

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕЖЕЛАТИЗОВАНОГО КРОХМАЛЮ НА ЯКІСТЬ ТАБЛЕТОК, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ»**

Виконав: здобувачка вищої освіти групи Фм20 (4,6)-01 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація

Анастасія ВОЛОЩУК

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків, д.фарм.н., професор Інна КОВАЛЕВСЬКА

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків, д.фарм.н., професор Катерина СЕМЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 40 сторінок, 3 таблиці, 11 рисунків, список джерел літератури з 31 найменувань.

Метою роботи є вивчення впливу прежелатизованого крохмалю на якість таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині. На підставі проведення комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень досліджено як допоміжну речовину у складі таблеток анальгін, що диспергуються у ротовій порожнині, обрано прежелатизований крохмаль тапіоки.

Ключові слова: склад, допоміжні речовини, крохмаль тапіоки, Starch 1500®, ОДТ.

ANNOTATION

The qualification work contains 40 pages, 3 tables, 11 figures, a list of literature sources with 31 names.

The purpose of the work is to study the influence of pregelatinized starch on the quality of orally dispersible tablets. Based on a complex of physicochemical and technological studies, pregelatinized tapioca starch was selected as an excipient in the composition of orally dispersible analgin tablets.

Key words: composition, excipients, tapioca starch, Starch 1500®, ODT.

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. АНАЛІЗ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО ТЕХНОЛОГІЧНИХ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕЖЕЛАТИЗОВАНОГО КРОХМАЛЮ	7
1.1. Крохмаль: фізико-хімічні характеристики	7
1.2. Застосування модифікованого крохмалю	11
Висновки до розділу 1	20
Розділ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ РОЗРОБЦІ ТАБЛЕТОК АНАЛЬГІНУ, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ	21
2.1. Доцільність вивчення впливу прежелатизованого крохмалю на якість таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині	21
2.2. Характеристика методів, що використовувалися при виконанні магістерської роботи	23
Висновки до розділу 2	26
РОЗДІЛ 3. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ЯКІСТЬ ТАБЛЕТОК АНАЛЬГІНУ	27
3.1. Визначення фізико-хімічних і технологічних властивостей наповнювачів	27
3.2. Визначення фармакотехнологічних показників зразків таблеток анальгін	35
Висновки до розділу 3	38
Висновки	39
Список використаних джерел	41
Додатки	46

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

CGT – циклодекстринглікозилтрансфери

DHT – сухе нагрівання

HMT – низько частотна мікрохвильова технологія

TPS – термопластичність

ПВА – полівінілового спирту

WVP – паропроникність

CMS – карбоксиметилкрохмаль

МС – метиленовий синій

МП – метиленового помаранчевого

TEOS – тетраетилортосилікат

ВСТУП

Актуальність теми. Серед усіх фармацевтичних лікарських форм таблетки все ще залишаються найбільш і найчастіше використовуваним варіантом через свої переваги. Метод прямого пресування для приготування таблеток виключає декілька етапів, необхідних у методі гранулювання. Таким чином, пошук кращих допоміжних речовин для таблеток прямого пресування є очевидним у при розробці складу і технології таблетованих лікарських засобів.

Крохмаль є одним із найпоширеніших біорозкладаних полімерів, які зустрічаються в природі, і він широко використовується у харчовій фармацевтичній, хімічній, паперовій, текстильній та біопаливній галузях. Крохмаль привернув значну увагу через його безпечність для навколишнього середовища, легкість виробництва, відносну поширеність, нетоксичність і здатність до біологічного розкладання. Однак нативний крохмаль не можна безпосередньо використовувати через його погані термомеханічні властивості та високу здатність до поглинання вологи. Тому нативний крохмаль перед використанням потребує модифікації. Основні методи модифікації крохмалю включають генетичні, ферментативні, фізичні та хімічні. Серед них у промисловості широко використовуються методи хімічної модифікації.

Відомо, що попередньо желатинізований крохмаль тапіоки має порівняно вищі показники текучості, стисливості і компактності, ніж Starch 1500®. Проте в літературі не знайдено інформації щодо впливу ковзних речовин та його концентрації на технологічні показники сумішей для таблетування на його основі. Отже, встановлення цих характеристик є актуальною задачею при розробці таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині

Мета дослідження. Метою роботи є вивчення впливу прежелатизованого крохмалю на якість таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині

Завдання дослідження:

1. Провести скринінг літературних джерел можливості використання прежелатизованого крохмалю у складі таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині.
2. Провести визначення фізико-хімічних, технологічних властивостей різних типів крохмалю, а саме нативного крохмалю, прежелатизованого крохмалю тапіоки та Starch 1500®.
3. Дослідити фізико-хімічні та технологічні властивості орано диспергуємих таблеток на їх основі.

Об'єкт дослідження – зразки крохмалю (тапіоки, картопляного, Starch 1500®).

Предмет дослідження – вибір допоміжних речовин до складу таблеток метамізолу натрію, проведення комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень зразків сумішей для таблетування та таблеток на їх основі.

Методи дослідження. У процесі роботи проведено: аналіз джерел літератури, фізико-хімічні та технологічні випробування зразків сумішей та таблеток, статистичний аналіз.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень були опубліковані та обговорені у роботі IV Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», яка відбулася 25 жовтня 2024 року на кафедрі промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету (м. Харків) з використанням інтернет-платформи ZOOM.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, основної частини, загальних висновків і списку використаних джерел літератури. Основна частина містить 41 сторінку, бібліографія включає 31 джерело літератури.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО ТЕХНОЛОГІЧНИХ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕЖЕЛАТИЗОВАНОГО КРОХМАЛЮ

1.1. Крохмаль: фізико-хімічні характеристики

Крохмаль є природним біополімером, який видобувається з рослинних джерел і є основним компонентом харчових рецептур. Він забезпечує людину енергією, вивільняючи глюкозу під час клітинного дихання. Крохмаль також використовується в різних сферах застосування, включаючи виробництво продуктів харчування, полімерів, паперу, текстилю, виробів для обробки білизни та виробництва біопалива. Через вплив пластику на нафтовій основі на навколишнє середовище пластики на основі біополімерів або біопластики широко вважаються екологічною альтернативою. Найбільш часто використовуваними біопластиками є крохмальні суміші, полімолочна кислота (PLA), полігідроксіалканоати (PHA), полібутиленсукцинат (PBS), полі(бутиленадипат-котерефталат) (PBAT) і політриметилентерефталат (PTT). Серед цих багатьох різних біополімерів крохмаль має інтригуючі характеристики, такі як його відносна кількість, низька вартість, здатність до біологічного розкладання, функціональність поверхні, здатність до відновлення та нетоксичність [1]. Згідно з даними європейського ринку біопластику (2022), крохмаль міг би задовольнити близько 21,3% світових потреб у біополімерах у 2022 році, що вказує на його високий попит протягом останніх років (рис. 1.1).

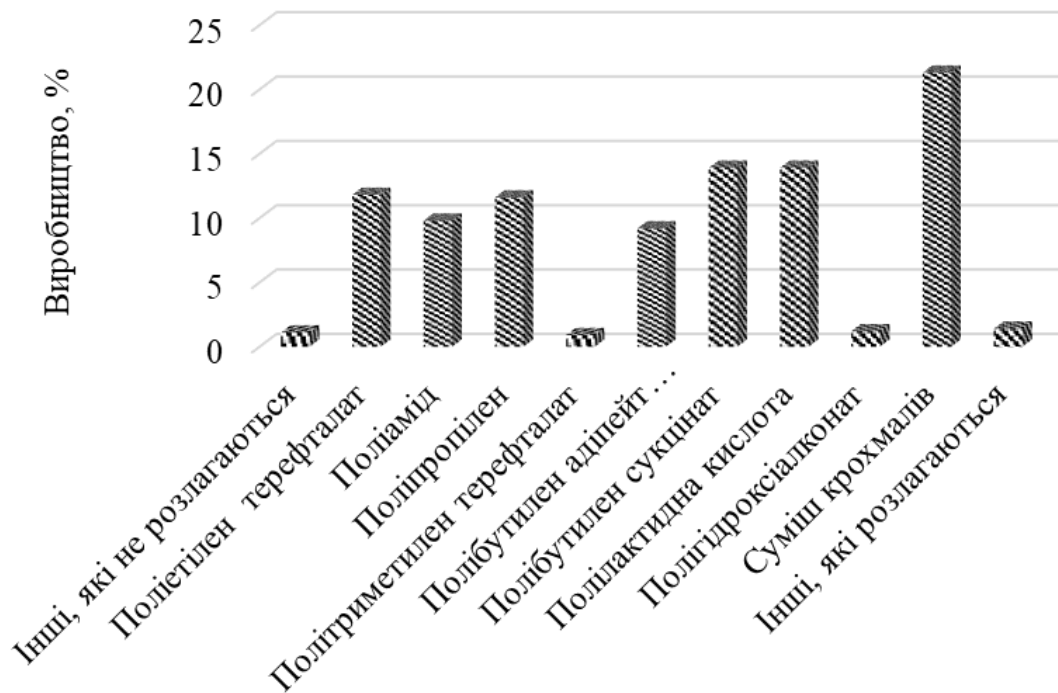


Рис. 1.1 Різновид біополімерів, що використовуються у промисловості

Крохмаль в основному складається з амілози (80%), амілопектину (20%), ліпідів, білка (0,6%) і невеликої кількості мінеральних речовин (<0,4%) [2]. Кількість амілози та амілопектину змінюється залежно від джерела крохмалю. Амілоза нерозчинна у воді, тоді як амілопектин розчинний у воді [2]. Крохмаль також містить невелику частку сполук, відомих як «проміжні сполуки», які мають проміжні властивості як амілози, так і амілопектину. Молекулярна маса амілози становить близько 10^5 - 10^7 Да, тоді як амілопектин має молекулярну масу 10^7 - 10^9 Да. Крім того, молекулярна маса проміжної сполуки менша за амілопектин і вища за амілозу [3].

