЦ як наповнювач, натрію кроскармелозу та крохмаль кукурудзяний як розпушувальні речовини, кальцію стеарат як змастильну речовину і тальк та аеросил як ковзні речовини.

4.8.4 Експериментальні дослідження з вивчення кінетики сушки

У процесі гранулювання між частинками утворюються певні зв'язки, які забезпечують пластичність матеріалу і дозволяють змінювати форму гранул без їх руйнування [516]. Для отримання готового продукту необхідно зміцнити зв'язки, надавши жорсткості структурі, що була отримана в процесі гранулювання. Це досягається видаленням рідкої фази або переведенням її в тверду в процесі сушіння грануляту, що приводить до інтенсивної кристалізації твердих компонентів усередині гранули [517]. У процесі сушіння утворюються нові фазові контакти, кристалічні спайки між окремими частинками гранули, що приводить до підвищення міцності. Кінцевий вміст вологи в продукті значною мірою визначає його фізико-механічні властивості (міцність, злежуваність, гігроскопічність та ін.), а зі збільшенням вмісту вологи фізико-механічні властивості значно погіршуються. Волога, що входить до складу гранул, включає поверхневу вологу, що утримується в гранулах механічними силами зчеплення, сорбційну вологу, утримувану внаслідок адсорбції і абсорбції та капілярну вологу, що заповнює капіляри і пори гранул [518]. Для дослідження кінетики сушіння масу висушували за допомогою поличкової сушарки та «Glatt» HP 10. Вивчення кінетики сушіння особливо важливе при виробництві твердих лікарських форм на рослинній основі, коли необхідно забезпечити мінімальний вплив температури впродовж сушіння й отримати якісний готовий продукт.

Проведено дослідження з вивчення сушки в різних сушарках. При сушінні в сушарці поличкового типу втрата вологи в перші 40 хв. відбувається досить інтенсивно, далі цей процес сповільнюється. Для отримання необхідної залишкової вологості гранул (2,5 – 3 %) час сушіння в поличковій сушарці має становити 1,5 год при температурі $55 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Цей показник значно скорочується в сушарці псевдозрідженого шару, де процес тепломасообміну йде інтенсивніше: вже через 5 хв вміст вологи в гранулах становить 9 %, а через 10 хв досягає оптимального значення – 2,5 – 3 %. Однак за рахунок великої швидкості дифузії вологи з грануляту, а також значного потоку повітря в сушарці

псевдозрідженого шару утворюється більша кількість дрібної фракції. Тому були проведені дослідження впливу способу сушіння на плинність грануляту і вивчені показники якості отриманих таблеток: стійкість до роздавлювання і міцність на стирання. Результати наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Характеристика гранул, отриманих у сушарках різного типу

Показники	Одиниці вимірювання	Гранули, отримані в сушарках	
		поличкового типу	псевдозрідженого шару «Glatt»
Текучість гранул	с/100 г зразка	$15,7 \pm 1,75$	$21,18 \pm 1,28$
Стійкість таблеток до роздавлювання	Н	$75 \pm 2,3$	$70 \pm 1,8$
Стираність таблеток	%	$0,24 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,012$

Примітка: n = 5, P = 95%.

Як видно з наведених у таблиці даних, гранули, висушені в сушарках обох типів, мають хорошу текучість, а таблетки за стійкістю до роздавлювання і міцністю на стирання відповідають вимогам ДФУ. Текучість знижується незначно – з 15,7 до 21,18 с при використанні сушарки з псевдозрідженим шаром, що не впливає на точність дозування при таблетуванні, але час сушіння вологого грануляту скорочується майже в 10 разів.

З огляду на те, що процес сушіння гранул у псевдозрідженому шарі супроводжується зміною фракційного складу грануляту за рахунок інтенсивної стираності гранул, на наступному етапі вивчали стираність гранул у псевдозрідженому шарі. Гранули сушили при температурі 55-60⁰С і швидкості повітря від 1,5 до 3,5 м³/хв. Отримані гранули розподіляли на фракції крізь набір сит з діаметром отворів 0,063; 0,1; 0,2; 0,25; 0,315; 0,5; 0,8; 1,0; 2,0 мм, визначаючи середній розмір гранул через кожні 5 хв протягом 25 хв. Отримані результати досліджень свідчать, що стирання змінює фракційний склад грануляту (рис. 4).

Із плином часу змінюється середній розмір гранул (через 25 хв зменшується з 0,65 до 0,45 мм). Однак такі зміни не впливають на основні технологічні параметри отриманої таблеткової маси.

