

615.453.6(043.3)

Г 95

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР
ХАРЬКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГУРЕВА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА

УДК 615.453.6.014.6

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК
С ПОЛИМЕРНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, СОДЕРЖАЩИХ ТРУДНОРАСТВО-
РИМЫЕ И ОКРАШЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

15.00.01 - Технология лекарств и организация
фармацевтического дела

Всего
598

Зинченко
Семкина
Курбачева
Панченко
Зинз., удб.

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Семкина к.в.
Зинз., удб.

Харьков
1991

Работа выполнена на кафедре технологии лекарств Запорожского
медицинского института

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

доктор фармацевтических наук, доцент Грошовый Т.А.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

- доктор фармацевтических наук, профессор Чуешов В.И.
- доктор фармацевтических наук Казаринов Н.А.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Всесоюзный научно-исследовательский
институт фармации

Защита состоится "22" ноября 1991 года
в 14 часов на заседании специализированного совета
Д.088.09.01 при Харьковском государственном фармацевтическом
институте по адресу: 310002, Харьков, ул. Пушкинская, 53

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Харьков-
ского государственного фармацевтического института

Автореферат разослан "21" октября 1991 года

Ученый секретарь
специализированного совета
доктор фармацевтических наук,
профессор

Дмигриевский Д.И.

*Глубокоуважаемому Виктору
Владимировичу!*

С уважением и благодарностью

С. Г. Туреева

28. 11. 91



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Таблетированные лекарственные препараты занимают ведущее место в мировой фармацевтической практике. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в нашей стране и за рубежом, остаются нерешенными некоторые вопросы производства таблеток. Среди них — получение таблеток-ядер с труднорастворимыми веществами с последующим покрытием их полимерной оболочкой в установке псевдооживленного слоя.

При создании таблеток с труднорастворимыми веществами необходимо проводить целенаправленный подбор вспомогательных веществ из различных групп, ассортимент и количество которых определяются содержанием действующего вещества в таблетке и степенью его гидрофобности. Практически отсутствуют рекомендации по созданию таблеток-ядер с гидрофобными веществами, которые необходимо покрывать полимерной пленкой с использованием техники псевдооживления. При нанесении оболочки в установке псевдооживленного слоя таблетки-ядра должны обладать повышенной механической прочностью к истираемости. Поэтому используемый прием по улучшению распадаемости таблеток с труднорастворимыми веществами путем введения больших количеств разрыхлителей или уменьшения удельного давления прессования в данном случае малопримлем из-за увеличения истираемости таблеток-ядер.

Актуальным остается изучение процесса покрытия полимерной пленкой таблеток, содержащих окрашенные вещества. В настоящее время для этого используют в основном сахарную оболочку, процесс нанесения которой отличается длительностью. Использование полимерной оболочки и метода псевдооживления требует введения различных добавок (пигментов, красителей, пластификаторов), которые могут существенно изменить свойства оболочки и покрытых таблеток.

Анализ промышленного производства таблетированных препаратов на Киевском производственном химико-фармацевтическом объединении "Дарница" показал, что определенные трудности вызывает производство таблеток аллохола и нитроксолина. Так, процесс производства таблеток аллохола отличается длительностью, а полученные гранулы обладают абразивностью, которая приводит к быстрому износу пресс-инструмента. Кроме того, таблетки аллохола с сахарной оболочкой часто растрескиваются в процессе хранения.

ЗАПОРІЗЬКИЙ
МЕДИЦИНСЬКИЙ
БІБЛІОТЕКА

При производстве таблеток нитроксолина на стадии грануляции таблеточная масса сбивается в комки из-за гидрофобности основного вещества, и процесс её перемешивания длителен. Таблетки нитроксолина покрывают сахарной оболочкой.

Таблетки нитроксолина и аллохола содержат труднорастворимые и окрашенные компоненты. Поэтому на примере совершенствования технологии этих таблеток рационально решить вопросы производства таблеток-ядер с труднорастворимыми и окрашенными веществами, а также покрытия их полимерной оболочкой в псевдооживленном слое.

Цель и задачи исследований – разработать методические подходы к созданию таблеток-ядер с труднорастворимыми и окрашенными веществами, обладающих повышенной механической прочностью к истираемости с последующим покрытием их полимерной оболочкой в установке псевдооживленного слоя.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- изучить влияние различных групп вспомогательных веществ на технологические свойства таблеток-ядер аллохола и нитроксолина;
- разработать оптимальный состав и технологию производства таблеток аллохола и нитроксолина;
- провести сравнительную оценку пленкообразователей, пигментов, красителей и пластификаторов для покрытия таблеток с труднорастворимыми и окрашенными веществами;
- изучить физико-химические и реологические свойства пленкообразующих систем, предназначенных для покрытия таблеток кишечнорастворимой полимерной оболочкой;
- определить оптимальный пленкообразующий состав и режимы покрытия таблеток аллохола и нитроксолина полимерной оболочкой в установке псевдооживленного слоя;
- определить биологическую доступность таблеток нитроксолина;
- провести апробацию результатов исследований в промышленных условиях.

Научная новизна. Предложены методические подходы поиска оптимального состава и технологии производства таблеток-ядер, содержащих труднорастворимые и окрашенные вещества, а также разработаны пленкообразующие системы и установлены режимы нанесения полимерной оболочки на такие таблетки в установке псевдооживлен-

ного слоя.

Теоретически и экспериментально обоснована принципиально новая технология таблеток-ядер аллохола методом прямого прессования. Изучена зависимость качества таблеток от различных величин влажности таблеточной массы и удельного давления прессования, которые могут изменяться в промышленных условиях. Предложен новый состав таблеток нитроксолина.

Разработаны пленкообразующие системы и изучен процесс образования защитной полимерной оболочки на таблетках, содержащих труднорастворимые и окрашенные вещества. Для скрытия темной окраски таблеток-ядер аллохола предложено использовать двухслойную оболочку.

Предложены кишечнорастворимые таблетки аллохола с использованием в качестве пленкообразователей водных растворов натрия ацетилфталилцеллюлозы и метилцеллюлозы. Изучены реологические и физико-химические свойства пленкообразующих систем на основе натрия ацетилфталилцеллюлозы.

