

№2 (72)
2016

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОГЛАВЛЕНИЕ

СТР.

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

В. Ф. Гореньков, С. В. Гореньков, Т. С. Гореньков
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ИНДИИ
НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ В 2011-2014 гг.6

Л. А. Реутская
ИНСПЕКТИРОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА
ТЕРРИТОРИИ СОВРЕМЕННОЙ БЕЛАРУСИ В СОВЕТСКИЙ ПЕРИОД10

В. С. Глушанко, М. В. Алфёрова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЛОРУССКОЙ МОДЕЛИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ20

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Г. Д. Слипченко, Е. А. Рубан
ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ СУШКИ ТАБЛЕТОЧНОЙ МАССЫ «СКУТЕКС»30

М. И. Федоровская, Н. П. Половко
ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОСНОВЫ ГЕЛЬ-МАСКИ,
ПРЕДНАЗНАЧЕННОЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЕЛОГЕНОВОЙ АЛОПЕЦИИ35

О. М. Хишова, Н. В. Дубашинская, А. Н. Щупак
ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА
СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ЧЕРНИКИ41

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Е. А. Дикусар, Е. А. Семенова, С. К. Петкевич,
А. В. Клецков, В. И. Поткин, С. Г. Стёпин
СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ 1,2-АЗОЛ-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ХИНИНА46

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

Н. С. Фурса, Г. Н. Бузук, Н. А. Кузьмичева, А. С. Горькова, Ю. А. Коновалова
ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛИСТЬЕВ И ЦВЕТКОВ
ХАМЕДАФНЕ ПРИЦВЕТНИЧКОВОЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ51

Г. Н. Бузук
ГРИДИНГ В БОТАНИЧЕСКОМ РЕСУРСОВЕДЕНИИ: МОДЕЛЬНЫЙ
ЭКСПЕРИМЕНТ И МЕТОДИКА55

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Г. Д. Слипченко, Е. А. Рубан

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ СУШКИ ТАБЛЕТОЧНОЙ МАССЫ «СКУТЕКС»

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В статье приведены результаты изучения режимов сушки таблеточной массы «Скутекс» при использовании различных типов сушилок. Были проведены исследования влияния фракционного состава полученного гранулята в различных сушилках на сыпучесть и показатели качества полученных таблеток: стойкость таблеток к раздавливанию и прочность на истирание. Проведенные исследования свидетельствуют, что время перемешивания гранул изменяет фракционный состав, однако это не влияет на основные технологические параметры полученной таблеточной массы, такие как сыпучесть и стойкость таблеток к раздавливанию. Изучено влияние интенсивности истирания гранул от скорости продуваемого воздуха при псевдоожигении. Выбрана рациональная скорость псевдоожигения (1,5 м³/мин), которая не приводит к значительному увеличению количества пылевой фракции. С помощью термогравиметрического анализа установлена оптимальная температура сушки гранул при производстве таблеток «Скутекс».

Ключевые слова: кинетика сушки, псевдоожигение, таблеточная масса, гранулирование.

ВВЕДЕНИЕ

В процессе гранулирования между частицами образуются определенные связи, которые обеспечивают пластичность материала и позволяют изменять форму гранул без их разрушения [1, 2]. Для получения готового продукта необходимо упрочнить связи, придав жесткость полученной в процессе гранулирования структуре. Это достигается удалением жидкой фазы или переводом ее в твердую в процессе сушки гранулята, что приводит к интенсивной кристаллизации твердых компонентов внутри гранулы [2]. В процессе сушки образуются новые фазовые контакты, кристаллические спайки между отдельными частицами гранулы, приводящие к увеличению прочности.

Конечное содержание влаги в продукте в значительной мере определяет его физико-механические свойства (прочность, слеживаемость, гигроскопичность и др.), а с увеличением содержания влаги физико-механические свойства значительно ухудшаются. Влага, входящая в состав гранул, включает поверхностную влагу, удерживаемую в гранулах механическими силами сцепления, сорбционную влагу, удержива-

емую вследствие адсорбции и абсорбции, и капиллярную влагу, заполняющую капилляры и поры гранул [3].

