

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**© **О. В. Тригубчак, Ю. А. Равлів, Т. А. Грошовий***Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського***Резюме:** у статті представлено літературний огляд з питань прямого пресування таблетованих лікарських препаратів, вплив величини питомого тиску на якість створених таблеток.**Ключові слова:** таблетування, режим пресування, тиск, деформація, порошок, таблетки.**Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів**

Вступ. Створення таблеток є складним технологічним процесом. Одним із визначальних етапів виробництва таблеток є процес пресування, від якого залежить якість отриманих таблеток [10]. Раніше було вивчено такі етапи: характеристику процесів подрібнення, процес і методи грануляції у виробництві таблеток, процес сушіння гранул, вологу грануляцію, вплив технологічних операцій на зміни фізико-технологічних властивостей маси для таблетування [6]. Метою даного повідомлення є аналіз літератури щодо впливів режимів пресування на якість таблетованих лікарських засобів.

Процес формування таблетки можна розглядати як послідовне перетворення порошку (твердої фази) в компакту форму під дією механічної сили. Тому таблетки можна розглядати як двофазну систему, що складається з твердої (стислий порошок) і газоподібної фази (повітря). Повітря може бути як між частинками, так і всередині них [19].

Фаза твердого тіла виступає зв'язувальною частиною і характеризується різними розмірами і формами. Речовини з малим розміром частинок мають більшу питому поверхню, об'ємну масу, площу поверхні та сприяють кращому виштовхуванню таблеток з матриці. Згідно з британським Стандартом максимальний розмір дискретних частинок порошку становить менше 1000 Dm [19]. Сферичні агломеровані кристали піддаються пластичній деформації, що забезпечує краще пресування, ніж кристали кислоти аскорбінової [13]. Трирозмірні гексагональні кристали або частинки малого розміру при дії тиску 300–450 МПа краще пресуються порівняно з кубічними кристалами і частинками великого розміру.

На основі дослідження здатність до пресування ефірів целюлози при відносній вологості 38,

57 і 75 % встановлено, що ступінь полімерізації проявляє негативний вплив на абсолютний вміст води, ізотерми сорбції і здатність до пружно-пластичної деформації. Збільшення вологості мас для таблетування зменшує міцність таблеток. Крім цього, залишкова волога утруднює витіснення повітря з таблеток, що, в свою чергу, призводить до крихкості таблеток [1].

На основі результатів реологічного дослідження для кожного виду лікарського порошкового матеріалу повинні бути підібрані відповідні параметри (вологість, розмір гранул і фракцій, вид допоміжних речовин) [16, 22].

Борзуновим Є. Є. [2] на основі застосування основних положень фізико-хімічної механіки деформаційної поведінки мас, що таблетуються, обґрунтував проблеми механізму структуроутворення і регулювання технології таблеток із заданими властивостями та запропоновано умовну класифікацію матеріалів, що таблетуються, на три групи за ознаками пластичності: високопластичні малопружні, середньопластичні пружні та малопластичні високопружні.

Під час пресування маса для таблетування ущільнюється, що приводить до зменшення об'єму газоподібної фази [10]. Подальше збільшення сили приводить до перестановки і деформації частинок. Виділяють три основні способи деформації:

1. Пружна деформація: процес зміни форми частинок, при якому порошкова маса ще може повернутися до оригінальної форми. Більшість матеріалів при незначному тиску піддаються пружній деформації, прикладом може бути каучук.

2. Пластична деформація: при перевищенні тиску пресування пружна межа деформації матеріалу може перетворитись на пластичну, що супроводжується незворотними змінами форми поверхні частинок. Основним механізмом деформації при пресуванні досліджуваної рецептури є пластична деформація, описана рівнянням Хекеля. Вважають, що целюлоза мікрокри-

сталічна, крохмаль, натрію хлорид, кислота стеаринова є прикладами речовин, які в основному піддаються пластичній деформації.

3. Крихкий злам: після перевищення межі деформації матеріалу частинки піддаються крихкому зламу і супроводжуються їх подрібненням. Більшість препаратів і деякі допоміжні речовини мають тенденцію до руйнування під тиском. Приклад – парацетамол, сахароза, і кальцію фосфату дигідрат двоосновний (Emcompress®).