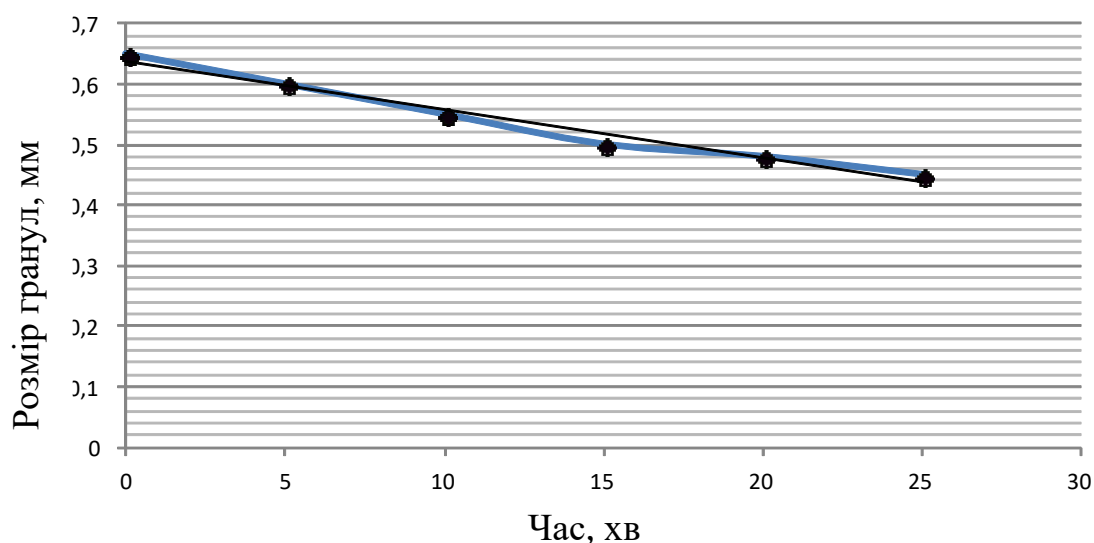


Рис. 4. Залежність середнього розміру гранул в сушарці псевдозрідженого шару від часу сушіння

Також проведені дослідження з вивчення вмісту в таблетковій масі фракції розміром менше 0,1 мм (рис. 5).

Із рис. 5 видно, що з плином часу швидкість стирання зменшується, а кількість дрібної фракції ($< 0,1$ мм) у шарі змінюється. Це пояснюється тим, що на початку процесу псевдозрідження руйнуються найбільші і не дуже міцні частинки, що мають неправильну форму з виступаючими кутами, при цьому

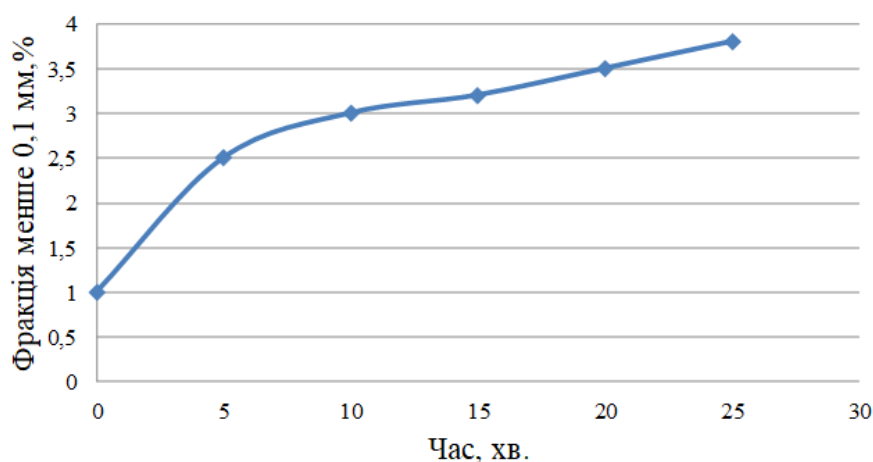


Рис. 5 Швидкість утворення пилової фракції в процесі сушіння

вони поступово округлюються. Сферична форма частинок дає менше можливостей для стирання, ніж неправильна. Утворені в шарі дрібні частинки на початку процесу псевдозрідження зменшують стирання, оскільки пом'якшують зіткнення більших частинок, виступаючи амортизаторами при зіткненні. Істотний вплив на інтенсивність стирання чинить швидкість повітря, що продувається при псевдозрідженні.

Зі збільшенням швидкості повітря, що продувається, зростає інтенсивність перемішування частинок і кількість їх взаємодій, що призводить до стирання гранул. Тому на наступному етапі було вивчено вплив швидкості псевдозрідження на кількість пилоподібної фракції. Сушіння проводили при швидкості повітря від 1,5 до 3,0 м³/хв. Отримані дані зображено на рис. 4.27.