Гранули крохмалю складаються з чергування шарів аморфних і кристалічних ламелей товщиною від 100 до 400 нм [4]. Гранули крохмалю мають щільність близько $1,5 \text{ г/см}^3$. Діаметр гранул зазвичай коливається від 1 до 100 мкм, а форми можуть бути правильними, наприклад сферичними, овальними, кутовими або досить неправильними [5]. Крім того, форма, розмір, структура та склад гранул крохмалю залежать від їх ботанічного джерела. Однак гранули крохмалю не розчиняються ні в холодній воді, ні у воді

кімнатної температури через міцні водневі зв'язки між ланцюгами крохмалю [6]. Існує чергування шарів кристалічної та аморфної пластини. Кристалічна пластина крохмальних гранул складається з кластерів бічних ланцюгів амілопектину з подвійною спіраллю, тоді як аморфна пластина складається з областей розгалуження амілопектину та ланцюгів амілози [7]. Амілоза складається з одиниць D -глюкози, з'єднаних α -1,4-глікозидними зв'язками, і складається з невеликих розгалужень (рис. 2.1). Зазвичай амілоза утворює єдиний спіральний комплекс у присутності комплексоутворювачів [8]. Амілопектин складається з одиниць α - D -глюкози, з'єднаних α -1,4 та α -1,6-глікозидними зв'язками. Лінійні ланцюги амілопектину відносно коротші порівняно з ланцюгами амілози. Крім того, амілопектин є сильно розгалуженим порівняно з амілозою. Крім того, ступінь полімеризації цих зовнішніх ланцюгів становить приблизно 10–20, оскільки два ланцюги об'єднуються в подвійну спіраль із шістьма одиницями глюкози на виток кожного ланцюга та кроком 2,1 нм [9]. Довжина цих подвійних спіралей становить приблизно ~ 4 –6 нм і кристалізується або в одну з двох поліморфів, які називаються А- або В-типами. Тип А відомий як моноклінна елементарна комірка з вісьмома (8) молекулами води, тоді як В-тип є гексагональною елементарною коміркою з тридцятьма шістьма (36) молекулами води [10].

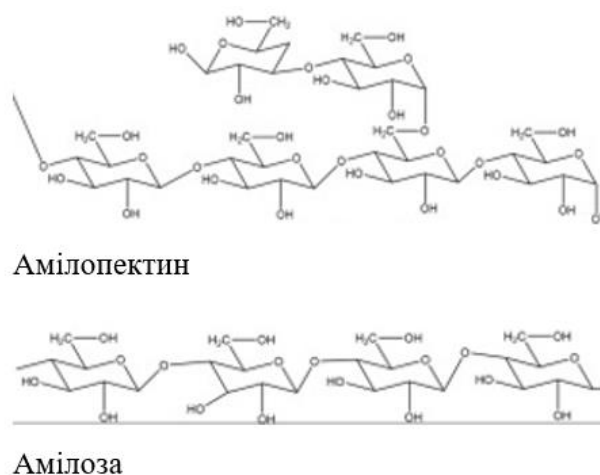


Рис. 1.2 Будова складових крохмалю

Як видно з рисунку 2.1 структура амілопектину містить три типи ланцюгів, відомих як А, В і С. А-ланцюг з'єднаний з одиницями α -D-глюкози лише відновним кінцем без зв'язування з іншими ланцюгами. В-ланцюги зв'язані або з А-ланцюгом, або з іншими А- або В-ланцюгами через одну або більше гідроксильних груп (-ОН), присутніх в ланцюгах амілопектину. Відновлювальні кінцеві групи, як правило, містяться в С-типах ланцюга [11].

Фізико-хімічні властивості крохмалю в основному залежать від співвідношення амілози та амілопектину [12]. Температура склування (T_g) — одна з фізичних властивостей полісахаридів, яка описує температуру переходу з аморфного стану у в'язкий [13]. При T_g полімерний матеріал переходить зі склоподібного крихкого стану в м'який і гнучкий стан. Оскільки крохмаль складається як з аморфних, так і з кристалічних областей, T_g крохмалю не можна легко визначити.

Нативний крохмаль має незадовільні характеристики через його крихкість. Тому для цього потрібен відповідний пластифікатор [14]. Незважаючи на те, що нативний крохмаль вважається непластифікованим матеріалом через наявність внутрішньо- та міжмолекулярних зв'язків -Н між гідроксильними групами молекул крохмалю, крохмаль можна перетворити на безперервну полімерну переплетену фазу при змішуванні з водним або неводним пластифікатором. такі як гліцерин, етаноламін, сечовина, формамід, гліколь, ксиліт, сорбіт, цукру, і ацетамід. При пластифікації крохмалю напівкристалічна гранула крохмалю перетворюється на однорідний матеріал за рахунок розриву водневих зв'язків між молекулами крохмалю. Така поведінка призводить до втрати кристалічності та знижує температуру склування крохмалю, одночасно покращуючи гнучкість ланцюга. Нарешті, пластифікований крохмаль стає термопластичним крохмалем, схожим на нафту (TPS), який легко обробляти та формувати [15].

Гліцерин вважається найбільш широко використовуваним пластифікатором серед різноманітних доступних пластифікаторів через його нетоксичність, низьку вартість і високу температуру кипіння. Цікаво, що

властивості прежелатизованого крохмалю залежать від кількості та типу доданого пластифікатора [16]. За даними літератури, для приготування прежелатизованого крохмалю можна використовувати як модифікований, так і нативний крохмаль.

Напівкристалічна природа крохмалю визначається амілопектиновим компонентом. Поглинання води та подальше набухання крохмальних гранул призводять до розділення фази амілопектин-амілоза та втрати кристалічності [17]. Крохмаль також можна розчинити за допомогою надлишку води при високих температурах (вище 80 °C) за допомогою процесу деполімеризації. Крім того, розчинення крохмалю можна покращити за допомогою мікрохвильових хвиль температури. Крохмаль має відмінні плівкоутворювальні властивості, високі показники водопоглинання та низькі значення механічної міцності. Це обмежує використання матеріалів на основі крохмалю.

1.2. Застосування модифікованого крохмалю

Ферментативно модифікований крохмаль зазвичай використовується в різних засобах, таких як фармацевтичні препарати та системи доставки ліків. Ферментативно модифікований крохмаль, що використовується в харчових продуктах, має покращені властивості, включаючи м'якість, свіжість і термін придатності хлібобулочних виробів. Наприклад, досліджено безглютеновий рисовий хліб, приготований з використанням β -амілази та D-ензиму. Крім того, відомо про ацилювання крохмалю за допомогою B-ліпази *Candida antarctica* [18] і про потенційне застосування ацетильованого рисового крохмалю у фармацевтичній та косметичній промисловості. Досліджено емульсію, стабілізовану за допомогою модифікованого воскоподібного кукурудзяного крохмалю октенілсукциновим ангідридом. Тут октенілсукцинову реакцію крохмалю воскової кукурудзи проводили з використанням β -амілази для підвищення його емульгуючих властивостей. Ферментативно модифікований крохмаль в основному використовується у

фармацевтичній промисловості завдяки унікальній властивості вивільняти ліки з постійною швидкістю [19]. Так було отримано пористий крохмаль за допомогою ферменту циклодекстринглікозилтрансфери (CGT). Повідомлено, що CGT покращує гідроліз аморфної частини крохмалю, роблячи більш сприйнятливим крохмаль до ферментативного гідролізу.

Фізично модифікований крохмаль також використовується для легкого засвоювання їжі. Відомо про модифікацію вівсяного крохмалю використовуючи НМТ та обробку сухим нагріванням (DHT) або за допомогою ультразвукової обробки. Повідомлено, ці зразки мають покращений вміст амілози, здатність до набухання, розчинність, здатність до утримання води та олії, тенденцію до ретроградації крохмалю при обробці ультразвуком. Вивчено вплив сухого нагрівання на властивості кукурудзяного крохмалю. Результати цього дослідження показали зниження ентальпії клейстеризації та підвищення опору зсуву зі збільшенням DHT.

Крім цього, фізично модифікований крохмаль широко використовується в технології 3D-друк. Наприклад, отримано модифікований крохмаль ядер манго з використанням НМТ, який показав потенційне застосування для виробництва біорозкладаних плівок. Досліджено використання DHT-модифікованого крохмалю маніоки для 3D-друку. Збільшення окислення та розміру гранул, зниження індексу водопоглинання, кристалічності та видимого піку в'язкості крохмалю спостерігалися при DHT. Цікаво, що DHT також може покращити властивості склеювання, текстуру гелю та можливість друку крохмалю маніоки.

Хімічно модифікований крохмаль демонструє відмінні властивості порівняно з природним крохмалем і широко досліджувався в упаковці харчових продуктів, фармацевтиці, водопідготовці та сільському господарстві [21]. У таблиці 1.1 показано різні типи застосувань крохмалю з хімічною модифікацією.

