

## УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК З ЛІКАРСЬКОЮ РОСЛИННОЮ СИРОВИНОЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕРВОВИХ РОЗЛАДІВ

*Ляпунова О.О., Овчар В.В.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Введення.** На даний час статистичні данні свідотствують про те, що нервові розлади та захворювання через швидкий темп та нездоровий спосіб життя досягли високого рівня. Різноманітні неврози, стреси супроводжуються відповідними ускладненими наслідками. У зв'язку з даною тенденцією на фармацевтичному ринку розвивається ідея створення відповідних лікарських засобів для попередження, а також лікування нервових розладів різного походження та природи. Оптимальною лікарською формою для застосування, зважаючи на зазначену проблему, є таблетки. Щоб зменшити токсичний вплив на організм допоміжних речовин та технологічних корегентів, має тенденцію створення таблеток виключно із природних компонентів. Ми передбачаємо створити лікарський препарат з нативної лікарської сировини, що одночасно є і діючою речовиною, і допоміжною.

**Мета дослідження.** Нашою метою є максимальне зменшення використання синтетичних компонентів таблеток та розробка оптимального складу препарату, щоб при відповідній технології добитися відтворення фармакопейних стандартів.

Основними задачами нашої науково-дослідницької роботи є вирішення технологічних аспектів при виробництві даного препарату. А саме:

- аналіз існуючого складу та технології виробництва препарату;
- з'ясування причин браку при експериментальному виробництві та підбір оптимальних параметрів для його зменшення;
- дослідження фізико-хімічних властивостей проміжних продуктів виробництва.

### **Методи дослідження.**

- *Насипна густина та густина після усадки порошків.* Визначення насипного об'єму порошку проводили на приладі НПК «Текномед» НО1 Маріупольського заводу технологічного обладнання.

Випробування дозволяє визначити за заданих умов насипний об'єм та насипну густину матеріалу, що складається з твердих часток (наприклад, порошків, гранул), до усадки, здатність матеріалу до усадки, а також його об'єм і густину після усадки.

Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ, І вид., доп. 3, 2.9.34, метод 1.

- *Плинність порошків.* Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ, І вид., доп. 3, 2.9.36. Для випробування плинності порошку використовували нижче наведені 2 методи: показник стисливості; швидкість течії через насадку.

- *Втрата в масі при висушуванні.*

**Основні результати.** У ході дослідницької роботи було проведено аналіз

існуючого складу та технології виробництва фітотаблеток для лікування та профілактики розладів нервової системи по 0,85 г виробництва ТОВ «НВФК «Ейм», що зумовило всебічне дослідження субстанцій та обґрунтування використання допоміжних речовин.

Аналіз попередньої технології виробництва показав її недосконалість для виробництва даного препарату. На стадії грануляції ми отримували гранули, гранулометричний склад яких не був однорідним і мав великий відсоток утворення пилу.

Склад і співвідношення компонентів на одну одиницю продукції представлений в таблиці 1.

Таблиця 1

Існуючий склад і співвідношення компонентів на одну таблетку

№ п/п	Найменування інгредієнтів	г	%
1	Квіток липи	0,090	10,59
2	Трави буркуну	0,140	16,47
3	Плодів кропу	0,070	8,24
4	Листя м'яти	0,120	14,12
5	Квіток глоду	0,150	17,65
6	Трави кропиви собачої	0,120	14,12
7	Лактози	0,128	15,06
8	ГПМЦ	0,026	3,00
9	Кальція стеарат	0,006	0,75
Разом		0,850	100

В ході аналізу технології та складу таблеток, були з'ясовані основні причини браку при експериментальному виробництві. Основними видами браку були: наявність сколів на готовому продукті, значне пилоутворення при таблетуванні, невідповідність лабораторних технологічних показників стандартам ДФУ.

Фракційний склад, насипний об'єм, сипкість – основні технологічні параметри які впливають на якість грануляту. В свою чергу властивості гранулята впливають на якість отриманої готової продукції. Тому ми проводили дослідження даних параметрів в залежності від фракційного складу гранул та використання різного складу антифрикційних (опудруючих) речовин. Нами було проведено низку експериментів з різним складом таблеток. Основна мета – дослідження взаємозв'язку діаметру гранул та використання антифрикційних речовин між насипним об'ємом та плинністю. Зразки грануляту в залежності від діаметру гранул та вмісту антифрикційних речовин наведені в таблиці 2.

