

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЛИДАНТОВ НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОЧНОЙ СМЕСИ

Ковалевская И. В., Синицына Е. В., Рубан Е.А.

Национальный фармацевтический университет
Харьков, Украина

Резюме: Таблеточное производство, за исключением редких случаев, всегда сопровождается добавлением вспомогательных веществ. Разнообразие марок вспомогательных веществ на рынке создает необходимость изучения влияния на технологию твердых лекарственных форм. Данная работа посвящена исследованиям влияния глидантов на технологические свойства таблеточной смеси с целью выбора более перспективного средства для фармацевтического производства. В качестве объектов исследования были выбраны Аэросил и Neusilin. Были изучены их адсорбционная способность, их влияние на угол откоса, колебание веса таблеток при добавлении объектов исследования.

THE INVESTIGATION OF THE GLIDANTS INFLUENCE ON THE TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF TABLET MASS.

Kovalevskaya I. V., Sinitsyna E.V., Ruban E.A.

National University of Pharmacy
Kharkiv, Ukraine

Resume: Pills production, except in rare cases, is always accompanied by the addition of the supplements. A variety of brands of the supplementary substances on the market creates a need to study their impact on the technology of the solid dosage forms. This study investigates the effect of the glidants on the technological properties of the pills mass to select the more promising tools for the pharmaceutical industry. Aerosil and Neusilin were selected as the objects of the clinical trial. Their adsorption capacity, their influence on the slope angle, swing weight of the tablets were studied by the adding the objects of the study.

Производство таблеток, как правило, связано с использованием вспомогательных веществ независимо от способа получения таблеток. Вспомогательные вещества способствуют обеспечению однородности дозирования лекарственных веществ, механической прочности, распадаемости, растворимости, стабильности таблеток в процессе хранения, локализации места действия, скорости высвобождения действующих веществ, а также технологичности процесса таблетирования.

В зависимости от своего назначения все вспомогательные вещества можно разделить на несколько самостоятельных групп. Однако такое деление условно, ибо некоторые из этих веществ одновременно выполняют несколько функций, и соответственно, относятся к разным группам. Вспомогательные вещества в таблетках по своему назначению делятся на наполнители (разбавители), связующие (склеивающие), разрыхляющие (дизинтегранты), антифрикционные (скользящие и смазывающие). В настоящее время промышленностью выпускается достаточно широкий ассортимент вспомогательных веществ для фармацевтического производства.

Современные исследования по созданию

новых и совершенствованию известных технологий производства таблеток носят многоплановый характер. При этом проблема трения при таблетировании, его влияния на технологичность процесса, качество таблеток и пути его нивелирования с помощью вспомогательных веществ (ВВ), затрагивается только в фрагментарных исследованиях. Это актуализировало осмысление и систематизацию накопленных знаний относительно применения антифрикционных ВВ в производстве таблеток.

Контактирующими материалами процесса трения являются частицы прессуемой массы, таблетка, рабочая поверхность питателя и пресс-инструмента, т.е. трение происходит при всех операциях таблетирования. При дозировании, силы сцепления, в том числе и трения скольжения, между частицами компонентов обычно превосходят гравитационные силы, что приводит к образованию устойчивых сцеплений, препятствующих сыпучести материала, и, как следствие, нарушению однородности массы таблеток. При прессовании, кроме внутреннего, прогрессирует внешнее трение прессуемого материала с поверхностью канала матрицы. Часть давления прессования тратится на его преодоление, происходит перераспределение плотности таблеток по высоте. Потери усилия

прессования на внешнее трение компенсируются увеличением давления и зависят от коэффициента трения в системе материал порошка - материал матрицы, размера поперечного сечения и качества обработки ее стенок, наличия смазки. Трение на операции выталкивания таблетки из матрицы зависит от дисперсности порошка, формы и состояния поверхности частиц, механических свойств материала, упругих свойств пресс-формы и давления прессования. Доказано их влияние на неоднородное, самопроизвольное увеличение размеров таблетки при снятии с неё давления, однородность боковой поверхности, наличие сколов, микротрещин и механическую прочность таблеток. Особенно эта зависимость проявляется при высокоскоростном таблетировании материала с упругими свойствами. Кроме этого, компенсация трения увеличением давления обуславливает и повышение силовых условий работы пресс-инструмента, снижая его эксплуатационные характеристики и повышая возможность загрязнения таблеток продуктами износа [6,7,8].

Последние годы усиливается внимание к применению в качестве глиданта (и антиадгезива) аэросила, связанное с вариабельностью лекарственных веществ (ЛВ) и соответственно их свойств [4,5]. Путем химической модификации его гидрофильной поверхности получены и гидрофобные варианты, а механического воздействия на частицы - уплотненные и деструктурированные типы. Также его широкое применение основано на таких свойствах, как чрезвычайно маленькие размеры частиц, их однородность и сферическая форма, высокая степень чистоты. Другое вспомогательное вещество, влияющее на повышение технологических свойств смесей

для таблетирования и инкапсуляции – Neusilin® (алюмометасиликат магния — производства Fuji Chemical Industry (Япония)). Несмотря на то, что Neusilin® химически сходен с традиционными аналогичными продуктами, он сильно отличается от них как структурно, так и функционально. Поэтому целью нашей работы стало изучение влияния алюмометасиликата магния и диоксида кремния на фармако-технологические свойства таблеточной смеси [2,3].

Объекты и методы исследования.