Проведено математическое описание процесса получения таблеток-ядер аллохола и нитроксолина, а также покрытия их полимерной оболочкой в установке псевдооживленного слоя уравнениями регрессии первого и второго порядка.

Практическая значимость работы. Предложена новая технология таблеток-ядер аллохола, которая в 4 раза позволяет ускорить процесс получения таблеток, исключает абразивность таблеточной массы и ведет к увеличению износостойкости пресс-инструмента. Разработан пленкообразующий состав и режимы нанесения защитной полимерной оболочки на таблетки аллохола в установке псевдооживленного слоя, что дает возможность интенсифицировать процесс покрытия таблеток в 7 раз по сравнению с методом дражирования, а также устраняет растрескивание оболочки в процессе хранения.

Предложен пленкообразующий состав и разработаны режимы покрытия таблеток аллохола кишечнорастворимой оболочкой.

Новая технология таблеток нитроксолина позволяет устранить комкование таблеточной массы на стадии влажной грануляции и улучшить распадаемость и механическую прочность к истираемости таблеток-ядер в два раза.

Покрытие таблеток нитроксолина полимерной защитной оболочкой в установке псевдооживленного слоя позволит в 12 раз ускорить процесс ее нанесения в сравнении с существующей технологией.

Результаты исследований по созданию состава и технологии таблеток-ядер аллохола методом прямого прессования (акт апробации от 27.02.90) и совершенствованию технологии и режимов прессования таблеток-ядер нитроксолина и покрытию их полимерной оболочкой в псевдооживленном слое (акт апробации от 27.02.90) переданы для внедрения на ИХФО "Дарница".

Предложены оптимальный состав и технология покрытия таблеток аллохола защитной и кишечнорастворимой полимерной оболочками в установке псевдооживленного слоя и получен акт внедрения.

Апробация работы. Основные результаты исследований доложены на республиканской научной конференции "Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки" (Харьков, 1986), Всесоюзной научной конференции "Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов" (Львов, 1987), Всесоюзном научно-техническом совещании "Автоматизация и компьютеризация научных исследований, технологических процессов и проектных работ" (Москва, 1988) II, III, IV Межинститутских конференциях молодых ученых (Запорожье, 1988, 1989, 1990), Всесоюзной научно-технической конференции "Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами" (Харьков, 1989), Всесоюзной научно-технической конференции "Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов" (Харьков, 1990).

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Запорожского медицинского института (№ гос. регистрации ДП.840.ДП4.667) по проблеме "Фармация" научного совета № 10 "Фармакология и фармация" АМН СССР (раздел "Фармацевтическая технология и биофармация").

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы 2-5), выводов, библиографии, приложения. Изложена на 198 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 21 рисунком. Библиографический указатель включает 192 источника литературы, из которых 107 на иностранных языках.

Во введении сформулированы актуальность, научная новизна и практическая значимость работы, определены цель и задачи исследо-

вания.

В первой главе обобщены данные литературы о состоянии технологии и биофармацевтического исследования таблетированных лекарственных препаратов с полимерными пленочными оболочками.

Вторая глава содержит описания объектов исследования (лекарственных и вспомогательных веществ), а также результаты изучения физико-химических и реологических свойств пленкообразующих систем на основе натрия ацетилфталатцеллюлозы.

В третьей главе изложены результаты исследований по разработке оптимального состава и технологии производства таблеток-ядер аллохола методом прямого прессования, а также пленкообразующей системы и режимов нанесения полимерной защитной оболочки на таблетки аллохола в установке псевдооживленного слоя.

Четвертая глава посвящена разработке оптимального пленкообразующего состава и технологии покрытия таблеток аллохола кишечнорастворимой оболочкой.

Пятая глава содержит результаты исследований по совершенствованию технологии таблеток-ядер нитроксолина, разработке пленкообразующего состава и режимов покрытия таблеток защитной полимерной оболочкой.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- разработке составов и технологии таблеток-ядер аллохола и нитроксолина, содержащих труднорастворимые и окрашенные вещества;
- разработке пленкообразующих систем и режимов нанесения защитной полимерной оболочки на таблетки аллохола и нитроксолина, а также кишечнорастворимой полимерной оболочки на таблетки аллохола, являющейся в псевдооживленном слое;
- изучению физико-химических и реологических свойств пленкообразующих систем на основе натрия ацетилфталатцеллюлозы;
- биофармацевтическому определению нитроксолина в сыворотке крови.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

I. Материалы и методики исследования. Изучение физико-химических и реологических свойств полимерных материалов

В качестве объектов исследования были взяты таблетированные лекарственные препараты, содержащие в своем составе плохо-

растворимые и окрашенные вещества, а именно: таблетки аллохола для детской практики (ВФС 42-1752-87) и таблетки нитроксолина (ВФС 42-579-76).

При проведении исследований по разработке оптимального состава и технологии таблеток-ядер аллохола и нитроксолина были изучены различные группы вспомогательных веществ (разрыхлители, связывающие, скользящие и смазывающие, гидрофиллизаторы). Разработка пленкообразующих систем для покрытия таблеток полимерной оболочкой в установке псевдооживленного слоя проводилась с использованием водорастворимых эфиров целлюлозы, пигментов, красителей, пластификаторов и веществ для создания изолирующего слоя.

Выбор оптимальных составов, технологии и режимов прессования таблеток, а также оптимальных пленкообразующих растворов и режимов покрытия таблеток проведены с помощью математического планирования эксперимента. Обработку результатов исследования проводили с помощью ЭВМ.

Изучены физико-химические и реологические свойства растворов полимеров для создания кишечнорастворимых таблеток аллохола. Результаты исследований по определению удельной электропроводности, абсолютной вязкости и поверхностного натяжения растворов натрия ацетилталицеллюлозы (натрия АФЦ) различной концентрации представлены на рис. I.

Анализ рис. I показывает, что в 4-5% растворах натрия АФЦ происходит резкое изменение удельной электропроводности, вязкости и поверхностного натяжения с характерным перегибом. Установлено, что 5% раствор натрия АФЦ является оптимальным для нанесения кишечнорастворимой пленки на таблетки, так как эта концентрация связана с процессом мицеллообразования, малой вязкостью и минимальным поверхностным натяжением.

Для улучшения пленкообразующих свойств натрия АФЦ и качества оболочки к ней рационально добавлять метилцеллюлозу (МЦ).