Для запобігання значному стиранню гранул доцільно проводити процес сушіння в більш м'яких умовах псевдозрідження. Слід зазначити, що зниження швидкості псевдозрідження буде призводити до збільшення часу сушіння.

Результати дослідження (рис. 6) показали, що для досягнення 3 % залишкової вологості при зміні швидкості псевдозрідження з 1,8 до 1,5 м³/хв час сушіння збільшується з 10 до 15 хв і сприяє утворенню меншої кількості пилової фракції та однорідних гранул.

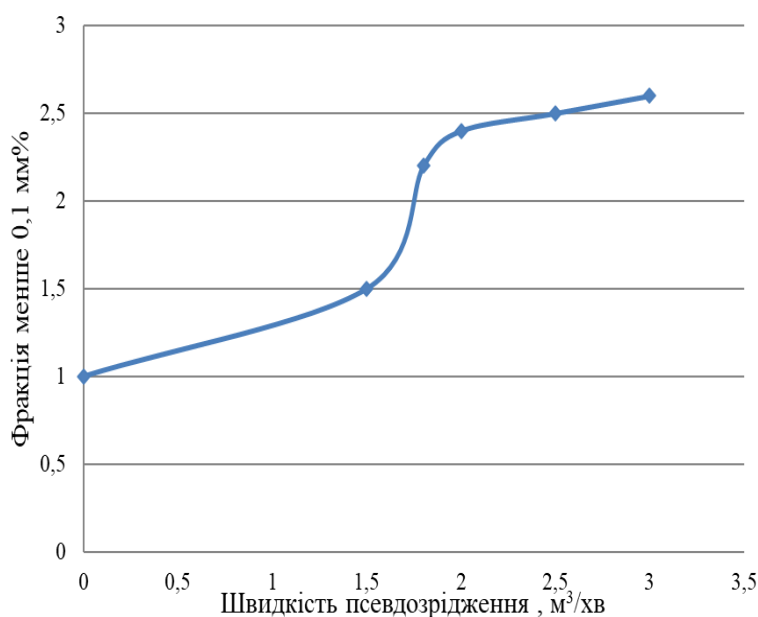


Рис. 6 Залежність утворення фракції пилу від швидкості псевдозрідження протягом сушіння

4.8.5 Процес пресування таблеток та його особливості. Чинники, які впливають на якість таблеток

Створення таблеток є складним технологічним процесом. Одним із визначальних етапів виробництва таблеток є процес пресування, від якого залежить якість отриманих таблеток [519]. Раніше було вивчено такі етапи: характеристика процесів подрібнення, процес і методи грануляції у виробництві таблеток, процес сушіння гранул, волога грануляція, вплив технологічних операцій на зміни фізико-технологічних властивостей маси для таблетування [516].

Процес формування таблетки можна розглядати як послідовне перетворення порошку (твердої фази) на компакту форму під дією механічної сили. Тому таблетки можна розглядати як двофазну систему, що складається з твердої (стислий порошок) і газоподібної фази (повітря). Повітря може бути як між частинками, так і всередині них [515].

Фаза твердого тіла виступає зв'язуювальною частиною і характеризується різними розмірами і формами. Речовини з малим розміром частинок мають більшу питому поверхню, об'ємну масу, площу поверхні та сприяють кращому виштовхуванню таблеток із матриці. Сферичні агломеровані кристали піддаються пластичній деформації, що забезпечує краще пресування, ніж кристали кислоти аскорбінової. Трирозмірні гексагональні кристали або частинки малого розміру при дії тиску 300-450 МПа краще пресуються порівняно з кубічними кристалами і частинками великого розміру.

На основі дослідження здатність до пресування ефірів целюлози при відносній вологості 38, 57 і 75% встановлено, що ступінь полімеризації чинить негативний вплив на абсолютний вміст води, ізотерми сорбції і здатність до пружно-пластичної деформації. Збільшення вологості мас для таблетування зменшує міцність таблеток. Крім цього, залишкова волога утруднює витіснення повітря з таблеток, що, зі свого боку, призводить до крихкості таблеток [514].

На основі результатів реологічного дослідження для кожного виду

лікарського порошкового матеріалу мають бути підібрані відповідні параметри (вологість, розмір гранул і фракцій, вид допоміжних речовин).

