

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Д.І. Дмитрієвським

УДК 615.453.6.014/07

## **СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

© **М.М. Васенда, Н.М. Белей, М.Б. Демчук, О.В. Тригубчак, М.Б. Чубка,  
С.М. Гурєєва, О.А. Мельник, В.Я. Шалата, Т.А. Грошовий**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

*Одеський державний медичний університет*

*ВАТ "Фармак"*

*ВАТ "Галичфарм" корпорації "Артеріум"*

**Резюме:** розглянуто фізичні і технологічні властивості порошкоподібних лікарських засобів: розмір і форма частинок, плинність, насипна густина, спресовуваність та ін., а також їх вплив на вибір схеми отримання таблеток.

**Ключові слова:** фізичні та технологічні властивості, допоміжні речовини, таблетки.

**Повідомлення 1.** Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток

Таблетки уже тривалий час займають провідне місце серед готових лікарських форм у більшості фармакотерапевтичних груп. В Україні таблетовані лікарські засоби користуються найвищим попитом. В окремих країнах їх обсяг виробництва складає біля 70 % від всієї номенклатури лікарських препаратів.

У зв'язку з переходом вітчизняних хіміко-фармацевтичних підприємств на засади «Належної виробничої практики» докорінно змінилися вимоги до технологічного обладнання, проведення технологічних операцій тощо.

В останні роки на фармацевтичному ринку з'явився ряд нових високоефективних допоміжних речовин, використання яких змінює тактику проведення досліджень при створенні таблетованих препаратів.

Метою нашої роботи є узагальнення даних літературних джерел щодо створення, виробництва та контролю якості таблетованих лікарських препаратів. В повідомленні розглядаються фізичні та технологічні властивості порошкоподібних лікарських речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток.

Більшість лікарських та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток, є твердими сполуками, незалежно від морфологічної структури: аморфні чи кристалічні субстанції. Вони можуть відрізнятися розмірами частинок, площею поверхні, змочуваністю, плинністю та іншими фізико-технологічними властивостями [23].

Першим етапом розробки складу і технології лікарського препарату є вивчення фізичних,

хімічних властивостей як самих лікарських і допоміжних речовин, так і їх сумішей. Необхідно дослідити кристалічну форму і розмір частинок, сипучість, насипну густину, гігроскопічність, компактність та спресованість [17, 24], оскільки фізичні та технологічні властивості маси для таблетування тісно взаємопов'язані між собою і певним чином можуть впливати на процес пресування та отримання якісних таблеток. Дані властивості мають визначальне значення при виборі схеми виробництва таблетованого препарату [7].

Форма кристалів впливає на механічні властивості лікарських речовин, їх сипучість, здатність змішуватися з допоміжними речовинами, а також на біодоступність, стабільність і є важливою характеристикою у визначенні розміру частинок [22]. Залежно від кристалографічних властивостей розрізняють шість кристалічних систем порошкоподібних речовин: кубічна, гексональна, тетрагональна, орторомбічна, моноциклічна та трициклічна, які мають різну здатність до пресування [22]. Із них тільки кубічна форма дає можливість отримати таблетки прямим пресуванням [14]. За кристалічною формою частинки порошоків можуть бути у вигляді голок, пластинок, довгастих призм, паличок, безформних та сферичних тіл [24, 19, 18, 12, 13, 5, 9, 11]. На сьогодні існує багато доступних методів визначення розміру частинок, зокрема мікроскопія, дифрактометрія, фракціонування, осадження, та визначення об'єму частинки [22].

Добра плинність – передумова для успішного виробництва таблеток, оскільки зумовлює ритмічну роботу таблетної преси, а отже, забезпечує однорідність дозування маси таблеток [4]. На плинність порошку впливають багато фак-

торів, зокрема чистота речовини, кристалічність, електростатичні сили, механічні властивості, щільність, розмір і форма частинок, вологовміст, наявність взаємодії між частинками [18].

Текучість сипких матеріалів характеризується опором їх деформації зсуву і обумовлена силами різних типів: ван-дер-ваальсівських, когезійних, кулонівських, електричних, капілярних, сил механічного зчеплення [2].