З результатів досліджень можна зробити висновок, що оптимальні показники у зразків № 2 і № 8. Опрацьовуючи дані результати можна зробити наступні висновки:

- порівнюючи зразки, щоб не збільшувати кількість допоміжних

речовин препарату, а також зберегти специфіку виробництва обираємо зразок №8;

• оскільки, показники плинності коливаються в межах  $\pm 0,1$  г/сек. а насипний об'єм є максимальним серед зразків то доцільність вибору зразку №8, ще раз доказано.

Таблиця 2

Зразки грануляту в залежності від діаметру гранул та вмісту антифрикційних речовин.

Номер зразку	Аеросил	Кальцію стеарат	Діаметр гранул (мм.)		
			3	2	1,5
1	+	+	+		
2	+	+		+	
3	+	+			+
4	+		+		
5	+			+	
6	+				+
7		+	+		
8		+		+	
9		+			+

Вплив залишкової вологості на властивості таблетмаси та фітотаблеток

Попередні дослідження плинності та насипного об'єму проводилися при залишковій вологості 2 %, згідно попередніх технологічних умов даного лікарського препарату. Оскільки, залишкова вологість значно впливає на якість готового продукту, а також на властивості маси для таблетування, пропонується провести дослідження таблетмаси з установленим складом антифрикційних речовин (1 %) та відповідним діаметром гранул (2 мм.). Результати досліджень залежності плинності та насипного об'єму від залишкової вологості таблетмаси зображені на рисунках 1. та 2. відповідно.

Таблиця 3

Результати досліджень насипного об'єму та плинності грануляту.

Показники:	Зразки №								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Плинності (г/сек.)	7,20	7,32	7,10	6,10	6,20	6,15	7,10	7,25	7,05
Насипний об'єм* (г/см <sup>3</sup> )	0,38	0,46	0,45	0,37	0,39	0,40	0,41	0,49	0,47

\*– в таблиці наведені середні значення трьох паралельних дослідів.

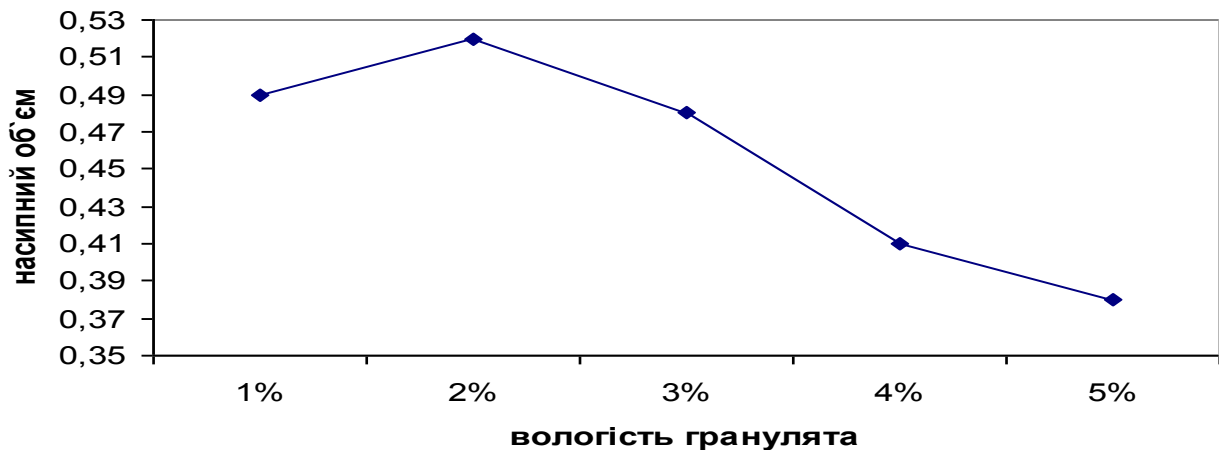
Проаналізувавши дані даних результатів, можна зробити висновок, що оптимальна вологість маси для таблетування 2 %. Оскільки, показники плинності при 1 % і 2 % вологості відрізняються між собою незначно. А пік насипного об'єму на рисунку 2. ми спостерігаємо при залишковій вологості 2%.