Основні типи застосування модифікованого крохмалю

Фармацевтична промисловість	Етерифікація	Аніонний карбоксиметил і катіонний карбоксиметил
		Карбоксиметилкрохмаль
		Карбоксиметилкрохмаль
		Карбоксиметилкрохмаль
		Карбоксиметил кукурудзяний крохмаль
	Ацетилювання	Нанокристали ацетильованого крохмалю
	Зшивання	Наночастинки оксиду заліза, вкриті крохмалем
	Живцювання	Нанокомпозит Fe_3O_4 /крохмаль-g-поліефір
		Трансплантація крохмалю з використанням целюлозних нановолокон - поліакрилова кислота
	Етерифікація	Крохмаль, модифікований октенілбурштиновим ангідридом
Суперабсорбенти	Зшивання	Крохмаль, зшитий акриловими мономерами
		Зшитий ксантогенат крохмалю
		Дитіокарбамат-модифікований крохмаль
		Наночастинки Fe_2O_3 - нанокомпозит крохмаль
	Живцювання	Модифікований крохмаль з оксидом цинку та тетраетилортосилікатом і графт-кополімеризований з мономером акрилату калію
		Поліетилен-g-полі (акрилова 2 кислота) - ко- крохмаль/органомонтморилонітний гідрогель низької щільності

		Модифікація крохмалю краун-ефіром
		Щеплення амілози та амілопектину з використанням поліакрилату натрію
	Етерифікація	Сукцинілований крохмаль
		Легка етерифікація
		Модифікований кукурудзяний крохмаль з малеїною кислотою (МА) та ітаконовою кислотою (ІА)
	Подвійна модифікація	Модифікований крохмаль маніока з використанням тетраетилортосилікату (TEOS) як хімічного модифікатора та Pluronic 123 як структурорегулюючого агента
	Окислення	Наночастинки окисленого крохмалю (SNP)

Хімічно модифікований крохмаль в основному використовується через його плівкоутворювальну здатність. Наприклад, проведено дослідження для вивчення стабільності механічних і хімічних властивостей термопластичного крохмалю (TPS) шляхом подвійного зшивання з використанням епіхлоргідрину. Ця робота показала потенціал зшитого TPS для упаковки. Інші дослідження встановили покращену міцність на розрив зшитих тонких плівок крохмалю фавових бобів. Крім того, зшиті крохмальні плівки мали нижчий вміст води, розчинність у воді та паропроникність. Отримано композитні плівки на основі ПВА (полівінілового спирту)/крохмалю та целюлозного матеріалу ячмінного лушпиння за допомогою техніки щеплення. Автори повідомили про використання композитних плівок у біорозкладних пакувальних плівках для заміни синтетичних нерозкладних полімерів [22]. Розроблено біорозкладні активні плівки з використанням окисленого кукурудзяного крохмалю. У цьому дослідженні окислення крохмалю проводили з використанням перйодату натрію, і плівки мали підвищену

міцність на розрив, бар'єрну здатність до кисню та водяної пари та зменшили міграцію до кислого середовища [23].

Отримано пакувальні матеріали, які володіють високою механічною міцністю, низькою паропроникністю (WVP), антиоксидантними властивостями та здатністю до біологічного розкладання. Крім того, тест на харчову сумісність показав, що швидкість міграції плівок була нижчою за загальну межу міграції.

Клеї на біологічній основі привернули велику увагу через занепокоєння станом навколишнього середовища, яке спричинене клеями на основі нафти. Розроблено біoadгезиви з використанням хімічно модифікованого крохмалю. Нещодавно досліджено адгезиви на біологічній основі з використанням крохмалю маніоки, лимонної кислоти та полікарбонової кислоти [24]. Отримано біологічний клей з використанням кукурудзяного крохмалю-g-poly (вінілацетат-ко-бутилакрилат). Це дослідження показало підвищення термічної стабільності. Також є інформація про розробку технології клею на основі щепленого крохмалю з використанням полівінілового спирту та додецилсульфату натрію.

Хімічно модифікований крохмаль також використовується у фармацевтичній промисловості як біорозкладані покриття та у системах доставки ліків. Гідрофільні та гідрофобні похідні карбоксиметилкрохмалю були використані для розробки систем доставки ліків, зокрема мікрочастинок, наночастинок і гідрогелів [25]. Отримано мікрочастинки карбоксиметилкрохмалю (CMS) з рисового крохмалю з низьким вмістом амілози (6%). Вони повідомили, що CMS має ідеальну кінетику нульового порядку, сприятливу для системи доставки ліків, демонструючи здатність CMS на основі мікрочастинок контролювати вивільнення ліків у певному місці шлунково-кишкового тракту. Встановлено потенціал хімічно модифікованої воскової кукурудзи як емульгуючого та стабілізуючого агента у фармацевтичному застосуванні. Розроблено мікрокапсули, використовуючи

гідролізований кислотою кукурудзяний крохмаль. Автори повідомили про використання мікрокапсул для контрольованої доставки ліків.

Хімічно модифікований крохмаль також розглядається в сільському господарстві як добриво. Отримано азотне добриво з контрольованим вивільненням, використовуючи зшитий кукурудзяний крохмаль із покращеною стабільністю та механічною міцністю. Також є інформація про отримання добрива сечовини, яке вкрито крохмалем маніоки та поліакрилонітрилом, результати показали вивільнення азоту в діапазоні 69,8–78,3%.

Крім добрив, модифікований крохмаль використовувався при виготовленні сільськогосподарських мульчувальних плівок. Встановлено, що окислення нанокомпозитів кукурудзяного крохмалю може покращити водостійкість сільськогосподарських мульчувальних плівок. Також існують рідкі матеріали для мульчування на основі крохмалю (LSMM) шляхом щеплення поліакрилової кислоти крохмалю, який потім зшивається N , N' - метиленбісакриламідом. Це дослідження продемонструвало високу відносну гігроскопічність, утримання води та здатність до розкладання LSMM [26].

Крім того, хімічно модифікований крохмаль також діє як суперабсорбент. Суперабсорбенти на основі крохмалю використовується в продуктах особистої гігієни, сільському та лісовому господарстві, хімічній промисловості та системах доставки ліків. Відомо про дослідження як суперабсорбенту гідрогелю крохмалю, зшитого акриловими мономерами. Виявлено, що водопоглинаюча здатність гідрогелів становить 0,9%. Синтезовано суперабсорбуючий полімер для застосування в сільському господарстві з використанням модифікованого крохмалю. Крохмаль модифікували за допомогою оксиду цинку та тетраетилортосилікату, а потім графт-кополімеризували з мономером акрилату калію. Модифікований крохмаль мав підвищену придатність до повторного використання, біодеградацію, забезпечував підтримку як кондиціонер ґрунту та допомагав проти короткочасної посухи [27].

Нещодавно досліджено видалення катіонних, метиленового синього (МС) та аніонних, метиленового помаранчевого (МП) барвників, присутніх у воді, за допомогою сукцинілованого крохмалю. Це дослідження показало, що сукцинільований крохмаль був суперабсорбуючим матеріалом, але був чутливим до змін рН та іонної сили середовища. Вони також показали видалення МС з водного розчину за допомогою сукцинілованого крохмалю [28].

Доведено ефективність подвійно модифікованого крохмалю маніюки у видаленні іонів Pb^{2+} у водних розчинах. Під час модифікації крохмалю тетраетилортосилікат (TEOS) використовувався як хімічний модифікуючий агент, тоді як Pluronic 123 використовувався як структурний агент. Модифікований крохмаль мав максимальну адсорбційну здатність 330,3 мг/г при більш високій ефективності десорбції (понад 97%).

На рис. 1.3 показано механізм адсорбції іонів Pb^{2+} на модифікованому крохмалі. Цю адсорбційну поведінку можна добре пояснити за допомогою твердо-м'якого кислотно-основного принципу Пірсона (HSAB). Згідно з рисунком 1.3, видно, що електронні пари в атомах кисню в гідроксильних групах можуть віддавати електрони Pb^{2+} , що призводить до взаємодії між іонами свинцю та гідроксильними групами в модифікованому крохмалі маніюки [29].

Механізм адсорбції Pb^{2+} модифікованого крохмалю маніюки. Передруковано з дозволу за посиланням [134], авторське право 2021 MDPI.

Окрім вищезазначеного, досліджено адсорбент для видалення Cd^{2+} із водного розчину за допомогою легкої реакції етерифікації та прищепленої кополімеризації. Легка реакція етерифікації використовувалася для отримання графенового крохмалю, і результати показали чудову адсорбцію іонів Cd^{2+} при низьких концентраціях із водних розчинів. Крім того, досліджено прищеплення амілози та амілопектину за допомогою поліакрилату натрію. Відповідно до наведених даних, суперабсорбент на основі крохмалю показав 347,46 мг/г адсорбційної здатності моношару.

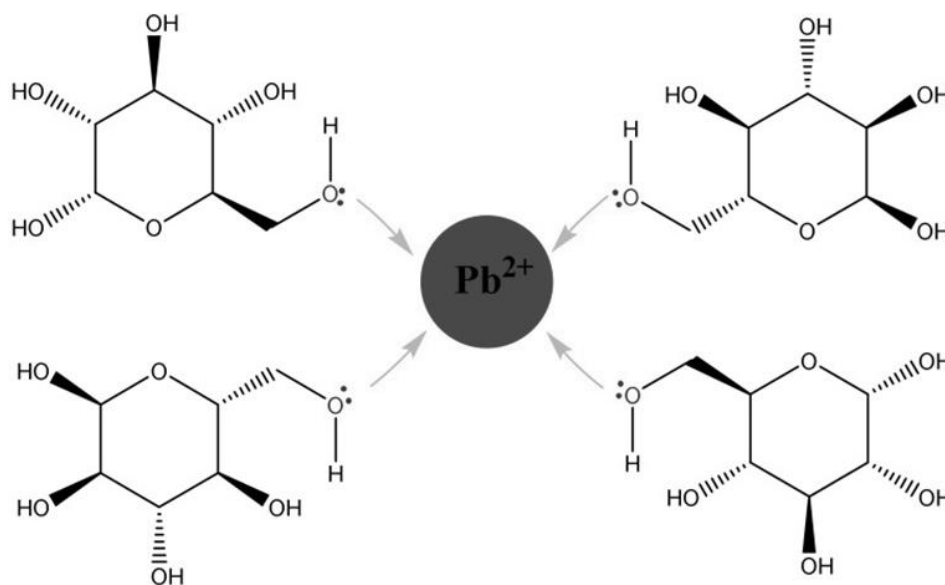


Рис. 1.3 Механізм адсорбції Pb^{2+} модифікованого крохмалю маніюки [29]