Цель работы – обоснование способа сушки таблеточной массы «Скутекс» и изучение кинетики этого процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали сухой экстракт шлемника байкальского и таблеточную массу на его основе «Скутекс», в которой в качестве вспомогательных веществ использовали лактозу моногидрат, МКЦ, крахмал кукурузный, поливинилпирролидон, аэросил, тальк, кальция стеарат. Для определения времени сушки влажной таблеточной массы «Скутекс» были проведены исследования кинетики процесса сушки в сушилках различного типа: полочной и псевдоожигенного слоя «Glatt». Термогравиметрический анализ проводили по методике Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ), доп. 1, п. 2.2.34 на дериватографах Q-1000 и Q-1500-D системы Ф. Паулик, Л. Паулик, Л. Эфдей с платинородиевой термопарой при нагревании образцов в керамических тиглях от 15 до 300°C [4]. Скорость нагр-

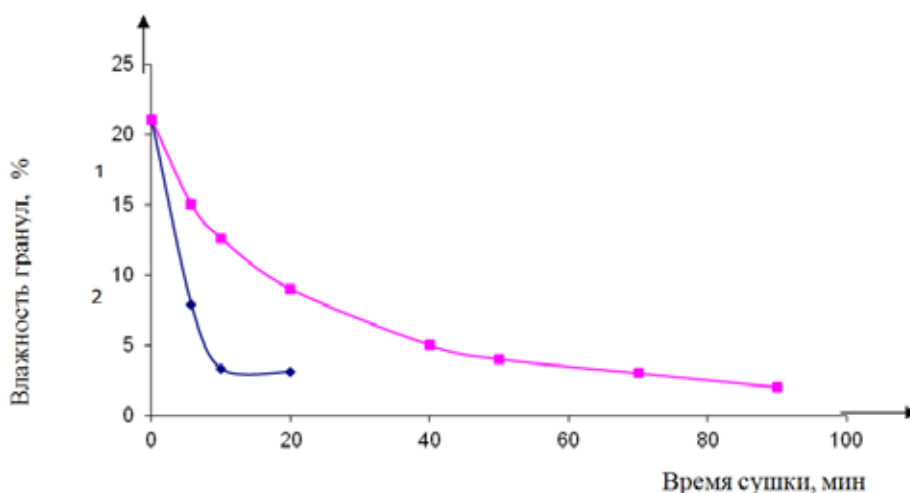
вания составляла $5^{\circ}\text{C} / \text{мин}$. Эталонном служил прокаленный алюминия оксид. Масса образцов составляла 50–100 мг. Фиксировали кривые T, TG, DTA, DTG (кривая T – изменение температуры; TG – изменение массы; DTG – дифференциальная кривая изменения массы, DTA – дифференциальная кривая изменения тепловых эффектов) [5–8].

Потерю влаги определяли на приборе BT-500. Для изучения фракционного состава гранулята использовали ситовой анализ. Качество полученных таблеток оценивали в соответствии с ГФУ (п.2.9.7. и п.2.9.8.) [4, 9].

Сыпучесть определяли согласно методике, приведенной в ГФУ (п.2.9.16) [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 представлена зависимость влажности гранул от времени сушки при использовании полочной сушилки (толщина слоя 0,5–0,8 см) и сушилки псевдооживленного слоя «Glatt». Как видно из рисунка 1, при сушке в сушилке полочного типа потеря влаги в первые 40 мин происходит достаточно интенсивно, дальше этот процесс замедляется. Для получения необходимой остаточной влажности гранул время сушки в полочной сушилке должно составлять 1,5 ч при температуре $55 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Этот показатель значительно сокращается в сушилке псевдооживленного слоя, где процесс теплового массообмена идет интенсивнее (рисунок 1).