Також, вміст води в таблетмасі впливає на технологічні параметри кінцевого продукту. Тому оптимально, провести дослідження із попереднім

складом препарату, тиском прес інструменту 4 МПа і отримати залежність залишкової вологості таблетмаси від технологічних показників якості таблетки (відхилення від середньої маси, стійкість до роздавлення, стиранність, розпадання.). Дані дослідження відображені в таблиці 4.



Рис. 1. Залежність плинності від вологості гранулята



Рисунку 2. Залежність насипного об'єму від вологості гранулята

Таблиця 4

Показники технологічних параметрів таблеток в залежності від вологості таблетмаси

Залишкова волога гранулята, (%)	Показники:			
	Відхилення від середньої маси, (%)	Стійкості до роздавлення, (Н)	Стиранність, (%)	Розпадання, (хв.)
1	1,30	43	Присутні сколи	14
2	0,78	56	0,50	13
3	0,50	73	0,43	15
4	0,43	86	0,35	Більше 15
5	0,52	94	0,42	Більше 15

\* - в таблиці відображені сумарні дані трьох експериментів.

Оцінюючи дані експерименту, можна зробити висновок, що оптимальна

вологість для гранулята складає 2 % від загальної маси. Тому при подальшому дослідженні і підборі оптимального складу для даного лікарського препарату ми визначили оптимальну вологість таблетмаси 2 %.

### **Висновки**

1. Аналіз складу лікарської форми показав неоптимальний підбір та високий процент вмісту склеюючих речовин, що в свою чергу призводило до збільшення міцності таблетки, та невідповідним показникам тесту на розпадання.

Основними причинами браку були: недосконалий склад допоміжних речовин лікарської форми, розбіжність гранулометричного складу та висока вологість таблетмаси, високий тиск пресування таблеток.

2. Дослідження фізико-хімічних властивостей проміжних продуктів дало змогу визначити основні технологічні параметри для таблетмаси. А саме: визначення оптимальної вологості маси для таблетування (2 %), підбір оптимального гранулометричного складу гранул (розмір гранул 2 мм.). Також в ході експерименту було визначено насипну щільність та сипкість для даної таблетмаси.

### **Список літератури**

1. Althaus L. Bonding Mechanisms Involved in the Roller Compaction of an Amorphous Material / L. Althaus, M. Hounslow, G. Neideiretter, S. Palzer. – Chemical Engineering ScieFDA Guidance for Industry: Scale-up and Postapproval Changes for Immediate Release, 2013. – 216 p.

2. Gendre C. Comprehensive study of dynamic curing effect on tablet coating structure / C. Gendre, M. Genty, A. Tfayli and other. – Eur. J. Pharm., 2012. – 154 p.

3. Hässler H.-J. Containment Technology: Progress in the Pharmaceutical and Food Processing Industry / H.-J. Hässler, L. Frank. – Berlin : Springer. 2013. – 675 s.

4. James J. Twin screw granulation using conveying screws: Effects of viscosity of granulation liquids and flow of powders / J. James, J. Michael // Powder Technology. – New York, 2011. – P. 55-79.

5. Skelly J. P. Workshop report: scale up of immediate release oral solid dosage forms / J. P. Skelly. – Pharm. Res., 2011. – 279 p.

6. Sustained release tablet drag by melt granulations: An advanced granulation technique Paperback / for the editorship O. Lourdes, 2015. – 765 p.

7. Державна фармакопея України. – 1-е видання / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – Харків : РІРЕГ, 2001. – 702 с.

8. Державна фармакопея України. – 1-е видання, доповнення 2 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – Харків : РІРЕГ, 2008. – 617 с.

9. Державна фармакопея України. – 1-е видання, доповнення 4 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – Харків : РІРЕГ, 2011. – 564 с.

10. Чистяков А. Г. Біофітон. Здоров'я від природи / А. Г. Чистяков. – Харків : Б. І., 2012. – 206 с.

11. Чуєшов В. І. Технологія ліків промислового виробництва / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко, О. О. Ляпунова. – Том 1. – Харків :

НФаУ, 2012. – 548 с.

12. Чуєшов В. І. Технологія ліків промислового виробництва / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко, О. О. Ляпунова. – Том 2. – Харків : НФаУ, 2012. – 515 с.

13. Біофітон [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.biofiton.com/>. –

14. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.picscheme.org>. – Назва з контейнера.