У більшості порошків переважає вміст дрібних фракцій. А зі зменшенням розміру частинок зростають питома поверхня порошку та сили тертя між його частинками, а це призводить до погіршення плинності порошків [8, 12]. Проте часто у таких випадках збільшується і сумарна контактна поверхня, що дає можливість одержати міцні таблетки [7].

Лікарські речовини із ізодіаметричною (кристалічною) формою кристалів мають кращу плинність, відносно високу насипну масу та здатність до пресування, але гіршу плинність, що необхідно врахувати при виборі схеми виробництва таблеток [3, 7, 14, 22, 25]. Наприклад, при вивченні технологічних властивостей деяких сухих екстрактів відмічено, що дана маса складається з частинок невизначеної форми, різних розмірів, що обумовлює невелику насипну масу, незадовільну плинність, але при цьому спостерігалась висока здатність до пресування [5].

Сипучість порошку залежить від розміру частинок. Як відомо, із збільшенням розміру частинок плинність покращується. Проте, якщо розмір частинок менше 50 мкм чи більше 1200 мкм, порошкоподібна субстанція не висипається із воронки. Порошки з розміром частинок нижче 50 мкм не сипучі завдяки існуванню ван-дер-ваальсівських сил [10, 22]. Із збільшення розміру частинок, плинність зростає до досягнення максимуму. Якщо розмір частинок продовжує зростати, сипучість зменшується завдяки механічному блокуванню або утрудненню проходження через отвір та зупиниться цілком, коли розмір частинок буде більше за 1200 мкм. [22]. На плинність і насипну масу лікарських порошків впливає фактор форми, що представляє собою відношення довжини частинок до ширини. Для сипучих матеріалів він знаходиться в межах від 1 до 20 [22].

Плинність суттєво залежить від гігроскопічності. Підвищена вологість порошку різко знижує його плинність за рахунок утворення масивних адсорбційних шарів води на частинках, підвищує їх когезію та адгезію [6], тому при виборі методу одержання таблетованих лікарських засобів необхідно визначати вміст води і гігроскопічність. Кількість води, яку можуть поглинути лікарські чи допоміжні речовини, за-

лежить від виду речовин та навколишнього середовища, пористості порошку [21]. Якщо лікарські або допоміжні речовини дуже гігроскопічні, вони можуть адсорбувати воду, доти поки не розчиняться, або почнуть розпадатися. [22]. При одержанні таблеток із сухих екстрактів раціонально використовувати метод вологої грануляції, що дасть можливість підвищити плинність маси для таблетування та стійкість таблеток до роздавлювання [5, 13, 6].

Для визначення плинності ДФ України використовує метод нерухої лійки та метод лійки з вібропристроєм. У даних випадках плинність виражають у секундах і десятих частках секунди, віднесених до 100 г зразка. [1]. За кордоном використовують Shear cell методи, які забезпечують оцінку властивостей сипучості порошку як функцію маси і часу [20].

Текучість або швидкість висипання залежить не тільки від властивостей порошку, але від параметрів вимірювального приладу. Визначене на вібролійці значення текучості дозволяє провести тільки порівняльну оцінку порошку за цим показником. Кут конусності воронки впливає на швидкість витікання порошків з невеликим діаметром частинок. При величині частинок порошку 200-500 мкм та при задовільній текучості придатні класичні методи вимірювання текучості й кута природного відкосу. При меншому розміру порошку велику роль відіграють сили когезії, тому для визначення реологічних властивостей таких порошків необхідно використовувати прилади, які вимірюють силу зсуву.

Витікання сипучого матеріалу через отвір є процесом випадання окремих частинок із воронки, що утворюється над отвором. Наявність динамічно саморозвантажувальної воронки, переважання сил тяжіння над силами механічного зчеплення, тертя і т.п. сприяє висипанню матеріалу з отвору з однаковою швидкістю, забезпечує точність дозування.

Більшість лікарських речовин не здатні самовивантажуватися внаслідок значного (більше 70 %) вмісту дрібних фракцій і нерівномірної кристалічної структури частинок маси. Вирішити дану проблему можна за допомогою попередньої грануляції маси для таблетування, в результаті якої отримуємо частинки форми, і розміри яких стають більш однорідними [5, 6].

