

*Z.N.Polova*

## Topical issues of safety assessment in development of nanoparticles-containing anti-anaemic drug

Bohomolets National Medical University

**Introduction.** Anemic conditions are of professionals' increasing concern, which is due to the constant increase in the number of cases of these diseases in Ukraine. The Ukrainian market of anti-anaemic medicines is represented by 71% of foreign drugs, therefore creation of safe innovative medicines for the treatment of iron deficiency anemia on the basis of the original pharmaceutical substances produced domestically is relevant.

**Purpose.** Analysis of the domestic market of anti-anemic medicines and existing regulatory framework regarding safety of medicinal nanoproducts at the stage of their creation.

**Materials and methods.** Iron nanoparticles developed by research institutions in Ukraine were used as objects of the study.

**Results.** Use of nanotechnology in development of pharmaceuticals is not only a tool to resolve the urgent needs of humanity, but also a challenge which can cause new threats and risks to human health. However, high rates of spreading nanomaterials, especially nanoparticles of metals, do not correspond with the methodological level of potential risks assessment. Some activity to develop a standardized system for determining safety of medicinal nanoproducts, establish unified criteria for their safety and biocompatibility, develop methods for detection, identification and quantification of nanomaterials in the body is done in Ukraine

**Conclusions.** Pharmaceutical development of safe antianemic drug containing metal nanoparticles can only be based on an integrated approach to technology as well as on findings of biopharmaceutical, preclinical and toxicological studies.

**Key words:** anti-anemic drug, nanoparticle, safety assessment.

### *Відомості про автора:*

*Полова Жанна Миколаївна* - к.фарм.н., доцент, в. о. зав. кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Адреса: Київ, вул. Пушкінська 22, тел.: (044) 235-90-66.

УДК 615.03;615.1/.3

© В.Д. РИБАЧУК, 2014

*В.Д. Рибачук*

## ВИВЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ЗМІШУВАННЯ ПРИ ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК ЦЕОЛІТУ ПРИРОДНОГО

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Вступ.** Серед основних операцій технологічного процесу отримання таблеток на особливу увагу заслуговує змішування, від якого залежить однорідність дозування та якість готового фармацевтичного препарату.

**Мета.** Дослідити технологічні параметри змішування цеоліту природного з допоміжними речовинами при виробництві твердих лікарських форм на його основі.

**Матеріали та методи.** Порошок цеоліту природного фракцій 0,25-0,5 та 0,5-1,0 мм, його суміші з 15% МКЦ, таблетоза-80, манітолу та сорбітолу. Критерієм якості змішування слугували значення стандартного відхилення результатів фракційного

аналізу та механічна міцність таблеток отриманих після перемішування впродовж різних проміжків часу в змішувачах типу «Турбула», V-подібному, кубічному, планетарному та типу «П'яна бочка».

**Результати.** В змішувачах планетарному та типу «Турбула» досягнення однорідності суміші відбувається впродовж 10 та 15 хв. відповідно, а у всіх інших через 15-20 хвилин після початку експерименту. При змішуванні за допомогою кубічного змішувача отримання однорідної суміші відбувалось через 25 хвилин після початку експерименту. Причому на даний процес суттєвий вплив чинить співвідношення компонентів суміші.

**Висновки.** Вивчено параметри змішування цеоліту природного з допоміжними речовинами в змішувачах різного типу. Встановлено, що найбільш ефективним є проведення змішування в змішувачах планетарному та типу «Турбула», також встановлено, що вплив на процес змішування чинять тривалість процесу, співвідношення компонентів та тип змішувача.

**Ключові слова:** цеоліт природний, таблетки, зв'язуючі речовини, змішування, змішувач.

### **ВСТУП**

Таблетки є і залишаються однією з найбільш розповсюджених лікарських форм. Це насамперед обумовлено зручністю їх транспортування, зберігання, дозування та використання [1].

Високі стандарти якості фармацевтичних препаратів вимагають не тільки вибору оптимального якісного складу препаратів, а також ретельного вивчення усіх складових технологічного процесу отримання лікарської форми [2,3].

Нині найбільш поширеними є три технологічні схеми одержання таблеток: із застосуванням вологого або сухого гранулювання та шляхом прямого пресування [1]. Проте на нашу думку особливої уваги заслуговує метод прямого пресування, оскільки він дозволяє виключити 3 - 4 технологічні операції та скоротити час виробничого циклу, використовувати меншу кількість обладнання, зменшити загальну площу виробничих приміщень, знизити енерго- та трудовитрати.