Отже, модифікація крохмалю може бути досягнута за допомогою генетичних, ферментативних, фізичних або хімічних методів. Хоча ферментативні та генетичні методи не використовуються в полімерній промисловості через високу вартість виробництва, вони розглядаються в основному у фармацевтичній та харчовій промисловості. Фізичні методи є екологічними та дешевими; однак вони руйнують структуру крохмалю, що обмежує їх промислове застосування. Фізично модифікований крохмаль використовується в різних цілях, таких як пакування, системи доставки ліків та 3D-друк. Хімічні методи можуть змінити структурні властивості крохмалю для досягнення бажаних властивостей продукту, і вони широко розглядаються в промисловості. Для отримання хімічно модифікованого крохмалю та його похідних можна використовувати такі методи, як зшивання, обробка лугом, естерифікація, етерифікація, кислотний гідроліз, щеплення та подвійні модифікації. Хімічна модифікація призводить до зміни кристалічності, морфології та молекулярної маси крохмалю, одночасно змінюючи міцність на розрив, подовження при розриві та адгезивні властивості крохмалю. Крім того, хімічні модифікації також можуть збільшити термін придатності та

покращити якість, включаючи відмінні властивості піноутворення, повітря та вологи. Хімічно модифікований крохмаль демонструє потенціал для упаковки, клеїв на біологічній основі, фармацевтичних, сільськогосподарських, суперабсорбентів і застосувань для очищення стічних вод. Основні недоліки модифікованого крохмалю включають високу чутливість до води, низькі механічні властивості, утворення токсичних речовин і важку технологічність.

Очікується, що ринок модифікованого крохмалю зростатиме у фармацевтичній промисловості, як емульгаторів і стабілізаторів, завдяки своїй природі без глютену. Крім того, високий попит на оброблені харчові продукти, збільшення використання клеїв на біологічній основі в різних промислових застосуваннях і підвищений інтерес до розробки продуктів на основі крохмалю сприятимуть зростанню ринку модифікованого крохмалю. Крім того, зростаючий попит на натуральні підсолоджувачі в харчовій промисловості та виробництві напоїв, а також використання модифікованого крохмалю в папері, косметичці та фармацевтиці збільшить світовий ринок модифікованого крохмалю в майбутньому.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Встановлено, що ,модифікація крохмалю може бути досягнута за допомогою генетичних, ферментативних, фізичних або хімічних методів. У фармацевтичній промисловості використовуються ферментативні та генетичні методи модифікації крохмалю.

2. Надано аналіз літератури щодо технологічних властивостей нативного та модифікованого типів крохмалю.

.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ РОЗРОБЦІ ТАБЛЕТОК АНАЛЬГІНУ, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ

2.1. Доцільність вивчення впливу прежелатизованого крохмалю на якість таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині

Незважаючи на те, що існує різноманіття лікарських форм, таблетки все ще є найбільш кращим і найбільш часто використовуваним варіантом. Метод прямого пресування приготування таблеток є найбільш бажаним шляхом отримання цього виду твердої лікарської форми. Метод волого гранулювання має недоліки щодо досягнення відтворюваності кожної партії та більш високої продуктивності, особливо в діапазоні мального розміру частинок АФІ. Це ресурсномісткий процес, особливо, якщо це стосується стабільності препаратів, чутливих до тепла та вологи.

Пряме пресування долає ці проблеми. Це більш економічний спосіб, оскільки вимагає менше кількості операцій та устаткування. Це також зменшує ймовірність мікробіологічного забруднення та кількість стадій, які необхідно підтвердити та задокументувати. Це дозволяє уникнути проблем зі стабільністю особливо чутливих до вологи та тепла препаратів, лікарських засобів, профіль розчинення яких може змінитися під час зберігання, і препаратів, які піддаються ризику розвитку мікроорганізмів. Крім того, це сприяє швидшому розчиненню, оскільки таблетка розпадається безпосередньо на частинки АФІ, ніж на гранули. Це зменшує знос пуансонів завдяки звільненню від високого тиску пресування, який використовується під час виробництва таблеток за допомогою прес-інструментів або пресування роликами.

Сипучість, тенденція до низького тертя, стисливість і здатність до швидкого розпаду є деякими з характеристик і критеріїв допоміжних речовин, що безпосередньо використовуються при отриманні таблеток прямим пресуванням. Таким чином, пошук доцільних допоміжних речовин для таблеток прямого пресування займає важливе місце в технологічних дослідженнях.

У той час як крохмаль є одним із провідних полімерів для використання в якості фармацевтичної допоміжної речовини з кількома перевагами, повідомляється, що нативний крохмаль тапіоки має кращі показники пресування, а також сумісність з нестероїдними протизапальними препаратами. Його недолік - погана текучість.

Попередня желатинізація покращує текучість крохмалю тапіоки. За даними аналізу джерел літератури встановлено його показники об'ємної щільності, щільності після стиснення, справжньої щільності, коефіцієнта Гаузнера та індексу Карра, і, як результат, доведена його доцільність використання при отриманні таблеток прямим пресуванням. Крім того, стисливість/здатність до ущільнення прежелатизованого крохмалю тапіоки також виражена з тиском текучості за Геккелем 104,4 МПа та силою розриву таблетки 138,0 Н, коли 300 мг цього типу крохмалю стискається при 12 кН. Відповідно, він визнаний можливою допоміжною речовиною в технології прямого пресування.

За даними аналізу джерел літератури немає доказів щодо впливу прежелатизованого крохмалю на анальгін, концентрації ковзних речовин у складі таблеток.

2.2. Характеристика методів, що використовувалися при виконанні магістерської роботи

Речовини, що досліджувалися: анальгін (метамізол натрію) – АФІ, картопляний крохмаль, желатизований крохмаль тапіоки, Starch 1500[®], стеарат магнію, Ac-Di-Sol[®] - допоміжні речовини.

Крохмаль тапіоки – це крохмаль, отриманий із коренів рослини маніоки. Прежелатизований крохмаль тапіоки отримують желатинізації.

Starch 1500[®] - частково желатинізований кукурудзяний крохмаль, з низьким вмістом води (менше 7% води). Відповідає специфікаціям PhEur та USP/NF для прежелатинізованого крохмалю.

Ac-Di-Sol[®], внутрішньо зшита натрієва карбоксиметилцелюлоза (Na CMC), є нерозчинним і гідрофільним полімером з відмінним водопоглинанням і властивостями швидкого набухання; сприяючи швидшому розпаду та розчиненню ліків при менших дозах використання (1-2%).

Дослідження впливу ковзних речовин було проведено за допомогою розрахунку його коефіцієнту через 24 години після отримання:

$KЧ = (MP - MP_T)$, де

MP – міцність на розрив модельної таблетки наповнювача,

MP_T- міцність на розрив модельної таблетки разом з ковзною речовиною. Для цього готували модельні таблетки з різною концентрацією стеарату магнію (0,00, 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,50 і 2,00% (мас./мас.) шляхом прямого пресування на лабораторному таблетковому пресі, використовуючи прес-інструмент з діаметром 10 мм, тиск пресування 17 кН, змішування таблеткової суміші 5 хв.

При дослідженні впливу концентрації анальгину готували модельні таблетки склад яких наведено у табл. 2.1. Для цього готували таблеткову суміш з різним вмістом анальгину (20%, 30%, 40% і 50%) із розрахунку 300 мг суміші на 1 таблетку. Анальгін, Ac-Di-Sol[®], наповнювач (різні типи крохмалю) змішували у лабораторному змішувачі 10 хв, додавали 0,5% стеарату магнію,

перемішували ще 5 хв. Таблетки анальгін у отримували за допомогою ексцентрикової таблеткової машини із силою стиснення 17 кН. Визначення технологічних параметрів отриманих зразків таблеток визначали через 24 години.

Таблиця 2.1

**Склад модельних таблеток при встановлення раціонального
кількісного вмісту анальгін у**

Інгредієнти	Зразки			
	1	2	3	4
Анальгін (%)	20	30	40	50
Зв'язування крохмалю * (%)	75.5	65.5	55.5	45.5
Ac-Di-Sol® (%)	4	4	4	4
Стеарат магнію (%)	0,5	0,5	0,5	0,5

Для визначення товщини було взято 10 таблеток, їх товщину вимірювали за допомогою ковзного штангенциркуля. Насипну щільність таблетки визначали за допомогою даних про вагу, товщину та діаметр. Щоб виміряти силу розриву таблетки (СРТ), було взято 10 таблеток з кожної партії, силу розриву визначали за допомогою вимірювача твердості таблетки. Міцність на розрив розраховували з даних СРТ, товщини та діаметра відповідно до наступного рівняння:

$$MЗ=2 \times CPT \pi \times D \times T,$$

де: СРТ – сила розриву таблеток

Д-діаметр

Т- товщина.

Крихкість (міцність на стирання) визначали за допомогою фразілятора 4 хв при 25 об/хв.

Випробування часу розпадань проводили згідно фармакопейної методики на тестері дезінтеграції та апараті типу II, відповідно. Використовували фосфатний буфер (pH 5,8) 900 мл середовища при $37 \pm 0,5$ °C зі швидкістю перемішування 50 об/хв. 5 мл аліквоти видаляли із заміною через 5, 10, 15, 20, 30, 45 і 60 хвилин і фільтрували за допомогою фільтрувального паперу Whatman № 1. 1 мл відфільтрованих зразків розбавляли до 25 мл і вимірювали абсорбцію за допомогою спектрофлуорометра CM 2203 при 243 нм. Фосфатний буфер (pH 5,8) використовували як зразок порівняння. Необхідні поправки на розведення вносили при розрахунку розчинення препарату.