1 – сушилка полочного типа; 2 – сушилка псевдооживленного слоя «Glatt»

Рисунок 1 – Кинетика процесса сушки таблеточной массы «Скутекс» в сушилке полочного типа и в сушилке псевдооживленного слоя «Glatt»

Из рисунка 1 видно, что при сушке в установке псевдооживленного слоя уже через 5 мин содержание влаги в гранулах составляет 9%, а через 10 мин достигает оптимального значения – 3%. Однако за счет большой скорости диффузии влаги из гранулята, а также значительного потока воздуха в сушилке псевдооживлен-

ного слоя образуется большее количество мелкой фракции. Поэтому были проведены исследования влияния способа сушки на сыпучесть гранулята и изучены показатели качества полученных таблеток: стойкость к раздавливанию и прочность на истирание. Результаты представлены в таблице.

Таблица – Характеристика гранул, полученных в сушилках различного типа

Показатели	Единицы измерения	Гранулы, полученные в сушилках	
		полочного типа	псевдооживленного слоя «Glatt»
Сыпучесть гранул	с/100 г образца	15,7±1,75	21,18±1,28
Стойкость таблеток к раздавливанию	Н	75±2,3	70±1,8
Истираемость таблеток	%	0,24±0,01	0,47±0,012

Как видно из приведенных в таблице данных, таблетки, полученные из гранул, высушенных в сушилках обоих типов, имеют хорошую сыпучесть, стойкость к раздавливанию и прочность на истирание. Сыпучесть снижается с 15,7 с до 21,18 с при использовании сушилки псевдооживленного слоя, что не влияет на точность дозирования при таблетировании, время сушки влажного гранулята сокращается почти в 10 раз.

Учитывая, что процесс сушки таблеточной массы в псевдооживленном слое сопровождается изменением фракционно-

го состава гранулята за счет интенсивной истираемости гранул, на следующем этапе изучили истираемость гранул в псевдооживленном слое. Гранулы сушили при температуре 50–60°C и скорости воздуха от 1,5 до 3,5 м³/мин. Полученные гранулы делили на фракции через набор сит с диаметром отверстий 0,063; 0,1; 0,2; 0,25; 0,315; 0,5; 0,8; 1,0; 2,0 мм, определяя средний размер гранул через каждые 5 мин в течение 25 мин. Полученные результаты исследований свидетельствуют, что истирание изменяет фракционный состав гранулируемого материала (рисунок 2).

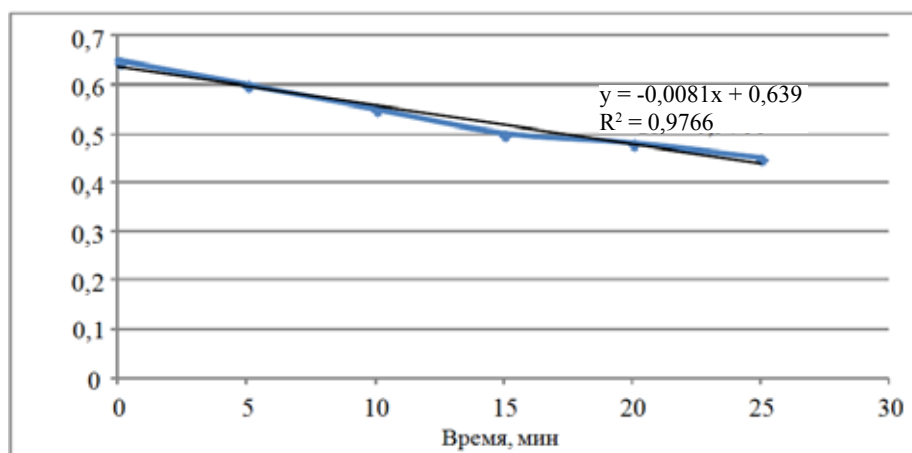


Рисунок 2 – Зависимость среднего размера гранул в сушилке псевдооживленного слоя от времени сушки

С течением времени изменяется средний размер гранул (через 25 мин уменьшается с 0,65 мм до 0,45 мм). Однако такие изменения не влияют на основные технологические параметры полученной табле-

точной массы.

Также проведены исследования по изучению содержания в таблеточной массе фракции размером менее 0,1 мм. Результаты представлены на рисунке 3.