Серед основних операцій технологічного процесу отримання таблеток важливою операцією є змішування [7]. Складові таблеткової суміші діючої та допоміжної речовини необхідно ретельно змішувати для рівномірного розподілу їх у загальній масі, однак отримання однорідної за складом таблеткової суміші є дуже складною технологічною операцією. Від правильного вибору способу змішування та необхідного обладнання залежить міцність таблеток. Особливого значення набуває тривалість проведення даної механічної операції у випадку отримання таблеток прямим пресуванням.

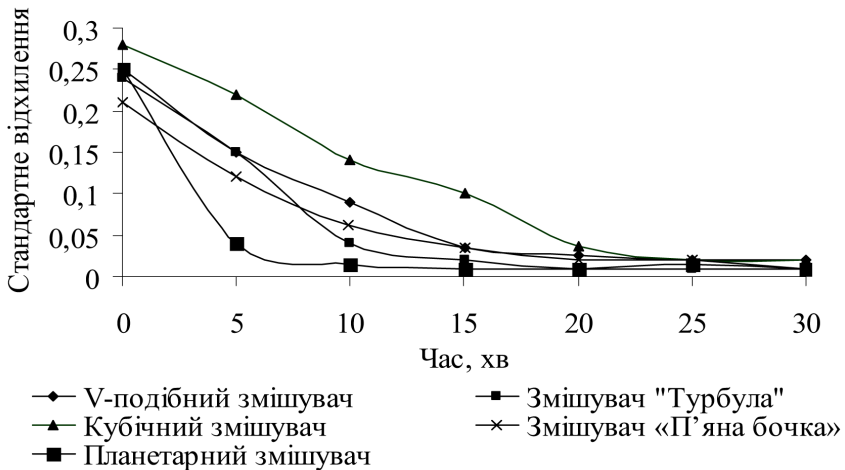
### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

В якості об'єкта дослідження використовували порошок цеоліту природного фракцій з розміром часток 0,25-0,5 та 0,5-1,0 мм, а також суміші цеоліту природного з допоміжними речовинами, що покращують пресуємість (мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), таблетоза-80, манітол, сорбітол).

Для визначення часу та якості змішування, нами проводилась оцінка однорідності суміші, що складалась з часток різного діаметру, з застосуванням фракційного аналізу після змішування впродовж 5, 10, 15, 20, 25 та 30 хв., та вивчення впливу тривалості змішування на механічну міцність таблеток [2], отриманих зі зразків суміші взятих з інтервалом в 3 хвилини при перемішування протягом 30 хвилин. Для проведення досліджень використовували типи лабораторних змішувачів [3-6]: «Турбула», V-подібний, кубічний, планетарний та «П'яна бочка».

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Першим етапом наших досліджень було вивчення впливу типу змішувача на тривалість досягнення однорідності змішування, за критерій якого було взято стандартне відхилення. Отримані експериментальні дані наведені на рис.1.



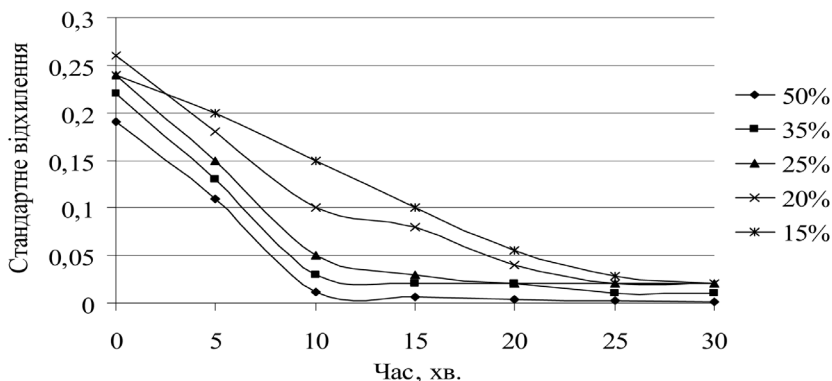
**Рис. 1. Значення стандартного відхилення для різних типів змішувачів**