Під час пресування маса для таблетування ущільнюється, що приводить до зменшення об'єму газоподібної фази. Подальше збільшення сили призводить до перестанови і деформації частинок. Виділяють три основні способи деформації:

- пружна деформація: процес зміни форми частинок, при якому порошкова маса ще може повернутися до оригінальної форми. Більшість матеріалів при незначному тиску піддається пружній деформації, прикладом може бути каучук;

- пластична деформація: при перевищенні тиску пресування пружна межа деформації матеріалу може перетворитись на пластичну, що супроводжується необоротними змінами форми поверхні частинок. Основним механізмом деформації при пресуванні досліджуваної рецептури є пластична деформація, описана рівнянням Хекеля. Вважається, що целюлоза мікрокристалічна, крохмаль, натрію хлорид, кислота стеаринова є прикладами речовин, які в основному піддаються пластичній деформації;

- крихкий злам: після перевищення межі деформації матеріалу частинки піддаються крихкому зламу і супроводжуються їх подрібненням. Більшість препаратів і деякі допоміжні речовини мають тенденцію до руйнування під тиском, як наприклад - парацетамол, сахароза і кальцію фосфату дигідрат двоосновний (ЕтсотргевБ®).

Розроблено новий метод оцінки ущільнення різних фармацевтичних матеріалів, що дозволяє оцінити пружну деформацію різних частин таблеткової машини. Запропонований метод засновано на застосуванні функції Фрезера-Сузукі, модифіковано для урахування співвідношення зусилля-час. Функція має три параметри, що описують ущільнення фармацевтичних матеріалів: два параметри, що дають кількісну оцінку необоротної деформації в процесі пресування, і параметр, що надає інформацію про еластичність матеріалу, який пресується.

Для пояснення процесу зв'язування таблеток при пресуванні запропоновано також теорію активації, положення якої пов'язують пластичну

деформацію при таблетуванні з кількістю і розміщенням дефектів кристалічної решітки. Процес утворення таблеток включає два етапи: перший — руйнування кристалічної структури, перетворення на аморфну й активація частинок; другий — реакції, подібні до злипання між активними частинками.

Пресування відбувається у три стадії. На першій стадії таблетування під впливом зовнішньої сили відбувається ущільнення матеріалу за рахунок зміцнення частинок відносно одна до одного і заповнення пустот. Спочатку дрібні частинки рухаються в порожнинах між більшими. Частинки, які мають правильну форму, легше пресуються порівняно з частинками неправильної форми. Неізометричні частинки мають високу тенденцію до утворення порожнин усередині шару порошку порівняно з частинками правильно форми. Це сприяє утворенню повітряних порожнин між частинками порошку.

При подальшому ущільненні на другій стадії пресування відбувається пружно-пластична деформація частинок за рахунок відсутності вільного простору для додаткового відносного руху частинок. У процесі пресування сила прикладного тиску переважає над силами зчеплення між частинками, які, пристосовуючись, змінюють своє положення відносно одна до одної і деформуються. У цей момент у точок контакту частинок матеріал пружно деформується. У подальшому матеріал починає деформуватися необоротно. Залежно від матеріалу частинки можуть почати розпадатися на дрібніші або піддаватися пластичній деформації.

Третя стадія процесу пресування характеризується стисканням тіла, що утворилося. При збільшенні сили стиснення частинки подрібнюються або деформується. При безпосередній близькості частинок одна від одної утворюються постійні зв'язки, що теоретично може привести до утворення суцільного матеріалу.

Порогом процесу є найбільше ущільнення частинок і найбільш рівномірна міцність матеріалу. При дослідженні впливу тиску (0-300 МПа) і швидкості пресування (8 або 40 циклів/хв) на фізичні властивості 4-х сортів мальтодекстрину встановлено, що при тиску, що дорівнює 90 МПа, існує межа

пластичної деформації.

Таблетуванню лікарських речовин характерні лише перша і друга стадії пресування, оскільки утворення таблеток відбувається при тиску 25-250 МПа. Характер зчеплення частинок при таблетуванні залежить від природи і структури матеріалу, що таблетується. Установлення взаємозв'язку між властивостями матеріалу, який таблетується, допоміжними речовинами, режимами подрібнення зі структурно-механічними характеристиками мас, що таблетуються. В кожному конкретному випадку можуть діяти певні зв'язки (механічний, сплавлювання або спікання, адсорбційні сили та ін.).

