

УДК 615.453.6-011:615.014:615.216.22

Г.К. ЕЛЕКЕН, Г.О. УСТЕНОВА, Г.Б. КУРМАНГАЛИЕВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТАБЛЕТИРУЕМОЙ МАССЫ НА ПОЛУЧЕНИЕ МИНИТАБЛЕТОК С ЛОРАТАДИНОМ



Елекен Г.К.

В данной статье были отражены результаты физических и технологических исследований таблеточной массы, такие как текучесть, насыпная плотность, плотность после утряски, твердость минитаблеток. Преимущества минитаблеток относительно гранул и стандартных таблеток.

Цель данного исследования состояла в том, чтобы произвести 2 мм и 3 мм минитаблетки на роторном таблетпрессе, содержащие два образца состава с различными особенностями сжатия (МРа) и выявить влияние физических свойств таблетлируемых смесей на прессуемость минитаблеток.

Ключевые слова: минитаблетки, таблетлируемая масса, физические и технологические свойства таблеток.

Минитаблетки показывают несколько преимуществ, таких как точность дозирования, независимость времени приема от приема пищи, удобство при транспортировке, экономическая доступность технологической линии [1]. Для применения в педиатрии минитаблетки могут быть рассчитаны на вес ребенка, и в домашних условиях родители без опасения могут давать лекарственный препарат ребенку с точной дозировкой, чем делить стандартную таблетку на три или четыре части. Минитаблетки имеют ряд преимуществ по сравнению с гранулами, так как при покрытии минитаблеток оболочкой материала для покрытия требуется гораздо меньше, чем для гранул [2]. Это связано с тем, что есть постоянная определенная площадь поверхности, гладкая наружная поверхность и механическая прочность при истирании [3]. Необходимость в создании минитаблеток и сокращение диаметра стандартной таблетки от 10 мм до 2 мм появилась благодаря плохопрессуемым лекарственным средствам, а также для применения в педиатрии детям и в гериатрии для пожилых людей с нарушением акта глотания.

Особенно важно для сокращения количества вспомогательных веществ и учитывая различные их аллергические реакции, чтобы пациенты не принимали в большом количестве синтетические вспомогательные вещества. Следуя данным клинических экспериментов, проведенных в крупных лабораториях Европы, доказано, что даже дети маленького возраста в состоянии глотать минитаблетки размером 3 мм [4].

Цель данного исследования состояла в том, чтобы произвести 2 мм и 3 мм минитаблетки на роторном таблетпрессе, содержащие два образца состава с различными особенностями сжатия (МРа) и выявить влияние физи-

ческих свойств таблетлируемых смесей на прессуемость минитаблеток.

Лоратадин – активное вещество (Hetero Labs Индия), Vivapur PH102 – микрокристаллическая целлюлоза (JRS Pharma, Розенберг, Германия), крахмал кукурузный прежелатинизированный (Colorcon, США), магния стеарат, Ac – Di-Sol – кроскармеллоза натрия (FMC Европа, Брюссель, Бельгия), аэросил 200 Фарма – коллоидный диоксид кремния (Evonik, Дармштад, Германия), Flowlac 100 – лактоза (Molkerei Meggle, Вассербург, Германия). Методы для определения сыпучести, насыпной плотности и плотности после утряски использовали статьи из ГФ РК. Для определения нами был использован полуавтоматический тестер утряски RT-TD200 который позволил быстро и точно определить насыпной объем (насыпную плотность) по методам фармакопеи США и Европейской Фармакопеи.

Каждую таблетлируемую массу перемешивали в течение 20 минут в миксере (В. Бэчофен, Базель, Швейцария) в 42 об/мин. Впоследствии был добавлен кремния диоксид для хорошей текучести, и таблетлируемые смеси перемешивали дополнительно в течение 2 минут.

Текучесть

Сыпучесть таблетлируемой смеси с помощью стеклянной воронки с углом 90° в лабораторных условиях показывала плохие результаты, после принятия решения, как оговаривалось выше, добавления в смесь вещества для хорошей сыпучести, нами были получены хорошо сыпучие таблетлируемые смеси, что позволило получить желаемые результаты.