При добавлении метилцеллюлозы к водному раствору натрия АФЦ удельная электропроводность, поверхностное натяжение и абсолютная вязкость изменялись с изгибом в точке, которая соответствует содержанию 25% метилцеллюлозы (по отношению к сухому остатку натрия АФЦ).

С целью придания пленке эластичности, уменьшения внутренних напряжений в ее состав вводят пластификаторы, которые из-

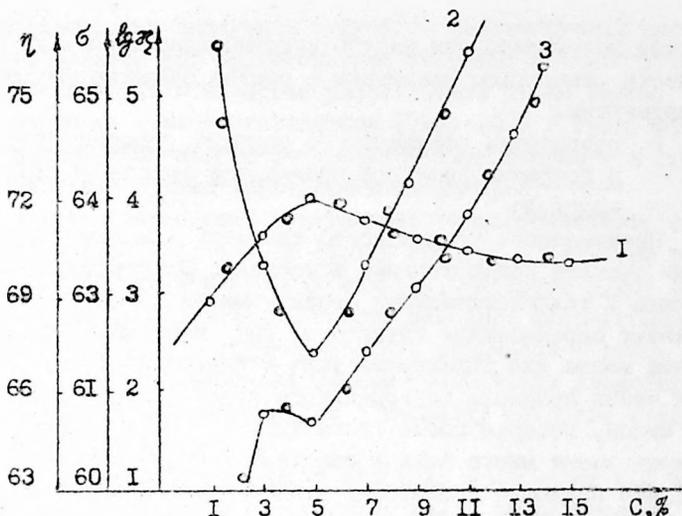


Рис. 1 Влияние концентрации растворов натрия АФЦ на:
 1 - удельную электропроводность, Ом⁻¹·м⁻¹;
 2 - поверхностное натяжение, мН/м;
 3 - абсолютную вязкость, спз.

меняют адгезионные и дисперсионные свойства растворов. Среди изученных пластификаторов лучшим был признан твина 80.

При введении твина 80 вязкость и удельная электропроводность смеси полимеров сначала возрастает, а затем падает с перегибом в точке, которая соответствует содержанию твина 80 - 0,94% (15% от массы полимеров). При этой же концентрации твина 80 обнаруживается минимальное значение поверхностного натяжения.

При более высоких концентрациях твина 80 поверхностная активность полимеров изменяется незначительно, что свидетельствует о достаточной насыщенности смеси пленкообразователями молекулами пластификатора.

Реологические свойства смеси полимеров были исследованы на ротационном вискозиметре "Реотест-2".

Реограммы течения изученных смесей полимеров показали псевдопластичную вязкость и тиксотропность 5% раствора натрия АФЦ с содержанием в нем метилцеллюлозы от 5 до 20% по отношению к сухому остатку натрия АФЦ, при дальнейшем повышении метилцеллюлозы до 50% пленкообразующие смеси становятся структурированными вязкопластичными системами. Это является доказательством того,

что при разрушении они быстро восстанавливаются и не дают возможности осажаться введенным в состав пленкообразующей системы пигментам.

2. Разработка оптимального состава, режимов прессования и покрытия защитной полимерной оболочкой таблеток аллохола

Промышленное производство таблеток аллохола, содержащих в своем составе лекарственные вещества с различными физико-химическими и технологическими свойствами на протяжении многих лет вызывает определенные трудности. Так, использование 50%-ой ступенчатой келчи для увлажнения угля активированного, магния оксида и части крахмала картофельного ведет к получению пастообразной массы, которую после сушки трудно гранулировать. Полученные гранулы имеют много пыли и обладают высокой степенью абразивности, что приводит к быстрому износу пресс-инструмента. После добавления к гранулам порошка листьев крапивы, чеснока, магния стеарата, талька, аэросила и оставшейся части крахмала прессуют таблетки-ядра, которые распадаются 25 и более минут. На таблетки-ядра наносят сахарную оболочку в дражировочном котле. Покрытие сахарной оболочкой таблетки аллохола в процессе хранения иногда растрескиваются.

Нами проведены исследования по разработке новой технологии производства таблеток-ядер аллохола с целью устранения вышеуказанных недостатков. Исследования проведены с использованием желчи, высушенной на вальцовой сушилке.

Изучено влияние различных методов введения лекарственных и вспомогательных веществ в таблеточную массу (фактор А): a_1 - все компоненты вводили в таблетку в сухом виде (прямое прессование); a_2 - уголь активированный и магния оксид гранулировали 3%-ным крахмальным клейстером, а келчь сухую, порошок листьев крапивы, чеснок и вспомогательные вещества добавляли на стадии опудривания гранул; a_3 - уголь активированный и разрыхлители гранулировали 3%-ным крахмальным клейстером, а остальные лекарственные и вспомогательные вещества добавляли на стадии опудривания гранул. Были также изучены различные разрыхлители и наполнители (фактор С) и смазывающие вещества (фактор D). Для улучшения механических характеристик таблеток аллохола и уменьшения времени их распадаемости использовали различные образцы гранулированного крахмала, в состав которого вводили гидрофиллизующие добавки (фактор В).

Установлено, что наилучшая текучесть таблетлируемой массы аллохола наблюдается при приготовлении таблеток по методу a_2 , а также использовании в качестве разрыхлителя глины белой, смазывающего вещества – полиэтиленоксида (ПЭО) 4000 и гранулированного крахмала, состоящего из крахмала картофельного и глины белой, увлажненных 3%-ным крахмальным клейстером.

Наименьшую истираемость в установке псевдооживленного слоя имели таблетки-ядра аллохола, в состав которых в качестве разрыхлителей и наполнителей вводили лактозу, сахарную пудру и глину белую. Среди смазывающих веществ наиболее эффективным оказался кальция стеарат, а гранулированных крахмалов – смесь крахмала и глины белой, увлажненных 3%-ным крахмальным клейстером. Среди методов введения компонентов в таблетку наиболее предпочтительным является a_2 .

Время распадаемости таблеток аллохола ускоряется при использовании метода прямого прессования (a_1), разрыхлителей – крахмала картофельного и глины белой, смазывающего вещества – ПЭО 4000 и гранулированного крахмала, состоящего из крахмала картофельного и магния карбоната основного, увлажненных 3%-ным крахмальным клейстером. Использование гранулированных крахмалов позволяет почти в три раза уменьшить истираемость и в два раза – распадаемость таблеток аллохола.