Виділяють п'ять домінантних механізмів утримання частинок разом:

- відстань залучення сил (ван-дер-ваальсівські сили, еластичні сили, водневі зв'язки);
- міцні зв'язки (пропонуються у формі плавлення, дифузії атомів між поверхнями або перекристалізацією розчинних матеріалів);
- не вільнорухливі сполучні зв'язки (можливі, якщо частинки знаходяться у безпосередній близькості та сорбують залишкову вологу);
- склеювання через наявність рухомих рідин при розчиненні (капілярні і поверхневі сили натягу);
- механічне блокування. Великокристалічні частинки неправильної форми можуть зчеплюватися і скручуватися. Довгі голки утворюють волокна і частинки неправильної форми. Прикладом є мікрокристалічна целюлоза.

Для визначення механізмів ущільнення порошку залежно від тиску пресування запропоновано найпоширеніші математичні моделі Купера та Ітона (1962 р.), Хекеля (1961 р.), а також Кавакіта (1956 р.) [464]. За допомогою рівнянь Купера та Ітона можна оцінити заповнення пустот і перегруповання частинок залежно від їх розміру і ступеня агломерації, а також за рахунок пластичної деформації або фрагментації частинок. Взаємозв'язок між силою тиску пресування і густиною маси для таблетування описується рівнянням Хекеля.

Кавакіт запропонував емпіричне рівняння, що описує зміну ступеня ущільнення порошків залежності від прикладеного тиску [474].

При таблетуванні матеріалу витрачається певна кількість енергії, яку можна розрахувати за діаграмою «Сила стиснення — шлях верхнього пуансона». Близько 90% механічної енергії пресування перетворюються на теплову, а близько 10% акумулюються таблеткою у вигляді енергії напруги.

Одним з відповідальних моментів у регулюванні якості таблеток є вибір оптимального тиску пресування. Процес пресування таблеток визначається вільним тиском на пуансонах, боковим тиском на стінки матриці, коефіцієнтом зовнішнього тертя пресованої таблетки до стінки матриці, температурою пресованого матеріалу. В таблетованих модельних порошках лактози і маніту спостерігали максимальний тиск на стінки матриці (МТМ), залишковий тиск на стінки матриці (ЗТМ), а також високе співвідношення МТМ/ЗТМ [473].

Підвищення питомого тиску приводить до зменшення об'єму пор, утворення часткових зв'язків між частинками, до збільшення міцності і подовження часу розпадання таблеток. Тиск пресування впливає не лише на якісні показники таблеток (міцність, розчинність та ін.), але й на зношуваність, витривалість прес-інструмента таблетної машини. Між міцністю, тиском пресування, відносною густиною і твердістю матеріалу існує лінійна залежність. Речовини з вираженою пластичною деформацією мають позитивне значення параметра ущільнення матеріалу, тоді як у крихких речовин цей параметр наближається до нуля.

Висока ефективність тиску досягається при відносно низькій швидкості руху пуансона. Швидкість пресування визначається тривалістю витримки пресованих мас під тиском, від якого залежить повнота перебігу деформаційних процесів і розподіл густини в таблетці. На прикладі моногідрату альфа-лактози, безводної бета-лактози і таблетози, використовуючи рівняння Кавакіти, встановлено, що зі збільшенням швидкості руху пуансона при пресуванні (від 1 до 30 мм/хв) збільшується ступінь зняття напруги.

При пресуванні ібупрофену досліджено вплив швидкості компресії пресування на міцність таблеток. Встановлено, що при рівності швидкостей компресії і декомпресії міцність таблеток на зламі зменшується при збільшенні

швидкості руху пуансона. Бак та інші науковці встановили, що при збільшенні швидкості пресування опірність матеріалу до деформації зростає лінійно з логарифмом швидкості таблетування. При дослідженнях швидкості пресування деформаційне напруження обернено пропорційне коефіцієнту початкового стиснення.

Для одержання таблеток однакової міцності при збільшенні швидкості пресування необхідно докласти більше зусилля, оскільки енергетичний коефіцієнт корисної дії зменшується зі збільшенням швидкості пресування. При пресуванні з великою швидкістю можуть змінюватися фізичні властивості частинок матеріалу: поріг щільності, поріг плинності, коефіцієнт зовнішнього і внутрішнього тертя частинок. Для характеристики залежності між тривалістю окремих фаз циклу таблетування і здуванням чи розшаруванням таблеток вказаний цикл у вигляді чотирьох сегментів кривої переміщення у часі. Криві містять незалежні змінні: сегменти пресування, декомпресію, утримання і виштовхування.