Розроблено новий метод оцінки ущільнення різних фармацевтичних матеріалів, що дозволяє оцінити пружну деформацію різних частин таблетної машини. Запропонований метод засновано на застосуванні функції Фрезера–Сузуки, модифікованої для врахування співвідношення зусилля-час. Функція має три параметри, що описують ущільнення фармацевтичних матеріалів: два параметри, що дають кількісну оцінку необоротної деформації в процесі пресування, і параметр, що надає інформацію про еластичність матеріалу, який пресується [15].

R. Hiittenranch, аналізуючи процеси утворення таблеток на молекулярному рівні, висунув концепцію, яка розглядає проблеми молекулярного зв'язування твердих речовин, ступінь молекулярного упорядкування для фармацевтичних процесів.

Для пояснення процесу зв'язування таблеток при пресуванні запропоновано також теорію активації, положення якої зв'язують пластичну деформацію при таблетуванні з кількістю і розміщенням дефектів кристалічної решітки. Процес утворення таблеток включає два етапи: перший – руйнування кристалічної структури, перетворення її в аморфну і активація частинок; другий – реакції, подібні до злипання між активними частинками.

Пресування відбувається у три стадії. На першій стадії таблетування під впливом зовнішньої сили проходить ущільнення матеріалу за рахунок зміцнення частинок відносно одна одної і заповнення пустот. Спочатку дрібні частинки рухатися в порожнинах між більшими. Частинки, які мають правильну форму, легше пресуються порівняно з частками неправильної форми. Неізометричні частинки мають високу тенденцію до утворення порожнин всередині шару порошку порівняно з частинками правильної форми. Це сприяє утворенню повітряних порожнин між частинками порошку.

При подальшому ущільненні на другій стадії пресування відбувається пружно-пластична деформація частинок за рахунок відсутності вільного простору для додаткового відносного руху частинок. В процесі пресування сила приложеного тиску переважає над силами зчеплення між

частинками, які, пристосовуючись, змінюють своє положення відносно один одного і деформуються. У цей момент у точках контакту частинок матеріал пружно деформується. В подальшому матеріал починає деформуватися необоротно. Залежно від матеріалу, частинки можуть почати розпадатися на дрібніші одиниці або піддаватися пластичній деформації.

Третя стадія процесу пресування характеризується стисненням тіла, що утворилося. Подальше збільшення сили стиснення подрібнює частинки або сприяє їх деформації. При безпосередній близькості частинок один від одного утворюються постійні зв'язки, що теоретично може привести до утворення суцільного матеріалу [8].

Порогом процесу є найбільше ущільнення частинок і найбільш рівномірна міцність матеріалу. При дослідженні вплив тиску (0–300 МПа) і швидкості пресування (8 або 40 циклів/хв) на фізичні властивості 4-х сортів мальтодекстрину, встановлено, що при тиску рівному 90 МПа, існує межа пластичної деформації [19].

Таблетуванню лікарських речовин характерні лише перша і друга стадії пресування, оскільки утворення таблеток відбувається при тиску 25–250 МПа. Характер зчеплення частинок при таблетуванні залежить від природи і структури матеріалу, що таблетується. Встановлення взаємозв'язку між властивостями матеріалу, який таблетується, допоміжними речовинами, режимами подрібнення із структурно-механічними характеристиками мас, що таблетуються, присвячені дослідження С. М. Махимова [3]. В кожному конкретному випадку можуть діяти певні зв'язки (механічний, сплавлення або спікання, адсорбційні сили та ін.).

Виділяють п'ять домінуючих механізмів утримування частинок разом:

1. Відстань залучення сил (ван-дер-ваальсівські сили, еластичні сили, водневі зв'язки).
2. Міцні зв'язки (пропонується в формі плавлення, дифузії атомів між поверхнями або перекристалізацією розчинних матеріалів).
3. Не вільно-рухливі сполучні зв'язки (можливі, якщо частинки знаходяться у безпосередній близькості та сорбують залишкову вологу).
4. Склеювання через наявність рухомих рідин при розчиненні (капілярні і поверхневі сили натягу).
5. Механічне блокування. Великокристалічні частинки неправильної форми можуть утворювати зчеплюватися і скручуватися. Довгі голки утворюють волокна і частки неправильної форми. Прикладом є мікрокристалічна целюлоза [8].

Для визначення механізмів ущільнення порошку залежно від тиску пресування запропо-

новано найпоширеніші математичні моделі Купера та Ітона у 1962 році, Хекеля у 1961 році [11, 12], а також Кавакіта в 1956 році [14]. За допомогою рівнянь Купера та Ітона можна оцінити заповнення пустот і перегрупування частинок залежно від їх розміру і ступеня агломерації, а також за рахунок пластичної деформації або фрагментації частинок. Взаємозв'язок між силою тиску пресування і густиною маси для таблетування описується рівнянням Хекеля [1, 4, 18, 19].