Усі результати вимірювань надані у вигляді середнього арифметичного $\pm$ стандартне відхилення ($\pi \pm \sigma$). Цільовою межею значущості статистичних даних є 95% .

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Охарактеризовано допоміжні речовини та методи дослідження, які використовуються при розробці складу твердих лікарських засобів, а саме таблеток аналгіну, що диспергуються у ротовій порожнині.
2. Показано доцільність вивчення впливу прежелатизованого крохмалю тапіоки на якість таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ЯКІСТЬ ТАБЛЕТОК АНАЛЬГІНУ

3.1. Визначення фізико-хімічних і технологічних властивостей наповнювачів

Таблиця 3.1

Вміст амілози та амілопектину в наповнювачах

	ПК	НК	Крохмаль 1500®
Амілоза	$20,7 \pm 1,7$	$20,6 \pm 2,02$	$27,5 \pm 2,6$
Амілопектин	$77,3 \pm 4,6$	$77,6 \pm 6,13$	$72,07 \pm 6,5$

Примітка. ПК – прежелатизований крохмаль, НК – нативний крохмаль

Як видно з таблиці 3.1 зразок нативного крохмалю мав меншу кількість амілози ніж зразок крохмалю-1500. Прежелатизований крохмаль не має великої відмінності від нативного крохмалю. Цей факт можна пояснити тим, що прежелатинзація є фізичною модифікацією і вона не змінює співвідношення амілози до амілопектину.

Далі було проведено визначення здатності допоміжних речовин до набухання та розчинності. Для цього були встановлені їх індекси для ПК, НК та Крохмалю 1500® при температурі 20 °C – 85 °C (рис. 3.1 та 3.2).

Ступінь набухання трьох зразків відповідала такому порядку: ПК > Starch 1500® > НК при 20 °C, 37 °C, 50 °C та 65 °C. Можливим поясненням збільшення здатності до набухання ПК, ніж НК, є те, що термічне руйнування кристалічних фаз дозволяє молекулам крохмалю поглинати більше молекул води, ніж аморфні міжкластерні ламелі. Однак за граничною температурою початку прежелатинізації, тобто після 40°C, як ПК, так і НК мали порівнянну здатність до набухання.

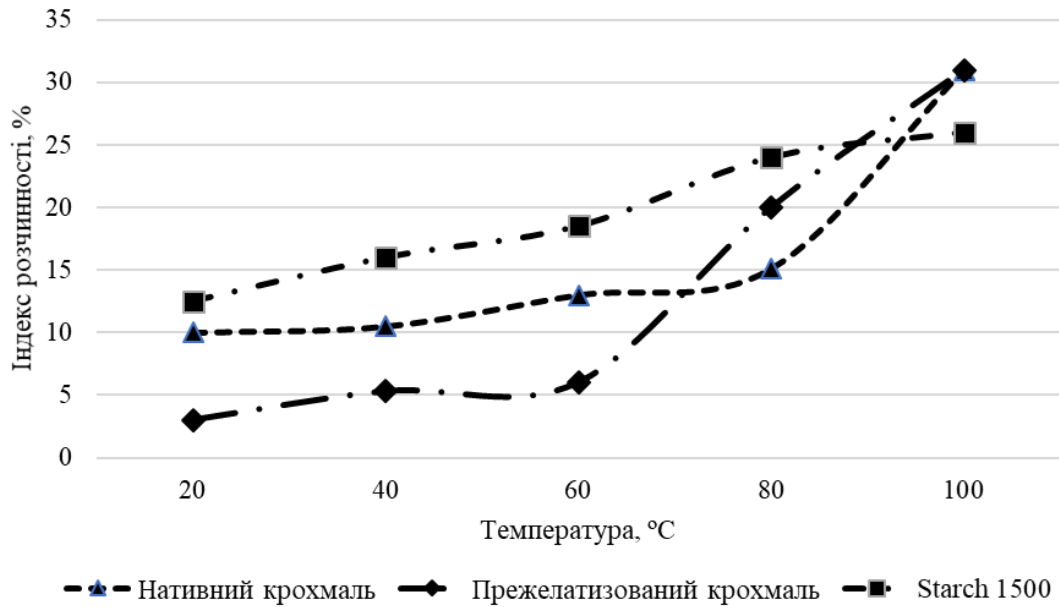


Рис. 3.1 Залежність значення індексу розчинності зразків розпушувачів від температури

Як видно з рисунку (3.1 та 3.2) попередня желатинізація також збільшила індекс розчинності крохмалю, ймовірно, через вимивання амілози.

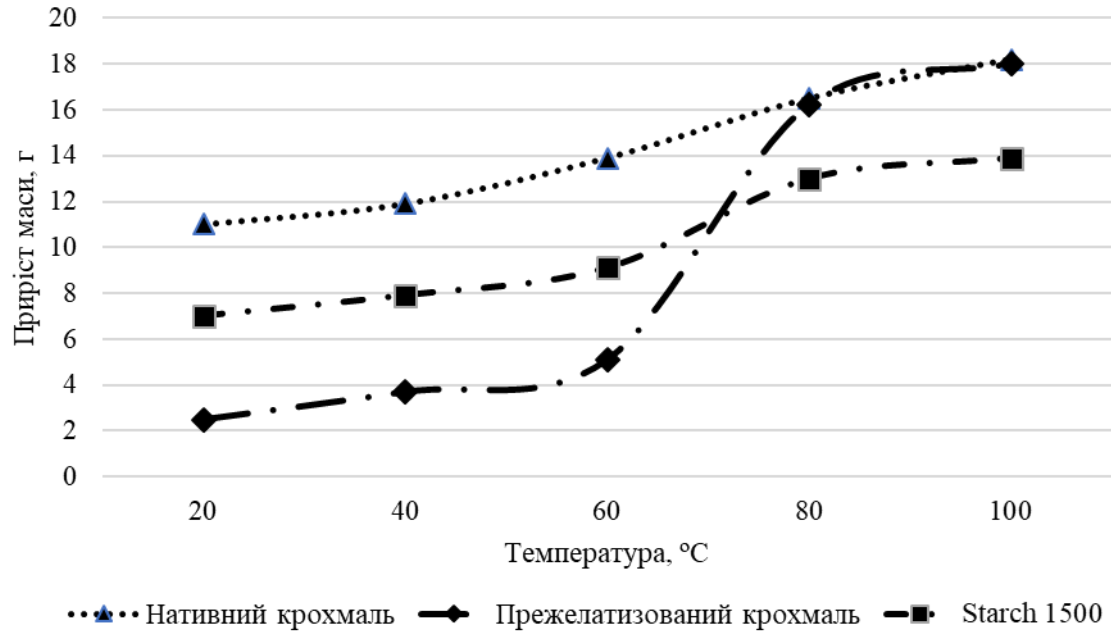


Рис. 3.2 Залежність приросту маси зразків розпушувачів від температури

При 75 °С і 85 °С НК і ПК мають порівнянну здатність до набухання та індекс розчинності. У порівнянні з цими зразками, здатність до набухання Starch 1500® була, відповідно, нижчою і вищою при і нижче 65 °С.

Морфологія частинок зразків наведена на рис. 3.3 – 3.5.