Вивчення тривалості циклу пресування і дії максимальної сили пресування на щільність таблеток показали, що при зростанні тривалості циклу пресування до 10 с щільність таблеток зростає. Збільшення дії максимальної сили пресування до 20 с приводить до підвищення щільності таблеток. Процес прикладання і зняття головного тиску може супроводжуватися застосуванням додаткового. При збільшенні часу дії та величини додаткового тиску зменшується відновлення деформації і збільшується щільність таблеток. Якщо прикладений додатковий тиск на рівні 20% від головного тиску пресування, щільність таблеток може зростати у три рази. Для зняття напруги з таблеток, що мають тенденцію до розшарування, запропоновано після зниження тиску таблетки покривати матеріалом, що має високий рівень пружності. Тобто для отримання якісних таблеток необхідно підібрати певні режими пресування.

4.8.5.1 Експериментальні дослідження впливу питомого тиску пресування на фармакотехнологічні показники якості таблеток

Із метою вибору оптимального режиму пресування для отримання якісних таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської нами було досліджено вплив питомого тиску пресування на основні фармакотехнологічні показники таблеток: висоту, стійкість до роздавлювання, стиранисть та розпадання.

Для визначення використовували таблеткову масу, яку пресували по 0,32 г на гідравлічному пресі з діаметром пуансонів 10 мм у діапазоні тиску 60-400 Мпа. Отримані таблетки контролювали за такими показниками: висота та стійкість до роздавлювання, стиранисть та розпадання. Випробування виконували згідно з методиками, наведеними в ДФУ та будували графічні залежності [516].

Нами встановлено, що фізичні і технологічні властивості сухого екстракту шоломниці байкальської потребують використання методу вологої грануляції. При проведенні пресування високий тиск може призвести до збільшення щільності зв'язку між гранулами в таблетці, що може позначитись на розчинності та розпадаємості та зменшувати біодоступність. Вважається, що оптимальними властивостями характеризується така таблеткова маса, яку можна пресувати в широких діапазонах, змінюючи тиск, а отримані при цьому таблетки відповідають вимогам ДФУ.

Спочатку нами було вивчено вплив тиску пресування на висоту отриманих таблеток. Отримані дані зображено на рис. 2, з якого видно, що при збільшенні тиску пресування в інтервалі від 60 до 325 МПа висота таблетки зменшується, а після 325 МПа висота практично не змінюється. Висота таблетки при тиску пресування від 120 до 325 МПа відповідає вимогам ГСТ 64-072-89 та становить $3,2 \pm 0,4$ мм.