Кавакіта запропонував емпіричне рівняння, що описує зміну ступеня ущільнення порошків залежності від прикладеного тиску [9,17].

На прикладі теофіліну за допомогою рівнянь Хекеля, Купера та Ітона встановлено, що маса для таблетування з великим об'ємом пор забезпечує більш міцні таблетки, які характеризуються великими значеннями співвідношень втрати енергії пресування до загальної енергії пресування.

При таблетуванні матеріалу витрачається певна кількість енергії, яку можна розрахувати за діаграмою "Сила стиснення – шлях верхнього пуансона". Близько 90 % механічної енергії пресування перетворюється в теплову, а близько 10 % акумулюється таблеткою у вигляді енергії напруги [1].

Один з відповідальних моментів в регулюванні якості таблеток є вибір оптимального тиску пресування. Процес пресування таблеток визначається вільним тиском на пуансонах, боквим тиском на стінки матриці, коефіцієнтом зовнішнього тертя пресованої таблетки до стінки матриці, температурою пресованого матеріалу. В таблетованих модельних порошках лактози і маніту спостерігали максимальний тиск на стінки матриці (МТМ), залишковий тиск на стінки матриці (ЗТМ), а також високе співвідношення МТМ/ЗТМ [23].

Підвищення питомого тиску приводить до зменшення об'єму пор, утворення часткових зв'язків між частинками, до збільшення міцності і продовження часу розпадання таблеток [5, 7]. Тиск пресування впливає не лише на якісні показники таблеток (міцність, розчинність та ін.), але і на зношуваність, довготривалість пресінструменту таблетної машини. Між міцністю, тиском пресування і відносною густиною, твердістю матеріалу існує лінійна залежність. Речовини з вираженою пластичною деформацією мають позитивне значення параметру ущільнення матеріалу, тоді як у крихких речовин цей параметр наближається до нуля [1].

З метою прогнозування якості таблеток, отриманих методом прямого пресування, запропоновано користуватися індексом напружено-

го відновлення пресованої маси до величини високопластичної деформації. Індекс напруженого відновлення зменшується зі збільшенням часу пресування при максимальному навантаженні і збільшується при використанні високих навантажень на кінцевій стадії.

Selmeczi B. та співав. запропонували пристрій для вимірювання сили пресування таблеток, які дозволяють вибрати для кожної лікарської речовини силу стиснення при пресуванні. За допомогою цього приладу можна контролювати відповідність технологічного режиму і вивчати вплив складу мас для таблетування при однаковій силі стиснення на якість таблеток.

Для фіксованого тиску двостадійне пресування забезпечує отримання міцніших таблеток, ніж при однократному прикладанні сили. При зміні сили і співвідношення попереднього і кінцевого пресування зміна властивостей таблеток залежить від природи матеріалів. Показано, що таблетки з кальцій дигідрофосфату/МКЦ і прежелатинізованого крохмалю не відрізняються за значенням крихкості. Однак таблетки ацетамінофену та ібупрофену, отримані прямим пресуванням, відрізняються більшою міцністю і меншою тенденцією до розпадання в тому випадку, коли тиск попереднього пресування нижчий від тиску кінцевого пресування [21].

Висока ефективність тиску досягається при відносно низькій швидкості руху пуансона. Швидкість пресування визначається тривалістю витримки пресованих мас під тиском, від якого залежить повнота перебігу деформаційних процесів і розподіл густини в таблетці.

На прикладі моногідрату альфа-лактози, безводної бета-лактози і таблетози, використовуючи рівняння Кавакіта, встановлено, що зі збільшенням швидкості руху пуансона при пресуванні (від 1 до 30 мм / хв) збільшується ступінь зняття напруги [9].

При пресуванні ібупрофену досліджено вплив швидкості компресії пресування на міцність таблеток. Встановлено, що при рівності швидкостей компресії і декомпресії міцність таблеток зменшується при збільшенні швидкості руху пуансона [20].

При збільшенні швидкості руху пуансона зменшується межа міцності таблетки на зламі. J. Rak та інші встановили, що при збільшенні швидкості пресування опірність матеріалу до деформації зростає лінійно з логарифмом швидкості таблетування. При дослідженнях швидкості пресування деформаційне напруження обернено пропорційне коефіцієнту початкового стиснення.