Для выбора лучших сочетаний уровней изученных четырех факторов использовали функцию желательности. По совокупности технологических свойств лучшими среди вспомогательных веществ являются глина белая, сахарная пудра, кальция стеарат и гранулированный крахмал, состоящий из крахмала картофельного, глины белой и аэросила, увлажненных крахмальным клейстером. Уголь активированный вводили до грануляции, а крапиву, чеснок и желчь – после.

Апробация процесса прессования нового состава таблетлируемой массы аллохола в промышленных условиях показала, что при хорошей текучести массы наблюдается жесткое прессование. С целью улучшения пластичности массы в состав гранулированного крахмала добавляли глицерин и масло вазелиновое.

С помощью дробного факторного эксперимента изучены количественные факторы, влияющие на свойства таблеток аллохола: x_1 – время сушки гранул, содержащих уголь активированный, магния оксид, разрыхлители и наполнители, x_2 – количество аэросила в ГК,

x_3 - количество глины белой в ГК, x_5 - количество глицерина в гранулированном крахмале, x_6 - количество гранулированного крахмала в таблетке, x_7 - удельное давление прессования.

Взаимосвязь между изученными факторами и истираемостью таблеток аллохола в установке псевдоожиженного слоя описывается уравнением регрессии первого порядка:

$$y_1 = 20,9 + 3,6x_2 - 7,5x_3 + 3,1x_4 - 3,6x_5 + 4,4x_6 - 7,3x_7$$

Из уравнения регрессии видно, что с увеличением давления прессования, количества глины белой и глицерина в гранулированном крахмале истираемость таблеток аллохола снижается, а с увеличением количества гранулированного крахмала в таблетке, а также аэросила и масла вазелинового в гранулированном крахмале - повышается.

Изученные факторы взаимосвязаны с временем распадаемости таблеток аллохола следующим уравнением:

$$y_2 = 10,0 + 0,5x_1 + 0,4x_2 + 1,5x_3 + 0,4x_5 + 0,4x_7$$

Из уравнения регрессии видно, что с увеличением времени сушки гранул, количества аэросила, глины белой и глицерина в гранулированном крахмале, а также удельного давления прессования - время распадаемости таблеток аллохола повышается.

С помощью круглого восхождения проведено движение к оптимуму по y_1 . В результате проведения исследований предложен следующий состав таблеток-ядер аллохола (грамм на таблетку):

	Взрослая доза	Детская доза
Желчь сухая	0,0800000	0,0400000
Уголь активированный	0,0250000	0,0125000
Лист крапивы измельченный	0,0050000	0,0025000
Чеснок измельченный	0,0400000	0,0200000
Магния оксид	0,0120000	0,0060000
Магния карбонат основной	0,0100000	0,0050000
Глина белая	0,0276000	0,0138000
Сахарная пудра	0,0242918	0,0121459
Крахмал картофельный	0,0008082	0,0004041
Гранулированный крахмал	0,0030000	0,0015000
Кальция стеарат	0,0023000	0,0011500

В промышленных условиях в процессе прессования таблеток-ядер аллохола возможно различное изменение удельного давления прессования таблеток, а также влагосодержания гранулированного

крахмала.

Изучено влияние влажности гранулированного крахмала (x_1) и удельного давления прессования (x_2) на свойства таблеток аллохола.

С помощью регрессионно-корреляционного анализа установлена взаимосвязь между изученными факторами и основными откликами - истираемостью и распадаемостью таблеток аллохола:

$$y_1 = 5,75 - 2,97 \cdot 10^{-2} x_1 - 2,46 \cdot 10^{-3} x_2 + 0,56 \cdot 10^{-4} x_1^2 - 1,38 \cdot 10^{-2} x_2^2$$

($r = 0,72$, связь умеренная)

$$y_2 = 11,09 + 2,97 \cdot 10^{-1} x_1 - 0,57 x_2 - 0,50 \cdot 10^{-5} x_1^2 + 0,28 \cdot 10^{-1} x_2^2$$

($r = 0,83$, связь тесная)

При удельном давлении прессования около 180 МПа и влажности гранулированного крахмала от 16,1 до 18,2% истираемость таблеток аллохола не превышает 2%.

На процесс истираемости таблеток аллохола в установке псевдооживленного слоя влияют температура окружающего воздуха (x_1) и время нахождения таблеток в камере до подачи пленкообразующего раствора (x_2). Эти факторы взаимосвязаны с истираемостью таблеток аллохола следующим уравнением:

$$y_1 = 1,73 + 0,18x_1 + 0,25x_2 + 0,07x_2^2$$

Из уравнения видно, что увеличение температуры воздуха в камере установки и времени испытания ведет к повышению истираемости таблеток аллохола.

Для покрытия таблеток аллохола полимерной оболочкой использовали водные растворы пленкообразователей, а для пигментирования полимерной оболочки - титана двуоксид и смесь титана двуоксида с крахмалом картофельным.

Использование смеси метилцеллюлозы с оксипропилметилцеллюлозой (ОПМЦ) позволяет получить оболочку лучшего качества, а титана двуоксид скрывает черную поверхность таблеток-ядер аллохола.

Быстрее распадаются покрытые таблетки аллохола при использовании смеси МЦ и ПЭО 4000 или МЦ с ОПМЦ. Добавление крахмала картофельного к титана двуоксиду способствует уменьшению времени распадаемости покрытых таблеток аллохола.

Установлено, что скрыть черную поверхность таблеток-ядер аллохола возможно при использовании двухслойной оболочки.

Первый слой (толщиной 30-40 мкм) содержит около 50% титана

диоксида и 30% твина 80 (к массе полимеров) и призван скрыть черную поверхность таблеток. Второй слой, кроме пигмента и пластификатора, содержит краситель – тартразин и выполняет декоративную роль.

С помощью метода случайного баланса изучено влияние девяти количественных факторов, влияющих на процесс покрытия таблеток аллохола полимерной оболочкой в установке псевдооживленного слоя. В качестве пленкообразователя использовали смесь МЦ и ОПМЦ.