Як свідчать експериментальні дані стандартне відхилення на початок експерименту знаходилось для різних зразків в межах 0,21-0,26. Після проведення змішування протягом 5 хвилин зміна значень стандартного відхилення носить різний характер. Найбільші зміни (80%) від початкових значень відмічено при застосуванні планетарного змішувача, найменші (20%) – кубічного. Для інших змішувачів зменшення стандартного відхилення в перші 5 хвилин відбулось в межах 40%. При подальшому змішуванні найкращі результати досягнуто при застосуванні планетарного змішувача, в якому вже на 10 хвилину експерименту зафіксовано мінімальні значення стандартного відхилення, що свідчить про досягнення однорідності суміші. Аналогічні значення стандартного відхилення з застосуванням змішувача типу «Турбула» відмічаються через 15 хвилин, а для всіх інших через 15-20 хвилин після початку експерименту. Найповільнішим виявилось змішування за допомогою кубічного змішувача, в якому отримання однорідної суміші відбулось через 25 хвилин після початку експерименту. Таким чином найбільш ефективними виявились планетарний змішувач та змішувач типу «Турбула».

Наступним етапом досліджень було дослідження впливу співвідношення компонентів на швидкість досягнення однорідності. Для цього до дрібної фракції (0,25-0,5 мм) додавали порошок з більшим розміром часток (0,5-1,0 мм) у концентрації 15%, 20%, 25%, 35% та 50%. Змішування проводили з застосуванням змішувача типу «Турбула». Отримані експериментальні дані наведені на рис. 2.

Як свідчать отримані дані (рис. 2), при зміні співвідношення компонентів спостерігається зміна швидкості досягнення однорідності суміші. При

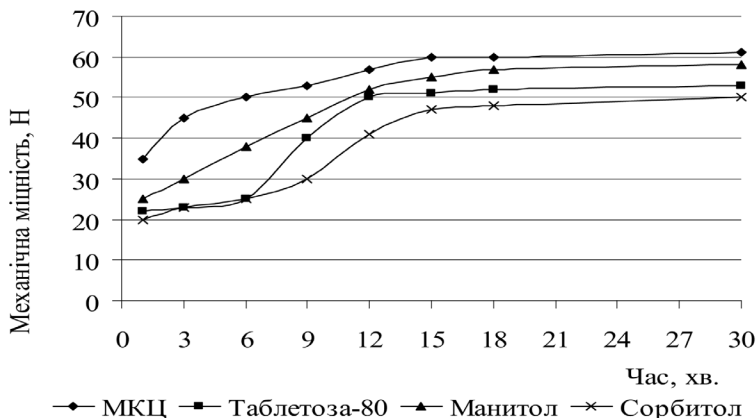
збільшенні вмісту концентрації часток розміру 0,5-1,0 мм спостерігається більш швидке перемішування, про що свідчить відмінність значень стандартного відхилення у рівні проміжки часу для різних зразків.



**Рис. 2. Значення стандартного відхилення при змішуванні сумішей з різним співвідношенням компонентів з використанням лабораторного змішувача типу «Турбула»**

Так після перемішування протягом 10 хвилин значення стандартного відхилення для суміші 15% концентрації становить 0,15, а для суміші з рівним співвідношенням компонентів 0,035. Дане прискорення пояснюється особливістю «упаковки» часток в суміші, тобто дрібні частки володіють кращою плинністю та більш швидше заповнюють простір між частками більшого розміру забезпечуючи при цьому швидке змішування.

Завершальним етапом наших досліджень було вивчення впливу тривалості змішування на механічну міцність таблеток цеоліту. Змішування проводили в лабораторному змішувачі типу «Турбула». Одержані дані наведені на рис. 3.



**Рис. 3. Механічна міцність таблеток після змішування в лабораторному змішувачі типу «Турбула».**

Як свідчать отримані дані тривалість змішування суттєво впливає на стійкість таблеток. На першу хвилину експерименту таблетки характеризувались низькою міцністю (20-35 Н), а при подальшому змішуванні міцність продовжувала збільшуватись досягаючи максимуму (47-60 Н) після 15 хвилин експерименту. Подальше змішування не призвело до суттєвого підвищення механічної міцності таблеток, тому є недоцільним. Отримані дані цілком корегуються з даними наведеними на рис. 1.

### ВИСНОВКИ

1. Вивчено параметри змішування цеоліту природного з допоміжними речовинами в змішувачах різного типу. Встановлено, що найбільш ефективним є проведення змішування в змішувачах планетарному та типу «Турбула».

2. Доведено вплив на процес змішування сумішей цеоліту природного таких параметрів як тривалість процесу змішування, співвідношення компонентів та типу змішувача.

3. Отримані дані мають теоретичне та практичне значення при створенні твердих лікарських форм на основі цеоліту природного.