Для одержання таблеток однакової міцності при збільшенні швидкості пресування необхідно прикласти більше зусилля, оскільки енерге-

тичний коефіцієнт корисної дії зменшується із збільшенням швидкості пресування. При пресуванні з великою швидкістю можуть змінюватися фізичні властивості частинок матеріалу – поріг щільності, поріг текучості, коефіцієнт зовнішнього і внутрішнього тертя частинок. Для характеристики залежності між тривалістю окремих фаз циклу таблетування і здуванням чи розшаруванням таблеток вказаний цикл у вигляді чотирьох сегментів кривої переміщення у часі. Криві включають незалежні змінні: сегменти пресування, декомпресію, утримання і виштовхування [1].

David S. T. та інші вивчили тривалість циклу пресування і дії максимальної сили пресування на щільність таблеток з лактози, сахарози, мікрокристалічної целюлози і крохмалю. Показано, що при зростанні тривалості циклу пресування до 10 с, щільність таблеток з мікрокристалічної целюлози і крохмалю зростає. Збільшення дії максимальної сили пресування до 20 с приводить до підвищення щільності таблеток всіх досліджуваних речовин. Процес прикладання і зняття головного тиску може супроводжуватися накладанням додаткового тиску. При збільшенні часу дії та величини додаткового тиску зменшується відновлення деформації і збільшується щільність таблеток. У випадку, якщо прикладено додатковий тиск на рівні 20 % від головного тиску пресування, щільність таблеток зростає у три рази.

На імітаторі пресу досліджено вплив лага часу (lag-time, проміжок часу між прогресивним і жорстким тиском) і часу витримки (період стаціонарного розміщення пуансонів) на здатність до пресування таблеток, які отримували із суміші парацетамолу і МКЦ. Встановлено, що збільшення лагу часу від 0,06 до 0,53 с веде до невеликого

збільшенню опору таблеток на розрив при прогресивному і жорсткому тиску, який складає 80 і 160 МПа відповідно. Подальше збільшення лага часу не впливає на міцність таблеток. При комбінації прогресивного і жорсткого тиску в рамках 240 і 320 МПа, відповідно, проявляється комплексний вплив на міцність таблеток, оскільки пластичні властивості інгредієнтів таблеток призводять до значного розкиду даних. Збільшення лага часу від 0,06 до 0,97 с на 12–28 % збільшує міцність таблеток. Подальше збільшення лага часу (1,24 або 1,52 с) не впливає на міцність таблеток. Встановлено також час витримки при прогресивному (80 МПа) або жорсткому (160 МПа), яке складає 0,26 с, призводить до зменшення на 14–22 % міцності таблеток порівняно з таблетками, де час витримки дорівнює нулю, що пояснюється впливом пластичних властивостей інгредієнтів. Встановлено, що час витримки більшою мірою збільшує міцність таблеток, ніж лаг часу [19].

На прикладі мікрокристалічної целюлози показано, що розмір частинок впливає на співвідношення напруженого відновлення і пластичного стиснення, а також на поріг міцності на розтягнення таблеток. Зменшення утворення “шапки” і розшарування таблеток менше в системах, що містять фракцію Авіцелю менше 2 мм. Поріг міцності на розтягнення зменшується при зниженні кількості Авіцелю в таблетках.

Для зняття напруги з таблеток, що мають тенденцію до розшарування, запропоновано після зниження тиску таблетки покривати матеріалом, що має високий рівень пружності.

Таким чином, для отримання якісних таблеток необхідно підібрати певні режими пресування.

Література

1. Белоусов В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – М. : Медицина, 1980. – 216 с.
2. Борзунов Е. Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошковых веществ: автореф. дис. ... докт. фармацевт. наук. – Львов, 1972. – 41 с.
3. Макхамов С. М. Совершенствование технологии таблеток на основе физико-химического анализа таблетлируемых материалов: автореф. дис. ... докт. фармацевт. наук. – Москва, 1975. – 45 с.
4. Залежність експлуатаційних характеристик виробів на основі неорганічних в'язучих від параметрів пресування / Т. С. Дашкова, В. В. Глуховський, І. В. Глуховський, В. А. Свідерський // Вісник Національного технічного університету “ХПІ”. Збірник наукових праць. Серія: Хімія, хімічна технологія та екологія. – Х. : НТУ “ХПІ”, 2012. – № 1(25). – С. 149-158.