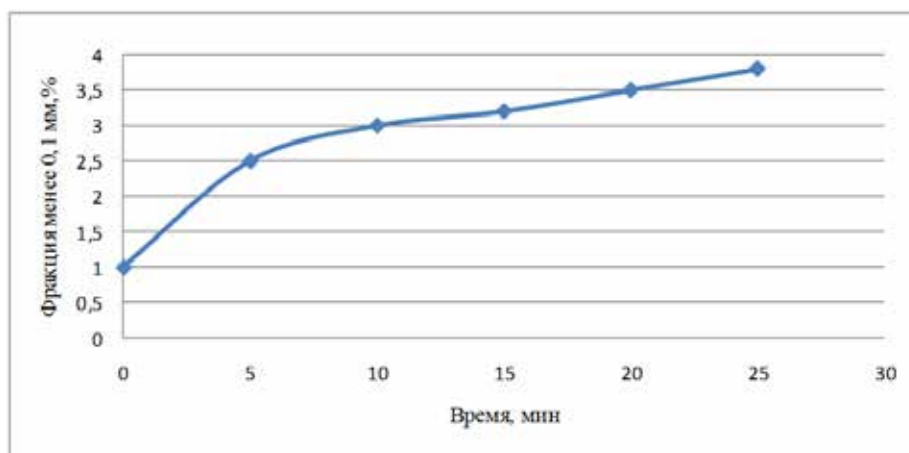


Рисунок 3 – Скорость образования пылевидной фракции в процессе сушки

Из рисунка 3 видно, что с течением времени скорость истирания уменьшается, и количество мелкой фракции (<0,1 мм) в слое изменяется. Это объясняется тем, что в начале процесса псевдооживления происходит разрушение наиболее крупных и менее прочных частиц, имеющих неправильную форму с выступающими углами; при этом они постепенно округляются. Сферическая форма частиц представляет меньше возможностей для истирания, чем неправильная. Образовавшиеся в слое мелкие частицы в начале процесса псевдооживления уменьшают истирание, так как смягчают столкновение более крупных частиц, являясь амортизаторами при соприкосновении.

Существенное влияние на интенсивность истирания оказывает скорость продуваемого воздуха при псевдооживлении.

С увеличением скорости продуваемого

воздуха растет интенсивность перемешивания частиц, и число их взаимодействий друг с другом увеличивается, что приводит к истираемости гранул. Поэтому на следующем этапе было изучено влияние скорости псевдооживления на количество пылевидной фракции. Сушку проводили при скорости воздуха от 1,5 м³/мин до 3,0 м³/мин. Полученные данные представлены на рисунке 4. Для предотвращения значительного истирания гранул целесообразно проводить процесс сушки в более мягких условиях псевдооживления. Следует отметить, что снижение скорости псевдооживления будет приводить к увеличению времени сушки. Результаты исследования показали, что для достижения 3% остаточной влажности при изменении скорости псевдооживления с 1,8 до 1,5 м³/мин время сушки увеличивается с 10 до 15 мин.



Рисунок 4 – Зависимость образования пылевидной фракции от скорости псевдооживления в процессе сушки

Также одним из важных технологических параметров является температура сушки, которая может оказывать влияние на стабильность действующих веществ. Термическое поведение действующих веществ и таблеточной массы изучали с помощью термогравиметрического анализа. На рисунках 5 и 6 приведены термограммы исследованных образцов.

На рисунке 5 изображена дериватограмма сухого экстракта шлемника байкальского, из которой видно, что при нагревании до температуры 55°C масса не изменяется, в интервале 55°C–131°C потеря в массе составляет 4% с максимальной скоростью при температуре 80°C, что связано с испа-

рением влаги. В другом интервале температур (131°C–263°C) потеря массы составляет 27% от навески с максимальной скоростью при температуре 183°C.

Дериватограмма таблеточной массы показала, что до 50°C масса образца не изменяется (рисунок 6). В интервале температур 50°C–130°C потеря в массе составляет 3%, а в интервале 130–170°C средняя потеря составляет 3% с максимальной скоростью при температуре 253°C. Потеря массы сопровождается эндотермической реакцией при 170–253°C с потерей 24% массы.