Установлено, что толщина второго слоя оболочки должна быть 17–20 мкм, концентрация пленкообразующего раствора – 3% (МЦ:ОПМЦ 4,5:3,0), количество титана диоксида и твина 80 – 10% (к массе полимеров), температура воздуха под газораспределительной решеткой – 90°C.

Наиболее существенное влияние на свойства покрытых таблеток аллохола оказывает толщина оболочки первого слоя (x_1), количество твина 80 (x_2), титана диоксида (x_3) и ОПМЦ (x_4) в первом слое, а также тартразина (x_5) во втором слое оболочки.

Взаимосвязь между изученными факторами и внешним видом поверхности оболочки таблеток аллохола описывается следующим уравнением:

$$y_1 = 3,18 - 0,12x_2 + 0,12x_4 - 0,21x_5 - 0,19x_1x_2 - 0,31x_1x_5 - 0,19x_2x_5 + 0,31x_4x_5$$

При увеличении количества тартразина и твина 80 в пленке качество ее поверхности ухудшается, а ОПМЦ – улучшается.

Процесс распадаемости покрытых таблеток аллохола в приборе "вращающаяся корзинка" взаимосвязан с изученными факторами следующим уравнением:

$$y_2 = 46,2 + 2,2x_1 - 5,0x_4 + 1,8x_5 - 3,0x_1x_3 - 1,5x_1x_4 + 3,6x_1x_5 - 4,1x_2x_3 + 1,1x_2x_4 + 1,2x_2x_5 - 1,4x_3x_5 - 2,6x_4x_5 + 0,6x_3^2 + 1,7x_4^2$$

Анализ уравнения регрессии показал, что увеличение толщины пленки способствует замедлению времени распадаемости таблеток аллохола. Однако введение в состав оболочки ОПМЦ не так заметно отражается на времени распадаемости покрытых таблеток аллохола при увеличении толщины пленки. Повышение количества ОПМЦ в пленке при любых сочетаниях уровней остальных четырех факторов ведет к существенному ускорению времени распадаемости покрытых таблеток аллохола.

В результате проведенных исследований предложен следующий состав пленкообразующей смеси (г на кг таблеток):

Раствор № 1	Метилцеллюлозы	13,5
(первый слой	Оксипропилметилцеллюлозы	9,0
оболочки)	Титана двуоксида	12,0
	Твина 80	6,0
	Воды дистиллированной	750,0
Раствор № 2	Метилцеллюлозы	4,5
(второй слой	Оксипропилметилцеллюлозы	3,0
оболочки)	Титана двуоксида	4,0
	Твина 80	2,0
	Тартразина	0,4
	Воды дистиллированной	250,0

Таблетки аллохола с защитной полимерной оболочкой соответствуют требованиям ГФ XI к таблеткам и ВФС-42-1752-87 по содержанию желчных кислот.

3. Разработка оптимального состава и режимов нанесения кишечнорастворимой оболочки на таблетки аллохола

Для больных с патологией слизистой желудка с целью исключения местнораздражающего действия желчи, а также ее инактивации под воздействием кислоты хлороводородной желудочного сока проведены исследования по созданию кишечнорастворимых таблеток аллохола.

В качестве пленкообразователя для покрытия таблеток аллохола использовали водный раствор натрия АФЦ. Учитывая хорошие технологические свойства метилцеллюлозы, было апробировано два приема ее использования для покрытия таблеток аллохола: в смеси с водным раствором натрия АФЦ и для нанесения подложки. Для улучшения эластичности и внешнего вида оболочки на основе натрия АФЦ в ее состав вводили пигменты, пластификаторы и красители.

Установлено, что лучшего качества оболочка образовывалась при использовании смеси растворов натрия АФЦ и МЦ, а также пластификатора - глицерина. Эффективность действия красителей зависит от вида пигмента. При отсутствии в оболочке красителя наиболее эффективными пигментами является титана двуоксид. При использовании красителей (кислотного красного 2С и тартразина) действие титана двуоксида как вещества улучшающего внешний вид оболочки снижается.

Процесс образования пленки на поверхности таблеток аллохола и однородность в массе покрытых таблеток зависит от порядка введения

МЦ и вида добавок. Однородность в массе таблеток аллохола наилучшая в тех случаях, когда на поверхность таблеток сначала наносить изолирующий слой из МЦ, а в пленкообразующий раствор натрия АФЦ вводить твин 80 без пигмента.

На механическую прочность покрытых таблеток аллохола существенно влияет вид пигмента - использование титана двуоксида ведет к получению таблеток с высокой механической прочностью.

При толщине оболочки около 35 мкм покрытые таблетки аллохола не распадались в искусственном желудочном соке на протяжении 2-х часов. Диффузия компонентов таблеток в искусственном желудочном соке была наименьшей при использовании в качестве пластификатора твина 80.

Для создания кишечнорастворимых таблеток аллохола рационально использовать смесь растворов натрия АФЦ и МЦ, титана двуоксид, твин 80 и глицерин. Использование тартразина и кислотного красного 2С в качестве красителей требует увеличения толщины оболочки и количества титана двуоксида, что ведет к замедлению времени распадаемости покрытых таблеток аллохола в искусственном кишечном соке. Поэтому целесообразно предложить оболочку без красителей с использованием пигментов - титана двуоксида и угля активированного.

С помощью метода случайного баланса было изучено влияние пятнадцати фармацевтических факторов на процесс образования и качество кишечнорастворимой оболочки на поверхности таблеток аллохола.

Изменение температуры воздуха под газораспределительной решеткой от 85 до 95° С не влияет на основные показатели качества покрытых таблеток аллохола, поэтому для интенсификации процесса сушки целесообразно температуру охлаждаемого воздуха поддерживать в интервале 90 - 95° С.

Интенсивность подачи пленкообразующего раствора из-за низкой склеивающей способности раствора натрия АФЦ в сравнении с МЦ может быть высокой - 40 - 42 мл/мин · кг.

Толщина оболочки 35 мкм является достаточной для скрытия темной окраски ядер таблеток аллохола.

Увеличение количества МЦ в пленкообразующем растворе от 25 до 40% (к сухому остатку натрия АФЦ) способствует повышению механической прочности и устойчивости покрытых таблеток к распадаемости в искусственном желудочном соке. С учетом информации,

полученной при изучении реологических свойств растворов натрия АФЦ и МЦ, рациональным соотношением этих полимеров может быть концентрация МЦ в 5% растворе натрия АФЦ от 25 до 40%.