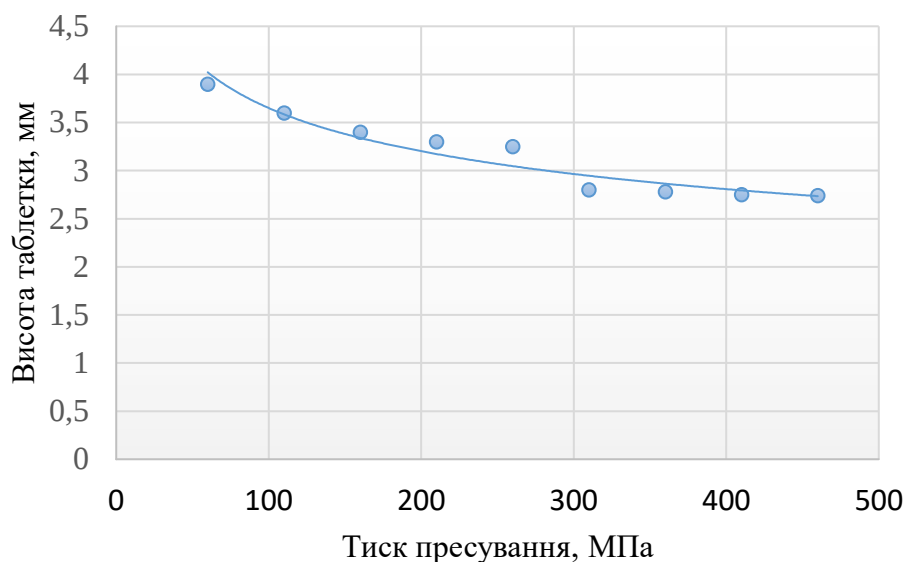


Рис. 2 Вплив тиску пресування на висоту таблеток

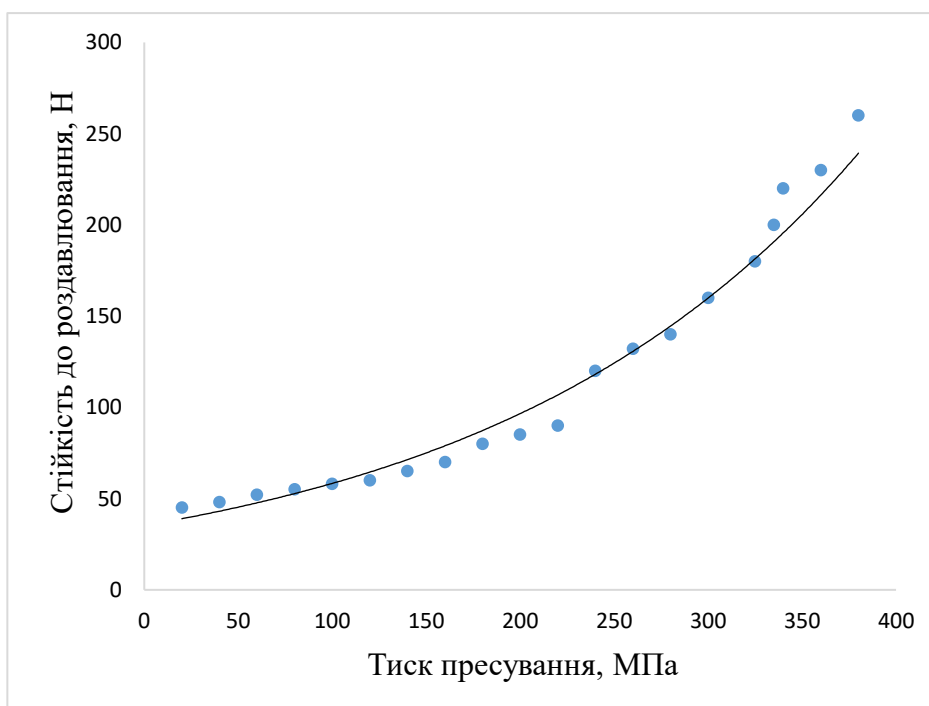


Рис. 3 Вплив тиску пресування на стійкість таблеток до роздавлювання

На наступному етапі нами вивчено вплив тиску пресування на стійкість таблеток до роздавлювання (на рис. 3).

Дані рисунка 3 свідчать, що у разі збільшення значень тиску пресування від 60 до 400 МПа спостерігається підвищення стійкості таблеток до роздавлювання. Суттєве збільшення відбувається при тиску в межах від 120 до

240 МПа, коли стійкість таблеток до роздавлювання збільшується від 60 до 140 Н, подальше збільшення тиску збільшує стійкість таблеток до роздавлювання в межах 30-40 Н. Отримана крива процесу пресування свідчить про пряму залежність між питомим тиском та механічною міцністю отриманої лікарської форми, а також про відсутність пластичної деформації порошкової маси.

Наступним кроком ми вивчали вплив тиску пресування на стираність таблеток (рис. 4.).

Для визначення використовували таблетки, які пресували в діапазоні від 60 до 400 МПа. При тиску пресування 60 МПа стираність таблеток складала близько 2%.

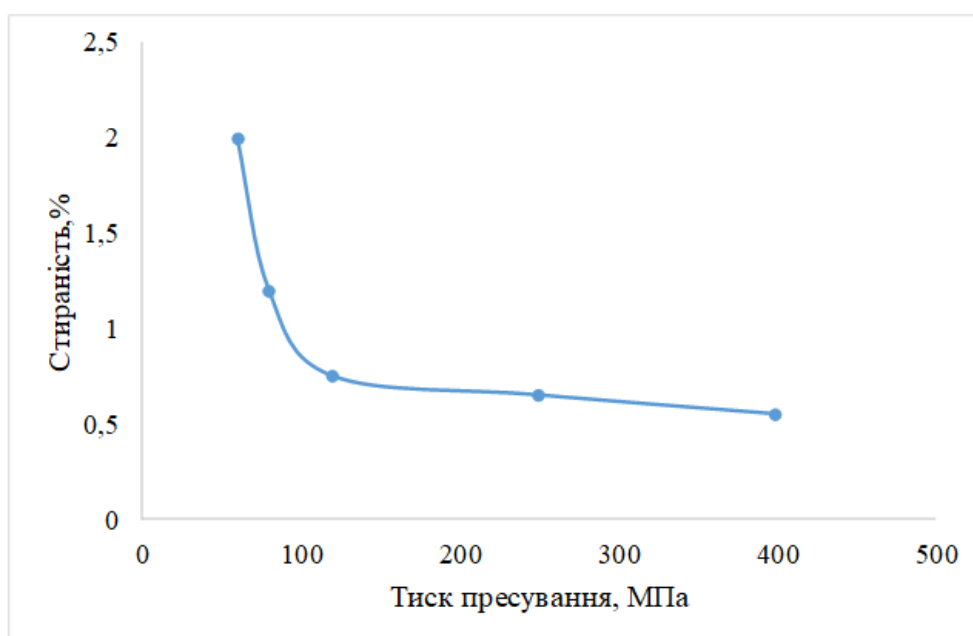


Рис. 4. Вплив тиску пресування на стираність.