Учитывая проведенные исследования и полученные данные термогравиметриче-

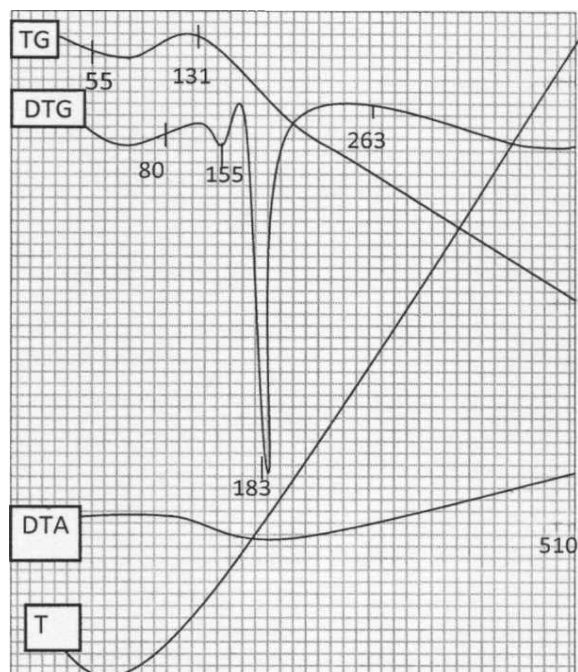


Рисунок 5 – Дериватограмма сухого экстракта шлемника байкальского

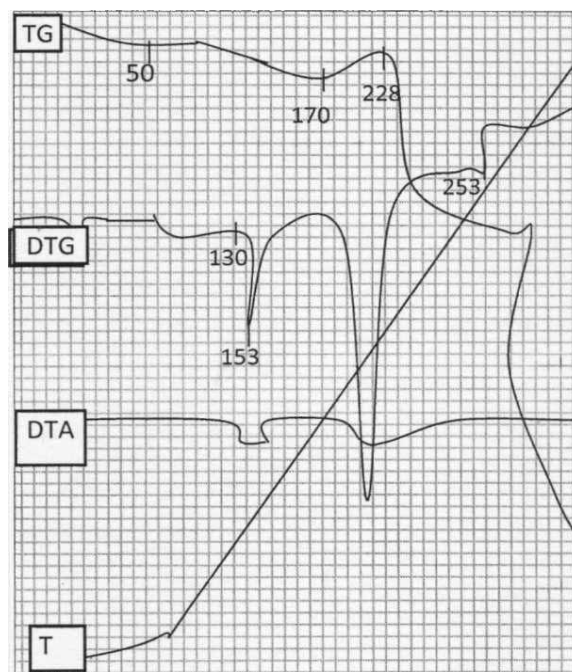


Рисунок 6 – Дериватограмма таблеточной массы

ского анализа, оптимальной температурой сушки гранулята была выбрана $60 \pm 10^\circ\text{C}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведено изучение сушки таблеточной массы в полочной сушилке и в сушилке псевдооживленного слоя. Рекомендовано использование сушилки псевдооживленного слоя, так как данный метод позволяет сократить время сушки и обеспечивает надлежащее качество полученных гранул по показателям сыпучести.

2. Проведены исследования по изучению истираемости гранул в псевдооживленном слое. Установлено, что происходит изменение гранулометрического состава гранул в зависимости от времени перемешивания с увеличением образования пылевидной фракции (менее 0,1 мм). Однако, такие изменения не влияют на основные технологические параметры полученной таблеточной массы и таблеток (сыпучесть – 20–22 с/100г, стойкость таблеток к раздавливанию – 70–75 Н, истираемость – 0,46–0,47%), что соответствует требованиям ГФУ.

3. Изучено влияние скорости продуваемого воздуха при псевдооживлении на интенсивность истирания гранулята. Для предотвращения значительного истирания гранул целесообразно проводить процесс сушки при скорости воздуха $1,5 \text{ м}^3/\text{мин}$.

4. По результатам термогравиметрического анализа установлена оптимальная температура сушки гранулята – $60 \pm 10^\circ\text{C}$.