Наиболее распространенными испытаниями являются определение сыпучести (скорости протекания порошка через отверстие) и определение насыпного объема.

Контакты: Елекен Гульнур, докторант 3-го курса обучения по специальности 6D110400 "Фармация", КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел.: + 7 707 299 6213, e-mail: eleken-gulnur@mail.ru

Contacts: Gulnur Yeleken, PhD Doctoral Student 3rd course year of training in the specialty 6D110400 "Pharmacy", KazNMU n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Ph.: + 7 707 299 6213, e-mail: eleken-gulnur@mail.ru

Таблица 1 – Свойства и производство ингредиентов

№	Наименование	Свойства	Производство
1	Лоратадин	Активное вещество	Hetero Labs, Индия
2	Лактоза моногидрат	Наполнитель	Molkerei Meggle, Германия
3	Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	JRS Pharma, Розенберг, Германия
4	Стеарат магния	Смазывающее	FMC, Брюссель, Бельгия
5	Аэросил	Скользкое	Evonik, Дармштад, Германия
6	Кроскармеллоза	Дезинтегрант	FMC, Брюссель, Бельгия

Эффективность препарата часто зависит от физических свойств формы дозировки, и это хорошо установлено, что у различных твердых форм того же самого состава есть различные физические и химические свойства. Сыпучесть и совместимость частиц или порошка – самое важное соображение в изготовлении твердых дозированных форм. Смешивание, прессование, увлажнение, транспортировка, хранение – все зависит от хорошей сыпучести порошка. Свойства включают размер частиц, распределение частиц, форму частицы, определенную площадь поверхности, истинную плотность, предел прочности и полиморфную форму. От этих фундаментальных свойств возникает другая особенность, такая как растворимость, темп растворения, текучесть и прессуемость. Разработка и методы проектирования частиц широко используются в фармацевтической промышленности, чтобы изменить свойства фармацевтических препаратов. Особенно улучшение эффективности производственного процесса и высокой степени функциональности частицы может быть достигнуто этими методами. Улучшение степени и темпа растворения плохо растворимых лекарственных средств может привести впоследствии к клинически соответствующему сокращению дозы и более надежной терапии.

Так как лоратадин обладает недостаточным свойством текучести, был добавлен коллоидный диоксид кремния в концентрации 0,5% от массы таблетки.

Насыпной объем и плотность после утряски

На данном приборе определялись насыпной объем и плотность после утряски, вычисляя их по формуле, мы могли определить хорошую и плохую текучесть наших таблеттируемых смесей. 100,0 г таблеттируемой смеси высыпали в цилиндр, подровняли поверхность без надавливания для точного измерения объема, установили режим утряски на 5 мин, после утряски еще раз измерили объем и по формуле посчитали результаты. По таблице в фармакопее определили, к какой категории относится наша таблеттируемая смесь.

Определение твердости минитаблеток

Все таблеттируемые массы были прессованы на роторном таблетпрессе (Erweka, Германия), пуансоны которого меняются на пуансон минитаблеток с 13 наконечниками. Данные минитаблетки были произведены на таблетпрессе со скоростью 30 об/мин. В зависимости от размера таблеток давление сжатия варировало между 50-70 МПа. 2 мм и 3 мм минитаблетки были сжаты с уплотнением 150 МПа и 250 МПа. Сила сжатия при прессовании составляла 2, 3, 4 kN.

Измерение прочности было проанализировано, чтобы сравнить механические свойства разного размера минитаблеток. Все минитаблетки были сохранены по крайней мере 24 ч в 21°C, отн. вл. 45%. Анализ был проведен на аппарате Texture analyzer, Германия. Минитаблетки клали в вертикальном положении по самому центру плиты, ровно под надавливающим прибором. Постоянная скорость была установлена 0,5

мм/с и диаметральной сила была обнаружена с чувствительностью 0.05 N.