### Література

1. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

2. Державна Фармакопея України / ДП «Науков-експертний фармакопейний центр». – 1–е вид., допов. 3. – Х.: PIPEГ, 2009. – 280 с.

3. Bauman I. Mixing of solids in different mixing devices / I. Bauma, D. Curic // *Sadhana*. – 2008. – Vol 33, №6. – P. 721-731.

4. Gilbertson I. The influence of particle size on the flow of fluidized powders / I. Gilbertson // *Powder Technology*. – 2006. – №166. – P. 167-174.

5. Jadhav P.S. A study on mixing of composite solids in the three dimensional turbula mixer / P.S. Jadhav, B.R. Jadhav // *International Journal of Advanced Engineering Chieh Kung Research*. – 2013. – Vol. II, Issue III. – P. 138-141.

6. Kung C. The influences of powder mixing process on the quality of W-Cu composites / C. Kung // *Transactions of the Canadian Society for Mechanical Engineering*. – 2009. – Vol. 33, №3. – P. 361-374.

7. Lakshman P., Cooney C. A review on the continuous blending of powders. / *Chem. Eng. Sci.* – 2006. – №61. – P. 720–742.

**В.Д. Рыбачук**

## Изучение параметров смешивания при производстве таблеток цеолита природного

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

**Введение.** Среди основных операций технологического процесса получения таблеток особого внимания заслуживает смешивание, от которого зависит однородность дозирования и качество готового фармацевтического препарата.

**Цель.** Исследовать технологические параметры смешивания цеолита природного со вспомогательными веществами при производстве твердых лекарственных форм на его основе.

**Материалы и методы.** Порошок цеолита природного фракций 0,25-0,5 и 0,5-1,0 мм, его смеси с 15% МКЦ, таблетоза -80, маннитола и сорбитола. Критерием

качества смешивания служили значение стандартного отклонения результатов фракционного анализа и механическая прочность таблеток полученных после перемешивания в течение различных промежутков времени в смесителях типа «Турбула», V-образном, кубическом, планетарном и типа «Пьяная бочка».

**Результаты.** В смесителях планетарном и типа «Турбула», достижение однородности смеси происходит в течение 10 и 15 мин. соответственно, а во всех остальных через 15-20 минут после начала эксперимента. При перемешивании с помощью кубического смесителя получение однородной смеси достигнуто через 25 минут после начала эксперимента. Причем на данный процесс существенное влияние оказывает соотношение компонентов смеси.

**Выводы.** Изучены параметры смешивания цеолита природного со вспомогательными веществами в смесителях различного типа. Установлено, что наиболее эффективным оказалось проведение смешивания в смесителях планетарном и типа «Турбула», также доказано, что на процесс смешивания оказывают влияние длительность процесса, соотношение компонентов, размер частиц и тип смесителя.

**Ключевые слова:** цеолит природный, таблетки, связывающие вещества, смешивание, смеситель.

**V.D. Rybachuk**

## **study of mixing parameters in manufacturing of the natural zeolite tablets**

**The National University of Pharmacy, Kharkiv**

**Introduction.** Mixing deserves special attention among the main operations of technological process of tablets manufacturing as it influences the dosage uniformity and quality of the finished pharmaceutical product.

**Aim.** To investigate the technological parameters of mixing natural zeolite with the excipients in the production of solid dosage forms based on it.

**Materials and methods.** Natural zeolite powder fractions of 0.5-1.0 and 0.25-0.5 mm, its mixture with 15% MCC, Tabletoza -80, Mannitol and Sorbitol. Standard deviation results of fractional analysis and mechanical strength of the tablets obtained after stirring for various periods of time in such mixers as "Turbula", V-shaped, Cubic, Planetary and «Drunk barrel» served as mixing quality criterion.

**Results.** Using planetary, "Turbula" and cubic mixers, homogeneity of the mixture is achieved within 10, 15 and 25 minutes, respectively, while it takes other mixers 15-20 minutes to complete mixing. The process is significantly affected by the mixing ratio.

**Conclusions.** Planetary and "Turbula" mixers are found to be the most effective devices for mixing which is influenced by the duration of the process, the component ratio, particle size and type of mixer.

**Key words:** natural zeolite, tablets, binders, mixing, mixer.

**Відомості про автора:**

**Рибачук Василь Дмитрович** – к.фарм.н., асистент кафедри заводської технології ліків НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-88-52.