С помощью смеси пигментов - титана двуоксида и угля активированного можно создавать разнообразную гамму оттенков таблеток - черные, темно-серые и серые, что целесообразно для таблеток с темной окраской ядра и позволяет уменьшить толщину оболочки, интенсифицировать процесс её нанесения и исключить красители.

С увеличением количества пластификатора от 10 до 20% (к массе полимеров) улучшается качество образованной оболочки, причем твин 80 способствует повышению устойчивости покрытых таблеток в кислой среде. Рационально вводить 15% твина 80 в состав пленкообразующей системы.

Для частичного перевода натрия АФЦ в АФЦ таблетки во влажном состоянии обрабатывали 0,1n раствором кислоты хлороводородной. Увеличение количества 0,1n раствора кислоты хлороводородной способствует повышению устойчивости таблеток аллохола.

С целью придания оболочке лучшего внешнего вида и устойчивости к действию искусственного желудочного сока использовали гидрофобные вещества - воск белый и октастеарат сахарозы. Воск белый более гомогенно распределяется на поверхности покрываемых таблеток и увеличивает их устойчивость к воздействию искусственного желудочного сока. Воск необходимо наносить на поверхность таблеток после использования 2/3 объема пленкообразующего раствора в количестве 0,5 г/кг таблеток.

Концентрация раствора натрия АФЦ влияет на качество покрытых таблеток аллохола. При использовании 3% раствора натрия АФЦ качество поверхности оболочки лучше, а механическая прочность покрытых таблеток выше, чем при использовании 5% раствора полимера.

При увеличении времени сушки покрытых таблеток аллохола большинство показателей качества таблеток улучшается. Поэтому целесообразно после окончания процесса подачи пленкообразующего раствора сушку покрытых таблеток проводить на протяжении 2 мин, а затем при выключенном калорифере и минимальной циркуляции таблеток - 3 мин.

Для повышения устойчивости покрытых таблеток к воздействию искусственного желудочного сока и придания поверхности таблеток

блеска - рашеро после смеси полимеров натрия АФЦ и МЦ наносить

КАНОНИЗЬКИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
БІБЛІОТЕКА

раствор МД, содержащий до 10% твина 80.

На основании проведенных исследований рекомендован оптимальный состав для покрытия таблеток аллохола кишечнорастворимой оболочкой (г на кг таблеток):

Раствор № 1	Натрия АМЦ	30,0
	Метилцеллюлозы	8,0
	Твина 80	5,8
	Титана двуоксида	1,6
	Угля активированного	2,4
	Воды дистиллированной	600,0
Раствор № 2	Метилцеллюлозы	5,6
	Твина 80	0,6
	Воды дистиллированной	280,0

4. Разработка состава и технологии покрытия таблеток с гидрофобной поверхностью

Выбор вспомогательных веществ для таблеток из гидрофобных веществ является многофакторным процессом, который предусматривает изучение свойств различных композиций таблеточных масс. На примере совершенствования и оптимизации состава и технологии таблеток с окрашенным труднорастворимым веществом нитроксолином исследовалась взаимосвязь между природой и количеством вспомогательных веществ и качеством полученных таблеток.

Установлено, что при использовании гидрофиллизированного аэросилома крахмала картофельного в смеси с лактозой таблетки нитроксолина распадаются быстрее. Среди связывающих веществ лучшие результаты получены при использовании раствора поливинилпирролидона (ПВП). Добавление натрия лаурилсульфата способствует быстрой распадаемости и меньшей истираемости таблеток нитроксолина.

С помощью дробного факторного эксперимента (ДФЭ) исследовано влияние количества вспомогательных веществ в таблетке (x_1), давления прессования (x_2), концентрации раствора ПВП (x_3), количества аэросила (x_4) и лактозы (x_5) в таблетке и температуры сушки гранул (x_6) на истираемость, распадаемость таблеток нитроксолина и количественное содержание препарата в них.

Взаимосвязь между изученными факторами и истираемостью таблеток в установке псевдоожиженного слоя описывается следующим уравнением:

$$y_1 = 0,94 - 0,04x_1 + 0,08x_3 - 0,04x_4 - 0,06x_5 - 0,16x_6$$

Из уравнения следует, что с увеличением температуры сушки гранул, массы таблетки, количества аэросила и лактозы в их составе, истираемость падает, а повышение концентрации раствора ПВП приводит к обратному эффекту.

Распадаемость таблеток в лабораторном идентификаторе процесса распадаемости взаимосвязана следующей моделью:

$$y_2 = 40,3 - 29,5x_1 + 9,8x_2 + 12,1x_3 + 9,3x_4 - 2,1x_5 - 9,4x_6$$

Анализ уравнения показывает, что с увеличением массы таблетки и температуры сушки гранул время распадаемости таблеток уменьшается.

Контролировали количественное содержание нитроксилина в таблетках после приготовления (y_3) и после их хранения при повышенной температуре (y_4):

$$y_3 = 99,4 + 1,1x_1 + 2,3x_3 + 1,3x_4 - 0,9x_5 + 2,6x_6$$

$$y_4 = 100,0 + 1,2x_1 + 0,4x_4 - 1,0x_5 + 0,5x_6$$

Как видно из уравнений регрессии, тенденция к уменьшению содержания препарата в таблетках наблюдается при увеличении количества лактозы в составе таблетки. Остальные факторы способствуют стабильности нитроксилина в таблетках.

Предложенный состав таблеток-ядер нитроксилина включает следующие компоненты (в г):

Нитроксилина	0,05000
Лактозы	0,02125
Крахмала картофельного	0,02125
Аэросила	0,00100
Поливинилпирролидона	0,03600
Талька	0,00100
Кальция стеарата	0,00100

При выборе пленкообразующего состава для покрытия таблеток нитроксилина полимерной оболочкой были исследованы водные растворы различных пленкообразователей, а также изучено влияние пластификаторов, пигментов и красителей. Лучший внешний вид и распадаемость имели таблетки нитроксилина, покрытые оболочкой, содержащей смесь метилцеллюлозы с оксипропилметилцеллюлозой или поливинилпирролидонсм. Для улучшения растворимости пленки в ее состав необходимо вводить твин 80, а качества поверхности — титана двуоксид и тартразин или кислотный красный 2С.