Эффекты состава на механические свойства

Фракционный состав таблеттируемой смеси является важной составляющей для хорошего таблеттирования. Состав таблеттируемой смеси представляет собой форму, размер порошка, гранулометрический состав и распределение по фракциям твердых частиц, что влияет на угол естественного откоса и падение, коэффициент внешнего и межчастичного трения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, нами были произведены 2-миллиметровые и 3-миллиметровые минитаблетки на роторном таблетпрессе, содержащие два образца состава с различными особенностями сжатия (МПа), и было выявлено влияние физических и технологических свойств таблеттируемых масс на прессуемость минитаблеток. Мы можем сказать, что такой подход гарантирует полное соответствие проводимых испытаний фармацевтических препаратов методикам, принятым в фармакопейной практике, и обеспечивает абсолютную надежность и воспроизводимость получаемых результатов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Bredenberg S., Nyholm D., Aquilonius S.M., Nystrom C. An automatic dose dispenser for microtablets—a new concept for individual dosage of drugs in tablet form // Int. J. Pharm. – 2003. – Vol. 261. – P. 137-146
 2 De Brabander C., Vervaeck C., Fiermans L., Remon J.P. Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures // Int. J. Pharm. – 2000. – Vol. 199. – P. 195-203
 3 Flemming J., Mielck J.B. Requirements for the production of microtablets—suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow-rates // Drug Dev. Ind. Pharm. – 1995. – Vol. 21. – P. 2239-2251

4 Gohel M.C., Jogani P.D. A review of co-processed directly compressible excipients // *J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2005. – Vol. 8. – P. 76-93

REFERENCES

1 Bredenberg S, Nyholm D, Aquilonius SM, Nystrom C. An automatic dose dispenser for microtablets – a new concept for individual dosage of drugs in tablet form. *Int. J. Pharm.* 2003;261:137-46

2 De Brabander C, Vervaeck C, Fiermans L, Remon JP. Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures. *Int. J. Pharm.* 2000;199:195-203

3 Flemming J, Mielck JB. Requirements for the production of microtablets—suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow-rates. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1995;21:2239-51

4 Gohel MC, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2005;8:76-93

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Г.К. ЕЛЕКЕН, Г.О. УСТЕНОВА, Г.Б. ҚҰРМАНҒАЛИЕВА

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.

ЛОРАТАДИН МИНИТАБЛЕТКАЛАРЫНЫҢ ФИЗИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТІНЕ ТАБЛЕТКАЛЫҚ МАССАНЫҢ ӨСЕРІ

Мақалада таблеткалық массаның физикалық және технологиялық сынамаларының нәтижелері көрсетілген, оларға

сусымалдығы, тығыздығы, таблеткалардың қаттылығы жатады. Сонымен қатар минитаблеткалардың стандартты таблеткалар мен гранулаларға қарағанда артықшылығы көрсетіледі.

Зерттеудің мақсаты. Мақаланың мақсаты 2-мм және 3-мм минитаблеткаларды роторлы таблетпресте әртүрлі қысым астында шығарып, таблеткалық массаның таблеткалардың престелуіне физикалық және технологиялық әсер етуін тексеру болып табылады.

Негізгі сөздер: минитаблеткалар, таблеткалық масса, таблеткалардың физикалық және технологиялық қасиеттері.

S U M M A R Y

G.K. YELEKEN, G.O. USTENOVA, G.B. KURMANGALIYEVA

Kazakh national medical university n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

INFLUENCE OF PHYSICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF TABLETTING MASSES FOR CREATING OF MINITABLETS WITH LORATADINE

In this article, the results of the physical and technological research of tableting masses were recorded such as flowability, bulk density, tapped density, hardness of minitables. The advantages of minitables relative to granules and standard tablets.

Aim. The aim of this study was to produce a 2-mm and 3-mm minitables on a rotary Tabletpress machine containing two sample composition with various aspects of compression forces (MPa) and reveal the influence of the physical properties of mixtures on the compressibility of minitables.

Key words: minitables, tableting masses, physical and technological properties of the tablets.

Для ссылки: Елекен Г.К., Устенова Г.О., Курманғалиева Г.Б. Влияние физических и технологических свойств таблетлируемой массы на получение минитаблеток с лоратадином // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 11 (173). – P. 138-140

Статья поступила в редакцию 06.10.2016 г.

Статья принята в печать 14.11.2016 г.