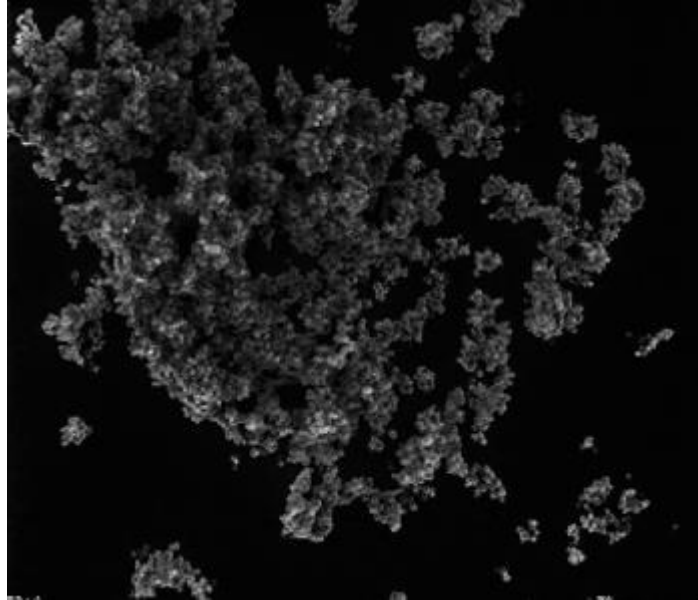


Рис. 3.3 Мікрофотографії НК, шкала 70 мкм

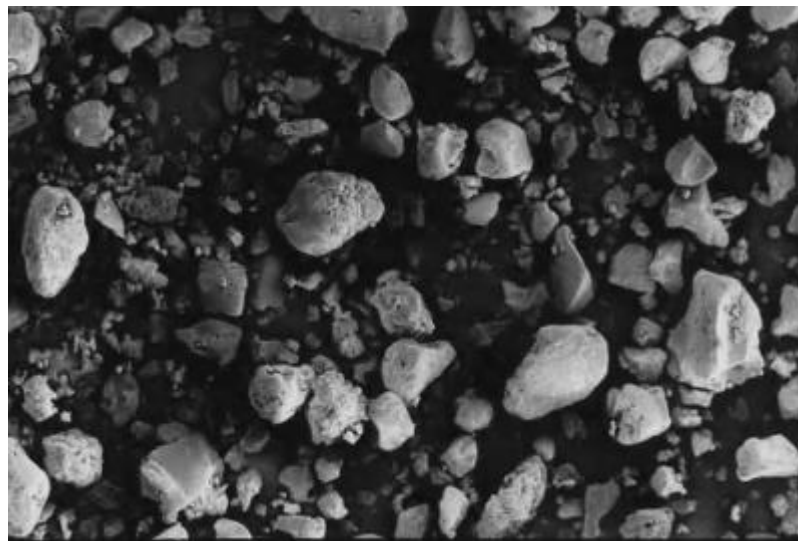


Рис. 3.4 Мікрофотографії Крохмалю 1500, шкала 70 мкм

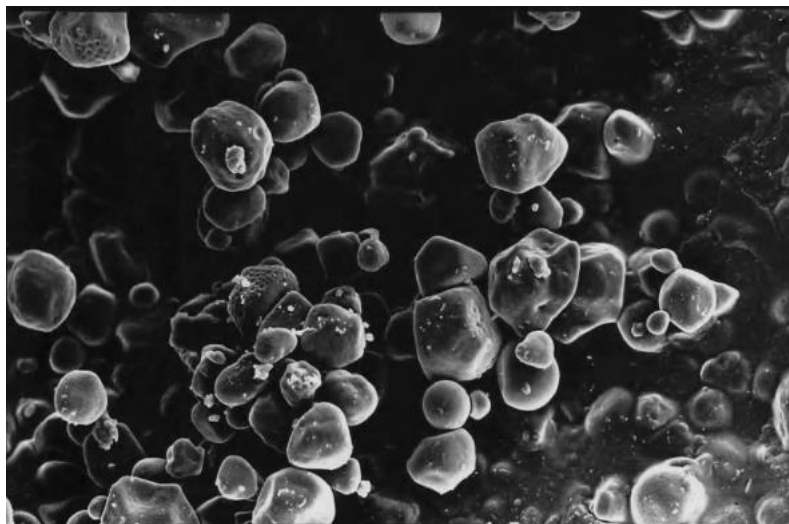


Рис. 3.5 Мікрофотографії ПК, шкала 50 мкм

Як видно з рисунків 3.3 – 3.5, прежелатинізовані частинки крохмалю мали дещо більш гладку багатокутну форму, ніж нативні гранули. Морфологічна зміна може бути через часткову попередню желатинізацію, що призвела до більш агрегованих гранул, які мають меншу фізичну цілісність порівняно звичайним крохмалем. Більш сферична форма, агрегація та втрата фізичної цілісності призводять до змін, подібних до тих, що відбуваються в рисовому крохмалі з низьким вмістом амілози, обробленому в умовах високої температури та водного середовища.

Зазвичай сухий крохмаль містить 6-16% вологи. Вміст вологи, якщо він високий, може призвести до мікробного псування продукту. Сорбція вологи зразками крохмалю також може впливати на фізико-хімічні властивості твердих лікарських форм, що містять крохмаль. Тому була визначена здатність до сорбції вологи з попереднім встановленням вологості зразків, що досліджуються. Вміст вологи НК, ПК і Starch 1500® становив $9,11 \pm 0,25\%$, $10,43 \pm 0,42\%$ і $9,49 \pm 0,39\%$ відповідно.

Профілі сорбції вологи НК, ПК і Starch 1500® визначені при наступних значеннях відносної вологості: 32,7%, 65,4%, 75,6%, 85,1% і 100% за допомогою насичених сольових розчинів гексагідрату хлориду магнію, нітриту натрію, хлориду натрію, хлористого калію та води очищеної (рис. 3.6)

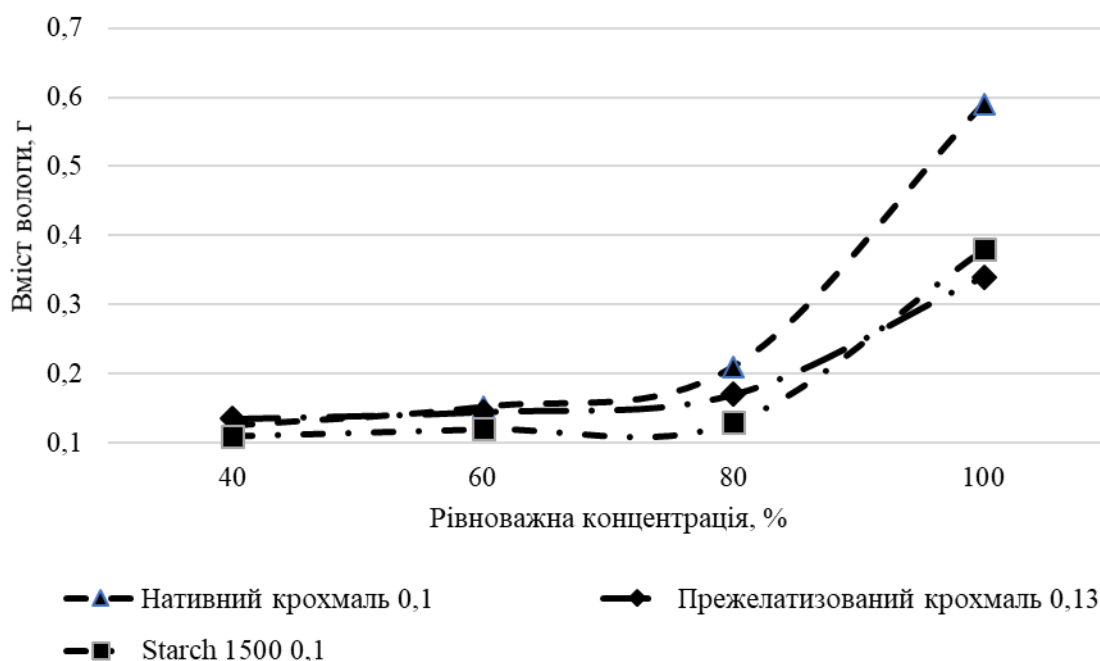


Рис. 3.6 Ізотерма сорбції води зразками крохмалю

Профіль сорбції води у зразку з прежелатизованим крохмалем був вищим, ніж відповідні значення у зразку зі Starch 1500® при значеннях відносної вологості повітря 65,4% і більше. При значеннях відносної вологості повітря 75,4% і вище сорбція води зразку з прежелатизованим крохмалем була вищою, ніж у звичайного крохмалю. Ймовірною причиною підвищеної сорбції води ПК порівняно з НК було зменшення кристалічних фаз через гідротермічний руйнування, що супроводжується прежелатинізацією.

Далі було встановлено міцність на стискання, міцність на стирання, розміри зразків отриманих таблеток з прежелатизованим крохмалем (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Властивості зразків таблеток залежно від вмісту стеарату магнію

MgS (%)	Тип крохмалю	Вага (мг)	МС (N)	СР(МПа)	КЧ	Крихкість (%)	Розпадання (хв.)
0,00	ПК	301 ± 7	136,3 ± 5,1	2,34 ± 0,07	0,00	0,22 ± 0,01	3,2 ± 0,2

MgS (%)	Тип крохмалю	Вага (мг)	МС (N)	СР(МПа)	КЧ	Крихкість (%)	Розпадання (хв.)
	Крохмаль 1500 [®]	303 ± 14	91,1 ± 4,0	1,44 ± 0,08	0,00	0,47 ± 0,01	6,2 ± 0,2
0,25	ПК	302 ± 5	92,4 ± 4,2	1,54 ± 0,08	0,34	0,39 ± 0,01	4,0 ± 0,0
	Крохмаль 1500 [®]	303 ± 7	63,0 ± 2,6	1,02 ± 0,03	0,29	0,71 ± 0,01	6,6 ± 0,2
0,50	ПК	303 ± 6	75,9 ± 5,2	1,23 ± 0,09	0,47	0,56 ± 0,01	6,2 ± 0,3
	Крохмаль 1500 [®]	303 ± 7	56,8 ± 2,6	0,90 ± 0,04	0,38	1,05 ± 0,01	8,0 ± 0,2
0,75	ПК	302 ± 5	54,8 ± 3,9	0,89 ± 0,07	0,62	1,09 ± 0,04	6,9 ± 0,3
	Крохмаль 1500 [®]	302 ± 4	55,4 ± 2,5	0,87 ± 0,04	0,40	1,20 ± 0,01	8,9 ± 0,2
1,00	ПК	302 ± 4	49,2 ± 3,7	0,80 ± 0,07	0,66	1,12 ± 0,01	7,8 ± 0,4
	Крохмаль 1500 [®]	301 ± 6	49,8 ± 2,2	0,78 ± 0,03	0,46	1,35 ± 0,01	10,0 ± 0,2

Примітка. MgS, МС, СР і КЧ означають стеарат магнію, силу розриву таблетки, міцність на розрив і коефіцієнт чутливості до ковзної речовини відповідно.