С помощью ДФЭ типа 2^{II}-7 было изучено влияние на внешний вид таблеток нитроксолина, распадаемость в различных приборах и содержание действующего вещества в покрытых таблетках одиннадцати количественных факторов: толщины пленки (x_1), количества МД в % к ОПМД (x_2), количества титана двуоксида (x_3) и твина 80 (x_4), концентрации раствора полимера (x_5), количества тартразина (x_6) и кислотного красного (x_7), температуры орошаемого воздуха (x_8), скорости орошения таблеток (x_9), времени досушки покрытых таблеток (x_{10}), количества воска белого (x_{11}).

Внешний вид покрытых таблеток нитроксолина с изученными факторами связан следующей моделью:

$$y_I = 4,06 + 0,30x_1 + 0,13x_2 + 1,13x_3 + 0,25x_4 + 0,06x_5 - 0,44x_7 - 0,06x_8 + 0,13x_9 - 0,06x_{10}$$

Анализ уравнения регрессии показал, что увеличение количества титана двуоксида и толщины пленки наиболее существенно улучшает, а увеличение количества кислотного красного 2С - ухудшает внешний вид покрытых таблеток нитроксолина.

Сила влияния изученных факторов на распадаемость покрытых таблеток нитроксолина в приборе "вращающаяся корзинка" показана на рис. 2 (величины линейных коэффициентов обозначены столбцом соответствующей высоты).

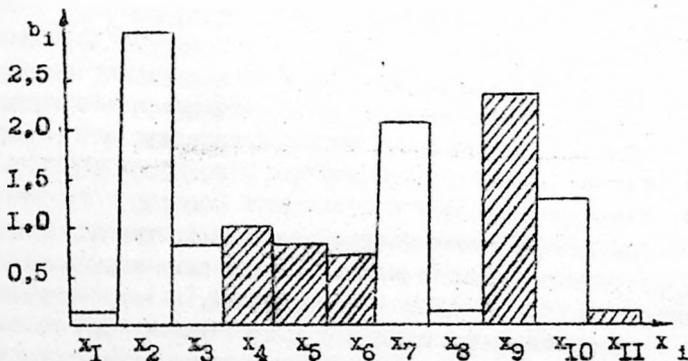


Рис. 2. Относительная сила влияния изученных факторов на распадаемость покрытых таблеток нитроксолина в приборе "вращающаяся корзинка", мин (заштриховано - для отрицательных коэффициентов, незаштриховано - для положительных)

Количественное содержание нитроксолина после приготовления

таблеток (U_2) и искусственного хранения при температуре 50°C - 60 суток (U_3), определяли в 1,5% растворе натрия гидрокарбоната по методике ГФ XI. Величина U_2 находилась в пределах 96,0 - 104,3%, а U_3 - 90,4 - 99,4%.

Оптимальный состав пленкообразующего раствора для покрытия таблеток нитроксолина защитной полимерной оболочкой (г на кг таблеток):

Метилцеллюлозы	5,60
Оксипропилметилцеллюлозы	5,60
Титана диоксида	1,68
Твина 80	1,68
Тартразина	0,08
Воды дистиллированной	560,00

Покртые полимерной оболочкой таблетки нитроксолина исследовали на биологическую доступность в опытах на животных.

На основании результатов исследований получены уравнения фармакокинетики нитроксолина в виде таблеток с сахарной оболочкой (1) и полимерной пленкой (2), а также суспензии (3):

$$C_t = 171,25(e^{-0,4537t} - e^{-0,6673t}) \quad (1)$$

$$C_t = 70,30(e^{-0,2219t} - e^{-0,4184t}) \quad (2)$$

$$C_t = 30,60(e^{-0,2146t} - e^{-1,5446t}) \quad (3)$$

С помощью уравнений произведен расчет ряда фармакокинетических показателей. Максимальная концентрация нитроксолина в крови кроликов наблюдается после перорального введения водной суспензии через 1,48 ч; таблеток с сахарной оболочкой - 1,80 ч; а таблеток с полимерной пленкой - 3,23 ч. Отмечен пролонгирующий эффект разработанной полимерной оболочки при относительной биологической доступности 121,2%; для таблеток с сахарной оболочкой - 100%, что свидетельствует о рациональности разработанной лекарственной формы нитроксолина.

В ы в о д ы

1. Изучены физико-химические свойства и оптимальные соотношения пленкообразующих систем на основе натрия ацетилфталилцеллюлозы, метилцеллюлозы и твина 80. Реологические исследования показали вязкопластичность и тиксотропность систем, что доказывает стабильность и обратимость их структуры и высокую седиментационную устойчивость.

2. Разработан оптимальный состав таблеток-ядер аллохола и показана возможность их получения с использованием сухой желчи. Предложено использовать в качестве вспомогательных веществ сахарную пудру, глину белую, гранулированный крахмал, магния карбонат основной и кальция стеарат. Для улучшения распадаемости таблеток из труднорастворимого комплексного препарата аллохола использован гранулированный крахмал, состоящий из смеси крахмала картофельного, глины белой и глицерина, который придает пластичность таблеточной массе.

3. Покрытие таблеток аллохола защитной полимерной оболочкой с целью маскировки темной окраски поверхности ядер таблеток осуществляется в два этапа: вначале пленкообразующей смесью, состоящей из метилцеллюлозы, оксипропилметилцеллюлозы, твина 30 и титана двуоксида - для грунтовки, а затем - смесью вышеназванных компонентов и тартразина - для окраски поверхности покрытых таблеток. Оптимальные режимы нанесения защитной полимерной оболочки на таблетки аллохола предусматривают обеспыливание и предварительный прогрев таблеток в пределах 1 мин при температуре окружающего воздуха 90° С, скорости подачи раствора 20-26 мл/мин-см, давлении воздуха на распылительной форсунке - 2 атм и времени досушки покрытых таблеток - 2 мин. Толщина пленки для таблеток с окрашенными веществами должна быть не менее 50 мкм.

4. Для покрытия таблеток аллохола кишечнорастворимой полимерной оболочкой предложено использовать смесь натрия ацетилфталилцеллюлозы и метилцеллюлозы, твин 80, а также воск белый, титана двуоксид и уголь активированный.