Объектами исследования стали аэросил, Neusilin, предоставленный фирмой Witec (Одесса, Украина), таблеточная смесь, состоящая из 45% действующих веществ и 55% смеси МКЦ с лактозой, с неудовлетворительной сыпучестью и анизодиаметрической формой кристаллов. Сыпучесть, угол откоса определяли согласно методики Государственной фармакопеи Украины, способность к адсорбции веществ определяли по статической активности массы для гранулирования. Смесь для таблетирования была получена методом влажной грануляции, путем продавливания увлажненной смеси через перфорированное сито с диаметром отверстий 1 мм [1].

Результаты и их обсуждение.

Первым этапом работы было определение адсорбционной способности вспомогательных веществ. В качестве контроля адсорбции жидкости была использована микрокристаллическая целлюлоза, которая широко применяется в фармацевтической промышленности в качестве адсорбента. Сравнительная характеристика адсорбирующей способности Neusilin®, аэросила и МКЦ приведена на рис. 1

Следующим этапом стало определение влияния глидантов на сыпучесть, косвенной

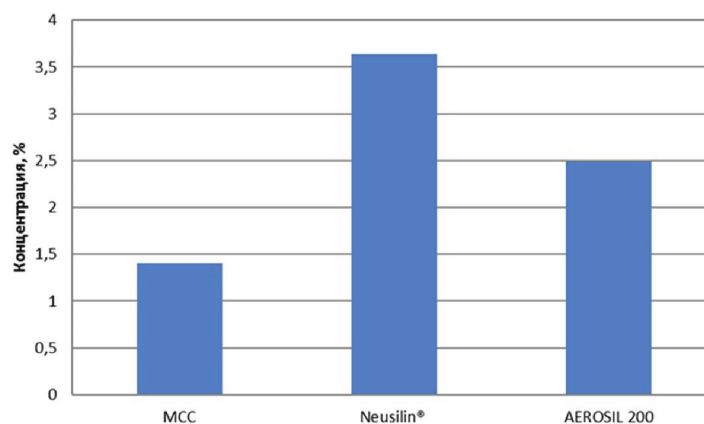


Рис. 1. Адсорбционная способность исследуемых веществ

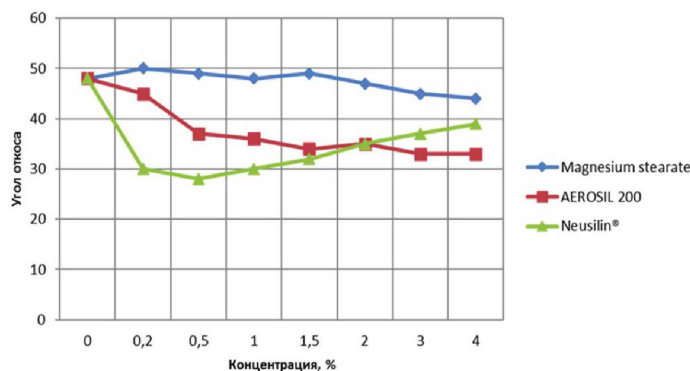


Рис. 2. Влияние глидантов на угол естественного откоса

характеристикой которой является угол откоса. Сыпучесть является качественной характеристикой для получения твердых лекарственных форм надлежащего качества. Материал, имеющий плохую сыпучесть, может прилипнуть к стенкам воронки таблеточной машины, через которую материал поступает в матрицу, что нарушает ритм поступления и приводит к колебаниям массы и плотности таблеток. Для коррекции сыпучести добавляют вспомогательные вещества. Поэтому следующим этапом наших исследований стало изучение влияния Neusilin® и аэросила на величину угла откоса таблеточной смеси.

В результате проведенных исследований можно сделать вывод, что Neusilin® обладает лучшими технологическими свойствами по сравнению с аэросилом. Neusilin® улучшает сыпучесть веществ, препятствует агломерации гигроскопических порошков, отлично адсорбирует жидкость, а также плохо растворимые субстанции, стабилизирует гигроскопические лекарства, температуроустойчив.

Литература:

1. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. –

X. : PIPEГ, 2001. – 556с.

2. Егояшина Ю.А., Поцелуева Л.А., Галиуллина Т.Н. // Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве. Учебно-методическое пособие по фармацевтической технологии для иностранных студентов. - 2003. - Казань. -- 15 с.

3. Майзельс А. Использование коллоидного диоксида кремния Aerosil® в фармацевтической промышленности // Фармацевтические технологии и упаковка – 2008. – № 5. – С. 20–22.

4. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicondioxides as glidants for pharmaceutical excipients / S. Jonat, S. Hasenzahl, M. Drechsler, P. Albers, K.W. Wagner; P.C. Schmidt // Powder Technology. – 2004. – №1-2. – P. 31–43.

5. Ruhland T, Nielsen S.D, Holm P, Christensen C.H, Nanoporous magnesium aluminometasilicate tablets for precise, controlled, and continuous dosing of chemical reagents and catalysts: applications in parallel solution-phase synthesis. J Comb Chem. 2007; 9: 301-5.

6. Bahl D, Bogner R.H, Amorphization of indomethacin by co-grinding with Neusilin US2: amorphization kinetics, physical stability and mechanism. Pharm Res. 2006; 23: 2317-25.

7. Gupta M.K, Vanwert A, Bogner R.H, Formation of physically stable amorphous drugs by milling with Neusilin. J. Pharm Sci. 2003; 92: 536-51.

8. Gupta M.K, Tseng Y.C, Goldman D, Bogner R.H, Hydrogen bonding with adsorbent during storage governs drug dissolution from solid-dispersion granules. Pharm Res. 2002; 19:1663-72.