Як показано в таблиці 3.2 відхилення від середньої маси таблеток варіювало від 4 до 7, що є цілком прийнятним значенням, норма становить менше 7,5%. Обидва значення міцності на стискання та міцності на стирання у всіх зразках зменшувалися та зростали зі збільшенням концентрації ковзної речовини. Ймовірно, це пов'язано з посиленням інгібування зв'язку між

частинками. Міцність таблеток з прежелатизованим крохмалем без стеарату магнію, з 0,25% стеарату магнію та з 0,5% стеарату магнію становила $136,3 \pm 5,1$ N, $92,4 \pm 4,2$ N та $75,9 \pm 5,2$ N відповідно. Це дозволяє зробити висновок про отримання більш міцних таблеток з ПК ніж таблетки з Starch 1500[®], для яких значення міцності становило $86,1 \pm 4,0$ N, $63,0 \pm 2,6$ N і $56,8 \pm 2,6$ N відповідно. Міцність на розрив таблеток зразків таблеток показала ті самі результати. Міцність на розрив усіх таблеток зменшилась із додаванням стеарату магнію та збільшенням його концентрації. Аналіз даних літератури дозволяють припустити, що оптимальна межа міцності на розрив для таблеток коливається від 0,56 до 1,12. Міцність на розрив ПК перевищувала цю межу на рівні 0,5% концентрації стеарату магнію та нижче. Це свідчить про те, що ПК можна розглядати як зв'язувальна речовина при отриманні таблеток прямим пресуванням. У всіх випадках, як із використанням ковзної речовини, так і без неї, міцність на розрив таблеток з прежелатизованим крохмалем показала вищі значення міцності на розрив, ніж у Starch 1500[®]. Також спостерігалось збільшення коефіцієнту чутливості зі збільшенням концентрації мастила. Однак з невідомої причини коефіцієнт чутливості магнію стеарату у зразку з прежелатизованим крохмалем був вищим, ніж у зразку з Starch 1500[®]. Подібним чином, відсоток крихкості таблеток з ПК становив $0,27 \pm 0,01$ %, $0,39 \pm 0,01$ % і $0,56 \pm 0,01$ %, тоді як показники з крохмалем 1500[®] становили $0,52 \pm 0,01$ %, $0,71 \pm 0,01$ % і $1,05 \pm 0,01$ %, відповідно, що знову підтверджує, що таблетки з прежелатизованим крохмалем були більш стійкими до стирання, ніж таблетки зі Starch 1500[®], виготовлені за тих самих умов. Було показано, що збільшення концентрації стеарату магнію постійно збільшує час розпадання у всіх зразках. Це можна пояснити погіршенням змочування через утворення гідрофобної плівки навколо частинок. Всі зразки таблетки незалежно від виду крохмалю розпалися протягом прийнятного часу для таблеток не вкритих оболонкою.

Далі досліджувались умови отримання таблеток з різним типом крохмалю (табл. 3.3). Вміст анальгину коливався у межах від 20% до 50%. У

ході дослідження визначали ті ж самі показники, як і при вивченні впливу кількісного вмісту стеарату магнію. Таблетки отримували на лабораторному пресі, сила стискання становила 17 кН.

Таблиця 3.3

**Технологічні показники зразків таблеток з різним вмістом
анальгін**

АФІ (%)	Тип крохмалю	Вага (мг)	МС (N)	СР ,(МПа)	Стираність (%)	Час розпадання, (мін)
20	ПК	302 ± 3	77,4 ± 6,1	1,34 ± 0,09	0,61 ± 0,01	2,0 ± 0,1
	Крохмаль 1500 [®]	300 ± 3	64,7 ± 3,1	1,10 ± 0,07	0,79 ± 0,02	5,7 ± 0,1
30	ПК	300 ± 3	69,9 ± 4,2	1,19 ± 0,07	0,80 ± 0,02	1,0 ± 0,1
	Крохмаль 1500 [®]	302 ± 3	51,5 ± 1,8	0,87 ± 0,04	1,11 ± 0,05	4,3 ± 0,2
40	ПК	303 ± 4	56,6 ± 4,2	0,95 ± 0,07	1,60 ± 0,06	0,8 ± 0,0
	Крохмаль 1500 [®]	301 ± 5	43,4 ± 1,7	0,73 ± 0,04	3,00 ± 0,09	3,5 ± 0,1
50	ПГТБІС	301 ± 6	16,1 ± 3,2	0,26 ± 0,04	Розсипчастий	0,5 ± 0,0
	Крохмаль 1500 [®]	301 ± 6	15,1 ± 1,2	0,25 ± 0,03	Розсипчастий	3,0 ± 0,0

3.2. Визначення фармакотехнологічних показників зразків таблеток анальгіну

Міцність на розрив таблеток, виготовлених з прежелатизованим крохмалем, підтримувався в прийнятному діапазоні до 30% анальгіну, тоді як ті самі таблетки, виготовлені з Starch 1500[®], були прийнятними лише до 20% концентрації анальгіну. Міцність на розрив таблеток анальгіну, виготовлених з прежелатизованим крохмалем, за результатами досліджень, становила >1 МПа, що є ідеальним показником. Згідно даних літератури, оптимальний діапазон знаходиться в межах 0,56–1,12 МПа, і це значення досягається, коли 40% анальгіну включено до складу таблеток з прежелатизованим крохмалем. До 30% (мас./мас.) наповнення анальгіном, таблетки зберігали вимоги до якості, відчуваючи вищий потенціал, ніж у зразках з Starch 1500[®], 20% (мас./мас.). Крім цих відповідних концентрацій, погана стисливість і пружне відновлення анальгіну призводили до вищих значень крихкості. Було показано, що час розпаду таблеток анальгіну збільшується зі збільшенням концентрації АФІ у зразках як з прежелатизованим крохмалем, так і Starch 1500[®].

Показано, що міцність таблеток на розрив таблеток анальгіну обґрунтовано зростає зі збільшенням частки крохмалю. Таблетки анальгіну з прежелатизованим крохмалем та з 30 %-им вмістом анальгіну мали міцність у межах норми (1,19 МПа. Навпаки, зразок зі Starch 1500[®] був достатньо твердим і стійким до стирання лише до 20% (маса/маса) вмісту анальгіну. При всіх концентраціях анальгіну таблетки з прежелатизованим крохмалем мали вищу механічну міцність, ніж у зразках з Starch 1500[®]. Таблетки анальгіну з як прежелатизованим крохмалем, так і зі Starch 1500[®] за межами кількісного вмісту анальгіну 30% і 20% (маса/маса) мали низьку міцність на розрив, вищу крихкість (>1%) та шарування. Час розпадань таблеток анальгіну в дослідженні знижувався зі збільшенням концентрації АФІ. У всіх зразках таблеток, що містили прежелатизований крохмаль, розпадалися швидше, ніж у зразки з Starch 1500[®]. Крім того, зразки з прежелатизованим крохмалем

відповідали вимогам швидкорозчинних таблеток (<3 хвилин). У будь-якому випадку таблетки мали прийнятний час розпадання (<15 хв) для зразків з різними концентраціями АФІ для обох типів крохмалю.

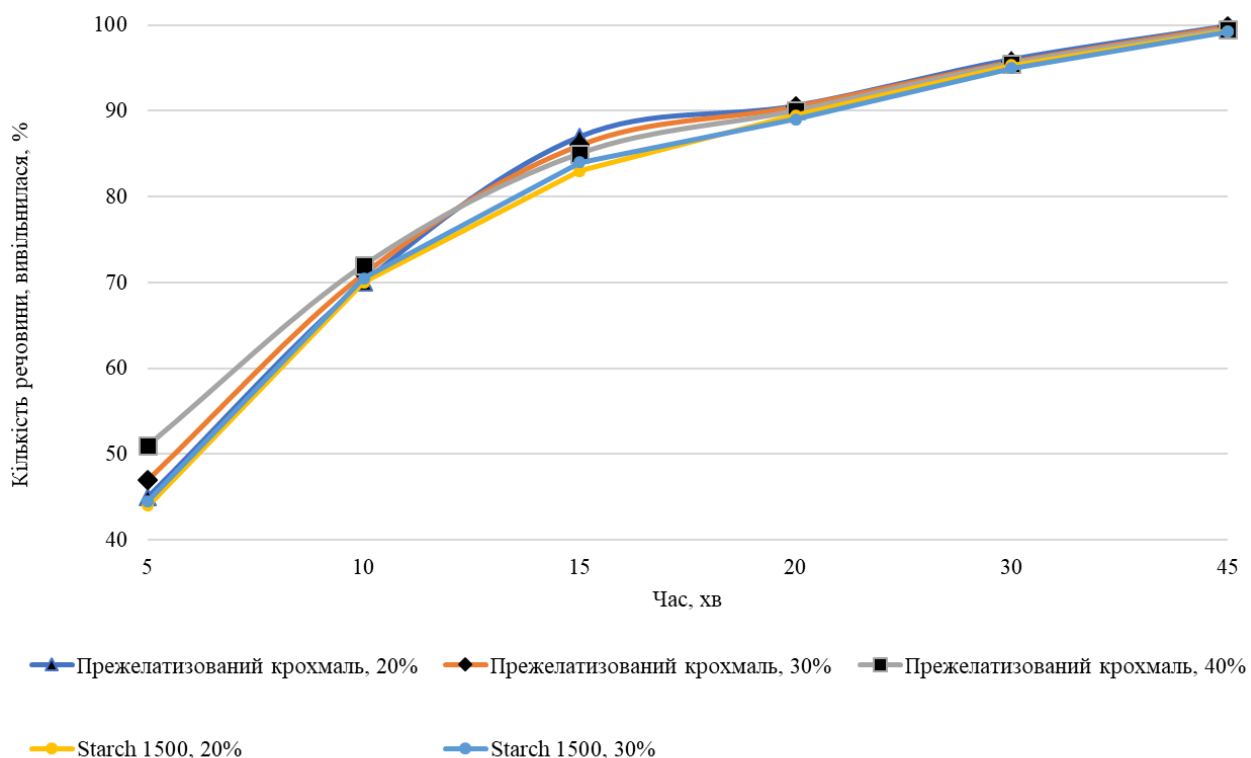


Рис. 3.7. Профілі розчинення зразків таблеток анальгін різними видами крохмалю

Як видно з даних, що наведені на рисунку 3.7, всі зразки мали більше ніж 95% вивільнення анальгін. Протягом перших 20 хвилин розчинення відбувалося швидше зі збільшенням концентрації препарату для обох видів крохмалю. Через 30 хвилин і більше швидкість розчинення була порівняно однаковою для всіх зразків таблеток обох видів крохмалю.