5. Коваль В. М. Дослідження впливу питомого тиску пресування і режимів роботи установки псевдо-зрідженого шару на властивості таблеток цинку аспарагіату / В. М. Коваль, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – №1 (8). – 2012. – С. 63–66.
6. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 5. Характеристика процесів подрібнення, просіювання, змішування як технологічних стадій у виробництві таблеток / В. П. Марценюк, Н. М. Белей, С. М. Гореева [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 1. – С. 82–87.
7. Тригубчак О.В. Вивчення режимів питомого тиску пресування на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової / О. В. Тригубчак // Фармацевтичний часопис 2012. – № 4. – С. 58–62.
8. Antikainen Osmo K. New Methods to Evaluate

- Applicability of Powders and Granules for Tablet Compression / Dissertationes Biocentri Viikki Universitatis Helsingiensis 28/2003. – Helsinki, 2003. – 64 p.
9. Heckel and Kawakita analyses of granules of the crude leaves extract of *Veronia Galamensis* prepared using polyvinylpyrrolidone as binder / M. Autamashih, A. B. Isah, T. S. Allagh, B. Ibrahim. // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. Vol. – 3, Suppl 4. – P 144–147.
10. Douglas McCormick. Evolutions in Direct Compression / Douglas McCormick. // *Pharmaceutical Technology*, APRIL 2005. – P. 52–62.
11. Heckel R. W. Density-pressure relationships in powder compaction / R. W. Heckel. // *Trans. Metall. Soc. AIME.* – 1961. Vol. – 221. – P. 671–675.
12. Heckel R. W. An analysis of powder compaction phenomena / R. W. Heckel *Trans. Metall. Soc. AIME.* – 1961. – Vol. – 221. – P. 1001–1008.
13. Yoshiaki. Funtai kogakkaishi / Imai Misato, Kamiya Kazunori, Hino Tomoaki [et al.] – 2001. – Vol. 38. № 3. – 160–168.
14. Kawakita K. Some considerations on powder compression equations. / K. Kawakita, K. H. // *Ludde Powder Technol.* – 1970–71. – Vol.– 4. – P. 61–68.
15. Michael J. Bogda. *Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting.* / Michael J. Bogda. // *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* ©2007 by Informa Healthcare USA. Inc. – P. 3611–3629.
16. Muhammad A. Development of co- processed micro granules for direct compression. / A. Muhammad, B. S. N. Syed, G. Shahnaz. / *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. – 3, Suppl 2. – P. 64–69.
17. Nicklasson F. G. Alderborn Analysis of the compression mechanics of pharmaceutical agglomerates of different porosity and composition using the Adams and Kawakita equations / F. G. Nicklasson. // *Pharm Res.* – 2000. – Vol. 17. – P. 949–954.
18. Odeku O. A. Compaction Properties of Three Types of Starch / O. A. Odeku, O. A. Itiola // *Services Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* – 2007. – № 6. – P. 17 – 23.
19. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*, edited by Shayne Cox Gad © 2008 John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, Canada. – 1370 p.
20. Ruegger Colleen E. The effect of compression and decompression speed on the mechanical strength of compacts / E. Ruegger Colleen, ECelik Metin // *Pharm. Dev. and Technol.* – 2000. – Vol. 5, № 4. – P. 485–495.
21. Ruegger Colleen E. The influence of varying precompaction and main compaction profile parameters on the mechanical strength of compacts / E. Ruegger Colleen, ECelik Metin // *Pharm. Dev. and Technol.* – 2000. – Vol. 5, № 4. – P. 495–505.
22. Sun C. Q. Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs / C. Q. Sun, D. J. W. *Pharm Res.* – 2001. – Vol. 18. – P. 274–280.
23. Takeuchi H. Effect of lubrication on the compaction properties of pharmaceutical excipients as measured by die wall pressure / H. Takeuchi, S. Nagira, M. Aikawa, [et al.] // *J. Drug Deliv. Sci. and Technol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 177–182.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

О. В. Тригубчак, Ю. А. Равлив, Т. А. Groшовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье представлен литературный обзор по вопросам прямого прессования таблетированных лекарственных препаратов, влияние величины удельного давления на качество созданных таблеток.

Ключевые слова: таблетирование, режим прессования, давление, деформация, порошок, таблетки.

MODERN STATUS OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET MEDICAMENTS

O. V. Tryhubchak, Yu. A. Ravliv, T. A. Hroshovy

Teropil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the literature review on the direct compression of tablet drugs, influence of the specific pressure on the quality of produced tablets is presented.

Key words: tableting, compression mode, pressure, deformation, powder, tablets.