Оцінку плинності розпочинають з вимірювання кута природного відкосу, який для добре сипучих матеріалів знаходиться в межах від 25 до 35° [3]. Кут природного відкосу є комплексною характеристикою порошку, що залежить від багатьох параметрів, в тому числі від щільності речовини, шорховатості поверхні, вологості й дисперсності порошку, його насипної маси.

Схема виробництва таблеток залежить не тільки від технологічних, але і від фізико-механічних властивостей порошкоподібних речовин.

Лікарські порошкоподібні речовини, які таблетуються, мають певні механічні властивості: міцність, пружність, еластичність і пластичність, значення яких визначається їх фізичними властивостями – формою і розміром частинок, вологістю тощо. Згідно з положенням фізико-хімічної механіки, при навантаженні в дисперсних системах проходить розвиток трьох відмінних між собою видів деформації: швидкі еластичні, повільні еластичні та пластичні деформації. Пластичні деформації, які викликають незворотні зміни системи, визначають її механічну міцність, при цьому одержуються якісні таблетки. При недотриманні такого режиму можливе “недопресування”, коли виходять таблетки

із низькою міцністю, або “перепресування”, “кеппінг”, коли виникають внутрішні напруження внаслідок пластичних деформацій [10].

*Стресованість* – властивість формування під тиском стійкого і непошкодженого тіла. Здатність частинок порошку до зчеплення між собою необхідно розглядати з наукової точки зору, обираючи допоміжні речовини, які покращують когезію, метод одержання таблетованого препарату (пряме пресування або грануляція). При пресуванні лікарських речовин може змінюватися кристалічна структура, оскільки частинки порошку під дією тиску зазнають деформації [16].

Отже, для вибору методу одержання таблетованої форми необхідно досконало вивчити фізичні, технологічні та механічні властивості лікарських та допоміжних речовин, які входять до їх складу.

#### Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Белоусов В.А. / Проблемы прямого прессования: текучесть порошков материалов // Хим.-фарм. журнал. – 1987. – № 8. – С. 972-978.
3. Белоусов В.А., Вальтер М.Б. / Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. – М.: Медицина, 1980. – 214 с.
4. Бочарова И.А., Штейнгарт М.В. / Влияния технологических свойств компонентов при прямом прессовании таблеток // Фармаком. – 2003. – № 4. – С. 80-83.
5. Выбор состава и разработка технологии таблеток сухого экстракта стевии / Ф.Т. Холтовев, Н.С. Файзуллаева, М.У. Усуббаев, Х.М. Хахимов // Хим.-фарм. журнал. – 2003. – № 6. – С. 42-45.
6. Выбор состава и разработка технологии получения таблеток экстракта касатика мелочно-белого / С.А. Минина, Т.В. Астахова, Н.И. Пряхина, Г. Абу-Схела // Хим.-фарм. журнал. – 2001. – № 2. – С. 24-26.
7. Вибір способу виробництва таблеток залежно від фізичних, механічних і технологічних властивостей порошків / Т.А. Грошовий, Є.Є. Борзунов, М.О. Казарінов, В.Й. Любін, І.П. Кожакіна та ін. // Фармацевтичний журнал. – 1992. – № 3. – С. 65-68.
8. Виробництво таблеток методом прямого пресування / Т.А. Грошовий, Є.Є. Борзунов, М.О. Казарінов, С.М. Гуреева, В.Й. Любін та ін. // Фармацевтичний журнал. – 1993. – № 5. – С. 33-37.
9. Дослідження пресування лактози моногідрату в технології препарату “Бромгексин-Дарниця”, таблетки по 8 мг, одержаного методом прямого пресування // Фармаком. – 2006. – № 3. – С. 67-71.
10. Критерії якості виробництва таблеток / В.А. Загорій, Є.Є. Борзунов, В.Є. Буцька, В.Є. Борзунов // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 2. – С. 75-78.
11. Оптимізація складу та технології виробництва препарату “Новокаїнамід-Дарниця”, таблетки по 0,25 г / В.А. Загорій, С.Б. Стромко, З.П. Перемот, В.Є. Буцька // Фармаком. – 2006. – № 1/2. – С. 129-133.
12. Разработка состава и технологии таблеток карведилола / А.П. Зуев, Н.П. Садчикова, И.И. Тюляев, С.В. Емшанова, В.Д. Ломакина // Хим.-фарм. журнал. – 2003. – № 11. – С. 29-33.
13. Рибачук Д.В., Рибачук В.Д., Пашнев П.П. Розробка складу та технології таблеток природного цеоліту // Фармаком. – 2006. – № 3. – С. 63-66.
14. Розробка складу та технології кровоспинного препарату “Сукцифенат” у формі таблеток з кишковорозчинним покриттям та їх фармакокінетичне дослідження / М.О. Грищенко, П.Д. Пашнев, І.С. Грищенко, А.А. Січкач, П.П. Пашнев // Вісник фармації. – 2004. – № 4. – С. 40-44.
15. Таблеточные машины в медицинской промышленности / Е. Кольман-Иванов, В.А. Белоусов, Е.Е. Борзунов и др. – М.: Медицина, 1975. – 180 с.
16. Adolfsson, A., and Nystrom., C / Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. – Int. J. Pharm, 1996. – 132, 95-106.
17. Allen, L., Popovich, N.G., and Angel, H.C. / Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. – Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, USA, 2005.
18. Brittain, H.G. / Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. – Marcel Dekker, New York, 1995.
19. Carstense, J. T. / Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms. – Techomic Publishing, Lancaster, PA, 1993.
20. Carson, J.W., Wilms, H / Development of an international standard for shear testing. – Powder Technol, 2006. – 167, p. 1-9.
21. Characterization of instantaneous water absorption properties of pharmaceutical excipients / Hedenus, P.,