Отже, за результатами дослідження щодо вивчення впливу прежелатизованого крохмалю на якість таблеток анальгін, що диспергуються у ротовій порожнині можна зробити висновок, що прежелатизований крохмаль має вищі показники текучості у порівнянні зі стандартним Starch 1500®. При додаванні рівної кількості стеарату магнію та анальгін

прежелатизований крохмаль має кращі показники, ніж Starch 1500[®]. Було показано, що його додавання дозволяє підвищити вміст анальгіну до 30%, зразки зі Starch 1500[®] - 20%. З точки зору впливу вмісту стеарату магнію та концентрації АФІ зразки з прежелатизованим крохмалем мають вищі показники міцності на розрив таблетки та нижчий відсоток крихкості. Відповідно, прежелатизований крохмаль тапіоки можна розглядати як потенційну допоміжну речовину в технології прямого пресування, що вимагає подальших досліджень щодо його застосування, включаючи дослідження індексу крихкого руйнування, модуля Юнга, міцності та стабільності тощо.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Встановлено фізико-хімічні та технологічні властивості картопляного, прежелатизованого крохмалю тапіоки, Starch 1500®. Доведено, представники прежелатизованого крохмалю мають кращі показники індексів розчинення та набухання.

2. Досліджено вплив вмісту магнію стеарату на технологічні показники зразків таблеток анальгіну з різними видами крохмалю. Показано, що до складу таблеток доцільно вводити 0,5 % цієї ковзної речовини.

3. Досліджено вплив вмісту анальгіну на технологічні показники зразків таблеток. Доведено, що раціональною концентрацією анальгіну у складі таблеток є 30%.

4. За результатами дослідження щодо вивчення впливу прежелатизованого крохмалю на якість таблеток анальгіну, що диспергуються у ротовій порожнині можна зробити висновок, що прежелатизований крохмаль має вищі показники текучості у порівнянні зі стандартним Starch 1500®.

5. Відповідно, прежелатизований крохмаль тапіоки можна розглядати як потенційну допоміжну речовину в технології прямого пресування, що вимагає подальших досліджень щодо його застосування, включаючи дослідження індексу крихкого руйнування, модуля Юнга, міцності та стабільності тощо

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що модифікація крохмалю може бути досягнута за допомогою генетичних, ферментативних, фізичних або хімічних методів. У фармацевтичній промисловості використовуються ферментативні та генетичні методи модифікації крохмалю.
2. Надано аналіз літератури щодо технологічних властивостей нативного та модифікованого типів крохмалю.
3. Охарактеризовано допоміжні речовини та методи дослідження, які використовуються при розробці складу твердих лікарських засобів, а саме таблеток анальгін, що диспергуються у ротовій порожнині.
4. Показано доцільність вивчення впливу прежелатизованого крохмалю тапіоки на якість таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині.
5. Встановлено фізико-хімічні та технологічні властивості картопляного, прежелатизованого крохмалю тапіоки, Starch 1500®. Доведено, представники прежелатизованого крохмалю мають кращі показники індексів розчинення та набухання.
6. Досліджено вплив вмісту магнію стеарату на технологічні показники зразків таблеток анальгін з різними видами крохмалю. Показано, що до складу таблеток доцільно вводити 0,5 % цієї ковзної речовини.
7. Досліджено вплив вмісту анальгін на технологічні показники зразків таблеток. Доведено, що раціональною концентрацією анальгін у складі таблеток є 30%.
8. За результатами дослідження щодо вивчення впливу прежелатизованого крохмалю на якість таблеток анальгін, що диспергуються у ротовій порожнині можна зробити висновок, що прежелатизований крохмаль має вищі показники текучості у порівнянні зі стандартним Starch 1500®.
9. Відповідно, прежелатизований крохмаль тапіоки можна розглядати як потенційну допоміжну речовину в технології прямого

пресування, що вимагає подальших досліджень щодо його застосування, включаючи дослідження індексу крихкого руйнування, модуля Юнга, міцності та стабільності тощо

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zhou Q. T., Li T. Formulation and manufacturing of solid dosage forms. *Pharmaceutical Research*. 2019. Vol. 36. P.16–23.
2. Spray drying for direct compression of pharmaceuticals / N. Al-Zoubi et al. *Processes*. 2021. Vol. 9(2). P. 267-275.
3. Polymorphic transformation of indomethacin during hot melt extrusion granulation: process and dissolution control / T. Xu et al. *Pharm Res*. 2018. Vol. 35(7). P. 140-151.
4. Koranne S., Thakral S., Suryanarayanan R. Effect of formulation and process parameters on the disproportionation of indomethacin sodium in buffered lyophilized formulations. *Pharm Res*. 2018. Vol. 35(1). P. 21-35.
5. Polymorphic and covalent transformations of gabapentin in binary excipient mixtures after milling-induced stress / R. Tinmanee et al. *Pharm Res*. 2018. Vol. 35(2). P. 39-53.
6. Influences of crystal anisotropy in pharmaceutical process development / E. Hadjittofis et al. *Pharm Res*. 2018. Vol. 35(5). P. 100-115.
7. Performance evaluation of a novel biosourced co-processed excipient in direct compression and drug release / R. Benabbas et al. *Polymers*. 2021. Vol. 13(6). P. 8502–8512.
8. Builders P. F., Arhewoh M. I. Pharmaceutical applications of native starch in conventional drug delivery. *Starch– Stärke*. 2016. Vol. 68(9-10). P. 864–873.
9. Balla T. B., MaryJoseph N., Shibeshi A. B. In vitro evaluation of native taro Boloso-I starch as a disintegrant in tablet formulations. *Advances in Materials Science and Engineering*. 2021. Vol. 2021(10). P. 541–554.
10. Balcha T., Joseph N. M., Belete A. Isolation and physicochemical characterization of starch from taro Boloso-I tubers. *Indian Drugs*. 2018. Vol. 55(7). P. 20–27.

11. Balla T. B., Joseph N. M., Belete A. Optimization of pregelatinized taro Boloso-I starch as a direct compression tablet excipient. *BioMed Research International*. 2023. Vol. 1. P. 13-21.
12. Svačinová P., Mužíková J., Ondřejček P. Comparison of compressibility, compactability, and lubricant sensitivity of two partially pregelatinized starches. *Starch – Stärke*. 2021. Vol. 73(3-4) DOI: 10.1002/star.202000166
13. Mužíková J., Kubíčková A. A study of compressibility and compactibility of directly compressible tableting materials containing tramadol hydrochloride. *Acta Pharmaceutica*. 2016. Vol. 66(3). P. 433–441.
14. The United States Pharmacopeia and National Formulary. The United States Pharmacopeial Convention Inc . Rockville, MD, USA: The United States Pharmacopeia and National Formulary. 2020. URL: https://www.usp.org/?gad_source=1&gclid=CjwKCAiAjeW6BhBAEiwAdKltMseQyIKOzwoRW43Kn35L9gkLTetQVacQlhxTrp8JrAUr32Qp7lgopBoCXO8QAvD_BwE (Date of access: 02.09.2024).
15. Effect of single and dual heat–moisture treatments on properties of rice, cassava, and pinhao starches / B. Klein et al. *Carbohydrate Polymers*. 2014. Vol. 98(2). P. 1578–1584.
16. Chadha R., Bhandari S. Drug-Excipient compatibility screening-Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014. Vol. 87. P. 82–97.
17. The European Directorate for Quality of Medicines & Health-Care. *European Pharmacopoeia* . Strasbourg Cedex, France: The European Directorate for Quality of Medicines and Health-Care. 2014. URL: <https://www.edqm.eu/en/> (Date of access: 02.09.2024).
18. Evaluation and comparison of three types of spray dried coprocessed excipient avicel D for direct compression / P. Vodáčková et al. *BioMed Research International*. 2018. Vol. 15. DOI: 10.1155/2018/2739428.2739428

19. Compressibility of tableting materials and properties of tablets with glyceryl behenate / Mužíková J. et al. *Acta Pharmaceutica*. 2015. Vol. 65(1). P. 91–98.
20. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia. London : British Pharmacopoeia Commission. 2020. URL: <https://www.pharmacopoeia.com/> (Date of access: 10.09.2024).
21. Abedi E., Savadkoobi S., Banasaz S. The effect of thiolation process with l-cysteine on amylolysis efficiency of starch-cysteine conjugate by α -amylase. *Food Chem*. 2023. Vol. 410. P. 135-141.
22. Abedi E., Pourmohammadi K. Aggregation behaviors of sonicated tapioca starch with various strengths of Hofmeister salts under pre- and post-ultrasonic treatment. *Food Hydrocoll*. 2020. Vol. 5. P. 105-116.
23. Physicochemical properties of resistant starch type III from sago starch at different palm stages / R. S. A. Rashid et al. *Today Proc*. 2020. Vol. 31. P. 150–154.
24. Physicochemical and structural properties of sago starch / C. Du et al. *Biol. Macromol*. 2020. Vol. 164. P. 1785–1793.
25. Jakubowska E., Ciepluch N. Blend Segregation in Tablets Manufacturing and Its Effect on Drug Content Uniformity—A Review. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. P. 19-29.
26. Markl D., Zeitler J. A. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. *Pharm. Res*. 2017. Vol. 34. P. 890–917.
27. Fast Dissolving Tablets: A novel approach in the Delivery System / N. Srivastava et al. *Asian J. Pharm. Technol*. 2016. Vol. 6. P.148–154.
28. A Review on Superdisintegrants / K. Shobana et al. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*. 2020. Vol. 65. P. 149–154.
29. Sharma D. Natural & Synthetic Superdisintegrants in FDT: A Review. *Int. J. Adv. Res*. 2021. Vol. 1. P. 576–583.

30. Physicochemical studies of taro starch chemically modified by acetylation, phosphorylation, and succinylation / A. Rincon-Aguirre et al. *Journal Article*. 2018. Vol. 70. P. 1–9.

31. Banjaw D. T. Review of taro (*Colocasia esculenta*) genetics and breeding. *Journal of Horticulture*. 2017. Vol. 4(1). P. 1–4.

ДОДАТКИ