ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНИХ РЕЧОВИН НА ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК

Макогон А.Г., Маслій Ю.С.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
julia.masliy@gmail.com

Як відомо, таблетки мають бути міцними, щоб залишатися непошкодженими під час їх виготовлення, пакування, транспортування та використання. Але у той же час вони повинні розпадатися і вивільняти діючі речовини у передбачуваний та відтворюваний спосіб. На ці властивості таблеток впливають як складові, так і процес виробництва. Так, для полегшення процесу гранулювання та одержання таблеток до їх складу часто додають зв'язувальні речовини, які створюють когезійну мережу між інгредієнтами рецептури з метою забезпечення необхідної якості (напр., для розподілу гранул за розміром, коригування крихкості гранул, міцності таблеток, однорідності маси і вмісту АФІ тощо). Природа та концентрація цих ексципієнтів впливає на характеристики спресованої таблетки, тому важливим аспектом є вибір раціональної зв'язувальної речовини у її складі.

Зазвичай грануляції піддають суміш АФІ з наповнювачем шляхом додавання відповідної зв'язувальної речовини. Часто використовуваним наповнювачем у складі таблеток є мікрокристалічна целюлоза (МКЦ). Присутність МКЦ всередині гранул через її гідрофільність і водоутримуючу здатність сприяє швидкому рівномірному зволоженню та висиханню, що покращує процеси грануляції та сушіння. Як об'єкт наших досліджень була обрана МКЦ марки Avicel® PH-101, яка широко використовується при вологому гранулюванні.

Метою нашої роботи є дослідження впливу таких зв'язувальних речовин, як полівінілпіролідон (ПВП К30), натрій-карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ), кукурудзяний крохмаль і гуарова камедь на властивості таблеток, виготовлених на основі МКЦ Avicel® PH-101.

Таблетки масою 0,3 г одержували методом пресування пуансонами 10 мм з попереднім вологим гранулюванням із використанням однакової кількості усіх зв'язувальних речовин – 5,0 % від маси таблетки. Тверду лікарську форму (ТЛФ) піддавали випробуванням на однорідність маси (n = 20), товщини і діаметра (n = 20), стійкість до роздавлювання (n = 10), стираність (n = 20) та час розпадання (n = 6).

Як показали результати, середня маса коливалась від 295 мг для таблеток, що містять як зв'язувальну речовину кукурудзяний крохмаль, до 312 мг для таблеток, виготовлених з Na-КМЦ. Відомо, що однорідність маси є важливим параметром таблеток, оскільки вона гарантує, що уся партія виготовляється однакової маси, і це мінімізує ризик передозування або недостатнього дозування пацієнтів цим лікарським засобом. Припустиме відхилення 5 % є показником відмінної однорідності маси для таблеток вагою понад 250 мг. Одержані результати показали, що усі таблетки відповідали фармакопейним вимогам щодо однорідності маси.

Товщина та діаметр таблетки є мірилом її розміру. Товщина таблетки

безпосередньо залежить від її твердості і може використовуватися як початковий контроль за цим параметром. Занадто тонкі таблетки можуть легко розбитися, а надто товсті – важко проковтнути. Виробники встановлюють обмеження на товщину таблеток різних продуктів, щоб забезпечити її безперебійне пакування. Згідно з одержаними результатами, усі таблетки мали однаковий діаметр, оскільки для їх виготовлення використовували однаковий розмір прес-інструменту. Однак, товщина коливалась від 0,32 см для таблеток, що містять ПВП та Na-КМЦ як зв'язувальні речовини, до 0,34 см для таблеток, виготовлених з кукурудзяного крохмалю. Оскільки за літературними даними товщина плоскоциліндричних таблеток має бути в межах 30-40 % від діаметра, розмір усіх досліджуваних таблеток за цими показниками знаходиться у прийнятному діапазоні.

Міцність таблеток з різним складом оцінювали за стираністю та стійкістю до роздавлювання, які згідно з ДФУ повинні бути не більше 1,0 % та не менше 30 Н, відповідно. За одержаними результатами, усі таблетки, окрім тих, що виготовлені на основі кукурудзяного крохмалю, відповідають вимогам ДФУ за стираністю. Крихкість таблеток з кукурудзяним крохмалем була завищена (1,38 %), що може призвести до їх руйнування при різному навантаженні. Стійкість до роздавлювання усіх таблеток відповідала фармакопейним вимогам і вважається достатньою для забезпечення цілісності таблеток та їх захисту від механічного впливу. Таблетки, що містять ПВП та Na-КМЦ, мали найвищу міцність, що підтверджено меншою стираністю (крихкістю) та найбільшим значенням стійкості до роздавлювання.

Однак, в багатьох випадках значна увага приділяється ролі зв'язувальних речовин у визначенні біодоступності ЛЗ у формі таблеток. Розпадання таблеток включає їх швидке розщеплення на більш дрібні фрагменти, коли рідина проникає через пори ТЛФ. Таким чином, це гарантує, що таблетка вивільняє свій активний інгредієнт під час впливу відповідного середовища. Враховуючи це, нами було досліджено розпадання таблеток МКЦ, виготовлених на основі різних зв'язувальних речовин. Результати показали, що час розпадання таблеток варіювався від 5,30 хв для таблеток, що містять ПВП, до 24,02 хв для таблеток, виготовлених з Na-КМЦ. Отже, лише таблетки, що містять Na-КМЦ, не пройшли тест на розпадання, що потребує або використання нижчої концентрації зв'язувального агенту або введення до складу ТЛФ ефективного дезінтегранта, інакше таблетка може не вивільнити АФІ в потрібний час і місце.

Таким чином, згідно з результатами, усі таблетки пройшли випробування на однорідність маси, товщини та діаметра. Однак, кукурудзяний крохмаль не забезпечив необхідну стираність ТЛФ, а Na-КМЦ був неефективним з точки зору часу дезінтеграції таблеток.

Отже, хороші таблетки з Avicel® PH-101 можна приготувати з використанням ПВП та гуарової камеді як зв'язувальної речовини. З іншого боку, кукурудзяний крохмаль та Na-КМЦ не можуть бути рекомендовані як зв'язувальні агенти через високу крихкість або погане розпадання, що вимагає подальших досліджень з коригування цих властивостей.