SUMMARY

G. D. Slipchenko, E. A. Ruban
INVESTIGATION OF KINETICS OF DRYING FOR TABLET MASS «SKUTEX»

The article presents the results of investigation of drying conditions for tablet mass «Skutex» using different types of dryers. Studies of the effect of particle size distribution for granules obtained in various types of dryers on flowability and quality parameters for obtained tablets such as resistance to crushing and abrasion resistance have been carried out. Conducted studies evidenced that time of granule mixing changes particle size distribution, however it does not affect the main technological parameters of obtained tablet mass. The effect of the blown-air speed during fluidization on the intensity of granule abrasion has been studied. The rational fluidization speed ($1,5 \text{ м}^3/\text{мин}$) which does not lead to a significant increase in the amount of dust fraction has been chosen. Using thermogravimetric analysis, the optimum drying temperature for granules in the manufacture of tablets «Skutex» has been determined.

Keywords: kinetics of drying, fluid bed, tablet mass, granulation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moisture-activated dry granulation – Part II: the effects of formulation ingredients and manufacturing-process variables on granulation quality attributes / I. Ullah [et al.] // Pharmaceutical technology, 2009. – Vol. 33, no. 12. – P. 42–51.

2. Гаврилов, А. С. Разработка состава и технологии получения таблеток дротавина гидрохлорида методом влажной грануляции / А. С. Гаврилов, Е. В. Гусельникова, А. Ю. Петров // Хим.-фармац. журн. 2005. – Т. 39, № 5. – С. 49–52.

3. Шалугін, В. С. Процеси та апарати промислових технологій: [навчальний посібник] / В. С. Шалугін, В. М. Шмандій. – К.: Центр навчальної літератури, 2008. – 392 с.

4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 1. – Х.: РІРЕГ, 2007. – 520 с.

5. Уэндландт, У. Термические методы анализа, пер. с англ. / У. Уэндландт. – М., 1978. – 525 с.

6. Haines, P. Principles of Thermal Analysis and Calorimetry, Royal Society of Chemistry / P. Haines. – 2002. – 320 с.

7. Damjanovic, L. Heterogeneous Catalysis on Solids in Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry / L. Damjanovic, A. Auroux. – Elsevier, 2008. – Vol. 5, ch. 11. – P. 387.

8. Handbook of Heterogeneous Catalysis Vol. 8, 2nd Edition, Wiley, 2008. and Calorimetry. – 2008. – V. 91. – P. 855–860.

9. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

Адрес для корреспонденции:

61168, Украина,

г. Харьков, ул. Блюхера, 4,

Национальный фармацевтический университет,
кафедра заводской технологии лекарств,

тел. моб. 80957355942,

тел. раб. 8 (0572)-67-88-52,

e-mail: galinaslipchenko@rambler.ru,

Слипченко Г. Д.

Поступила 08.12.2015 г.

М. И. Федоровская¹, Н. П. Половко²

ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОСНОВЫ ГЕЛЬ-МАСКИ, ПРЕДНАЗНАЧЕННОЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЕЛОГЕНОВОЙ АЛОПЕЦИИ

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет,
г. Ивано-Франковск, Украина

²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В статье представлены результаты исследований реологических свойств (структурной вязкости, степени тиксотропности, механической стабильности, коэффициента динамического разжижения) при разработке состава основы гель-маски, предназначенной для местного лечения телогеновой алопеции. Изучались составы 12 образцов, которые содержали комбинацию гелеобразователей карбопола и натрия альгината в различных соотношениях и концентрациях. Измерения реологических параметров проводили при температуре 20 °С на вискозиметре типа Брукфильда НВ DV-II PRO, шпиндель SC4-21 для камеры объемом 8,3 мл.

Установлено, что оптимальными структурно-механическими свойствами обладает гель, содержащий сочетание карбопола и натрия альгината (1:1) – 2%. Образец представляет собой упруговязкопластическую систему с умеренной тиксотропностью, надлежащей вязкостью, механической стабильностью 1,04 (при оптимуме 1,0), высоким показателем коэффициента динамического разжижения 63,77. Полученные данные указывают на возможность основы выдерживать механические воздействия в процессе гомогенизации, при этом хорошо разжижаться при перемешивании и распределении биологически активных веществ (БАВ); гель владеет структурированной системой, которая обуславливает его качественное намазывание на