Mattsson, M.S., Niklasson, G.A., Camber, O., Ek, R. - Int., J. Pharm., 2000. – p. 141-149.

22. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. James Swarbrick, USA, Inc. All rights reserved, 2007. – 3256 p.

23. Florence A.T., Attwood D. / Physicochemical principles of pharmacy. – Macmillan, London, 1998. – pp. 5-35, 101-151.

24. Gibson, M. / Pharmaceutical Preformulation and Formulation, A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form, HIS Health Group, Denver, CO, 2001.

25. Rees J.E. Deformation and fracture of pharmaceutical materials during the compaction process. – Acta pharm.suec.1981, 18, N 2, p. 18-70.

## **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, СОЗДАНИЕ, ПРОИЗВОДСТВО И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**М.Н. Васенда, Н.Н. Белей, М.Б. Демчук, О.В. Тригубчак, М.Б. Чубка, С.М. Гуреева,  
О.А. Мельник, В.Я. Шалата, Т.А. Groshovy**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского*

*Одесский государственный медицинский университет*

*ОАО "Фармак"*

*ОАО "Галичфарм" корпорация "Артериум"*

**Резюме:** рассмотрены физические и технологические свойства порошкообразных лекарственных веществ: размер и форма кристаллов, текучесть, насыпная плотность, спрессованность и др., а также их влияние на выбор схемы получения таблеток.

**Ключевые слова:** физические и технологические свойства, вспомогательные вещества, таблетки.

## **THE MODERN SITUATION OF THE CREATION, MANUFACTURE AND RESEARCHES OF TABLET'S MEDICINES**

**M.M.Vasenda, N.M. Beley, M.B. Demchuk, O.V. Trigubchak, M.B. Chubka, S.M. Gureeva,  
O. A. Melnik, V. Ya. Shalata, T.A. Groshovy**

*Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevsky*

*Odessa State Medical University*

*Open joint Stock Company "Farmak"*

*Open joint Stock Company "Halychpharm" of the "Artenium"*

**Summary:** the physical and technological properties of the powdery medicines such as: the size and the form of crystals, fluidity, bulk density, compressing and its influence on a choice of the scheme of tablet's manufacture are considered.

**Key words:** physical and technological properties, excipients, tablets.