При збільшенні тиску пресування спостерігали чітку залежність – збільшення тиску викликало зменшення стираності таблеток. Дослідження показали, що лише після застосування тиску вище 100 МПа стираність таблеток відповідає вимогам ДФУ (менше 1%).

Вплив тиску пресування на розпадання таблеток зображено на рис. 5, з якого видно, що таблетки, спресовані при значеннях питомого тиску пресування до 120 МПа, розпадаються протягом 3-4 хв. Збільшення тиску пресування від 120 до 250 МПа, розпадаються протягом 3-4 хв. Збільшення тиску пресування від 120 до 250

ПМа приводить до збільшення часу розпадання до 8 хв. Наступне підвищення питомого тиску пресування від 250 МПа приводить до збільшення часу розпадання до 17 хв.

Проведені дослідження дозволили установити суттєву залежність якості досліджуваних таблеток від прикладеного тиску пресування й обрати оптимальні режими таблетування. За результатами досліджень установлено, що питомий тиск пресування від 120 до 250 МПа забезпечує одержання якісних таблеток і відповідає вимогам ДФУ за такими показниками, як висота таблеток, стійкість до роздавлювання, стиранисть та розпадаємість.

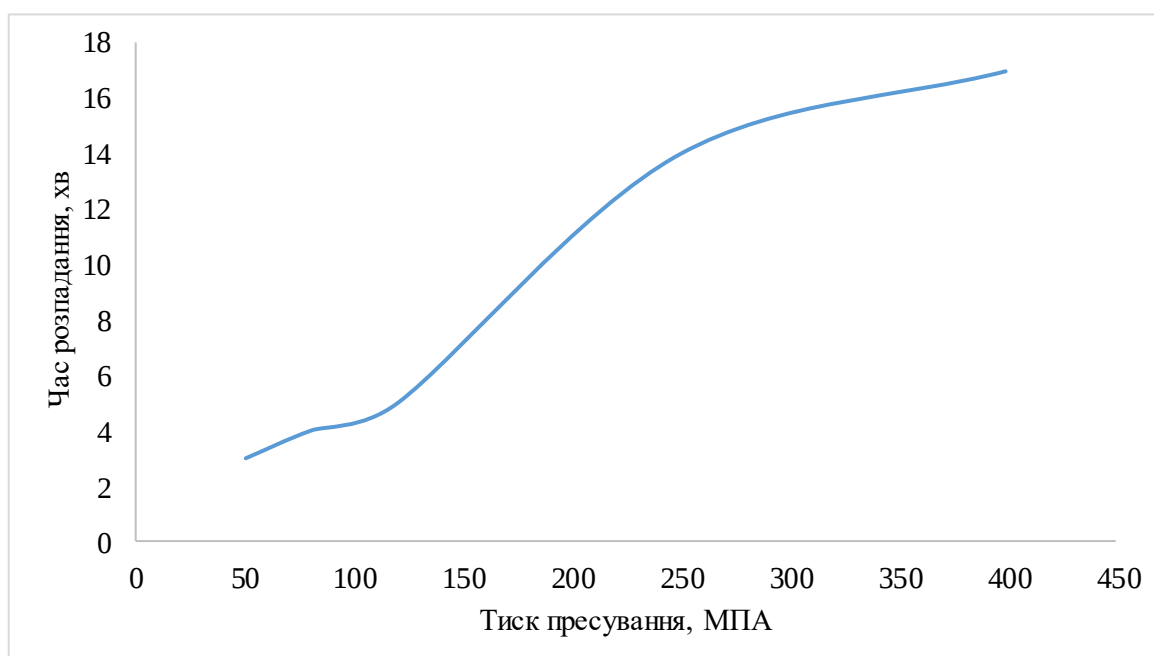


Рис 5. Вплив тиску пресування на розпадання.

ВИСНОВКИ

1. Розглянуто сучасні технологічні аспекти виробництва фітопрепаратів.
2. Розглянуто основні групи допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі сухих екстрактів та особливості використання гранулювання.

3. Ескпериментально показано вибір допоміжних речовин і технології отримання таблеток на основі сухого екстракту за допомогою математичного планування експерименту.
4. Розглянуто особливості процесу пресування та чинники, які впливають на якість отриманих таблеток.
5. Експериментально досліджено вплив питомого тиску пресування на фармакотехнологічні показники якості таблеток.