5. Путем целенаправленного подбора вспомогательных веществ - смеси крахмала картофельного с лактозой в соотношении 1:1 в качестве разрыхлителей; аэросила - гидрофиллизатора; раствора поливинилпирролидона - связывающего и гидрофиллизующего; смеси скользящих веществ - талька, аэросила, кальция стеарата, получены таблетки-ядра труднорастворимого гидрофобного вещества - нитроксолина с улучшенной распадаемостью и высокими механическими характеристиками.

6. Покрытие таблеток нитроксолина полимерной оболочкой в установке псевдоожиженного слоя рекомендуется осуществлять с помощью смеси оксипропилметилцеллюлозы и метилцеллюлозы, в качестве пигмента и красителя использовать титана двуоксид и тартразин, для улучшения смачиваемости таблеток-ядер вводить твин 80.

Оптимальные режимы нанесения полимерной оболочки на таблетки нитроксилина в установке псевдоожиженного слоя соблюдаются при использовании 2-3% растворов полимеров со скоростью их подачи 14-16 мл/мин·кг, при температуре охлаждаемого воздуха - 90° С и времени досушки покрытых таблеток - 2 мин. Толщина пленки на труднорастворимых препаратах с гидрофобной поверхностью должна быть не более 30 мкм.

7. Проведено биофармацевтическое изучение покрытых полимерной оболочкой таблеток нитроксилина в опытах на животных. Установлено, что полимерная оболочка обладает пролонгирующим эффектом при относительной биологической доступности препарата 121,2%.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Гуреева С.Н., Ракша А.С. Совершенствование технологии таблеток нитроксилина // Тез. докл. науч. конф. "Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки". - Харьков, 1986. - С. 87-88.
2. Гуреева С.Н. Разработка оптимальных режимов производства таблеток нитроксилина // Тез. докл. Всесоюз. конф. "Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лек. препаратов". - Львов, 1987. - С. 280.
3. Гуреева С.Н. Регулирование растворимости таблеток нитроксилина с помощью вспомогательных веществ // Тез. докл. II Межинститутской обл. конф. молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины. - Запорожье, 1987. - С. 20.
4. Демчук И.А., Гуреева С.Н. Исследование процесса покрытия таблеток водными растворами метилцеллюлозы и поливинилпирролидона // Тез. докл. III Межинститутской конф. молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины. - Запорожье, 1988. - С. 35.
5. Применение математического планирования эксперимента при создании таблетированных препаратов в условиях химико-фармацевтического объединения / Т.А. Грошовый, Е.В. Маркова, С.Н. Гуреева и др. // Тез. докл. Всесоюз. науч.-техн. сов. "Автоматизация и компьютеризация научных исследований, технологических процессов и проектных работ". - М., 1988. - С. 16.
6. Гуреева С.Н. Влияние состава пленкообразующего раствора на время распадаемости таблеток нитроксилина // Тез. докл. Всесо-

- из. науч.-техн. конф. "Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами".- Харьков, 1989.- С. 30.
7. Сравнительная оценка вспомогательных веществ при получении таблеток методом влажной грануляции /Т.А. Грошовый, В.Н. Мамотенко, С.Н. Гуреева и др. // Тез. докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. "Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами".- Харьков, 1989.- С. 28.
 8. Гуреева С.Н., Грошовый Т.А., Ракша А.С., Демидова Е.В. Оптимизация промышленного производства таблетированных препаратов. Сообщ. 4. Выбор вспомогательных веществ с целью усовершенствования технологии таблеток нитроксилина / Запорож. мед. инст.- Запорожье, 1989.- 8 с.- Деп. в НИО Медбиозкономика 05.04.89. № 474 - мб 89.
 9. Гуреева С.Н., Грошовый Т.А., Ракша А.С. Оптимизация промышленного производства таблетированных препаратов. Сообщ. 5. Разработка оптимальных режимов прессования таблеток нитроксилина / Запорож. мед. инст.- Запорожье, 1989.- 8 с.- Деп. в НИО Медбиозкономика 05.04.89. № 475 - мб 89.
 10. Грошовый Т.А., Гуреева С.Н. Оптимизация промышленного производства таблетированных препаратов. Сообщ. 6. Исследование процесса покрытия таблеток экстракта валерианы полимерной пленкой в псевдооживленном слое / Запорож. мед. инст.- Запорожье, 1989.- II с.- Деп. в НИО Медбиозкономика 05.04.89. № 476 - мб 89.
 11. Грошовый Т.А., Гуреева С.Н., Сокирко В.И. Сравнительная оценка пленкообразующих растворов для покрытия таблеток аллохола полимерной оболочкой в псевдооживленном слое // Передовой производственный опыт в медицинской и микробиологической промышленности, рекомендуемый для внедрения. Науч.-техн. информ. сб. ст. / ВНИИСЭТИ.- М., 1989.- Вып. 10.- С. 19-24.
 12. Грошовый Т.А., Борисенко Ю.Б., Гуреева С.Н. Изучение процесса покрытия таблеток натрия ацетилфталилцеллюлозой в псевдооживленном слое // Химико-фармац. журн.- 1990.- Т. 24. № 4.- С. 62-65.
 13. Оптимизация промышленного производства таблетированных препаратов / Т.А. Грошовый, Р.А. Беряк, С.Н. Гуреева и др. // Тез. докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. "Состояние и перспективы со-

здания готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов". - Харьков, 1990. - С. 53-54.

14. Гуреева С.Н. Исследование процесса нанесения полимерной оболочки на таблетки, содержащие окрашенные компоненты // Тез. докл. IУ Межинститутской обл. конф. молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины. - Запорожье, 1990. - С. 25.
15. Гуреева С.Н., Проценко И.Н., Сокирко В.И. Изучение качественных факторов при выборе пленкообразующего состава с целью покрытия таблеток аллохола для детской практики защитной полимерной оболочкой // Пути повышения эффективности фармацевтической науки и практики: Сб. науч. тр. / Запорож. мед. инст. - Запорожье, 1991. - С. 188-191.
16. Гуреева С.Н., Грошовый Т.А., Ракша А.С. Изучение состава пленкообразующих систем для покрытия таблеток нитроксилина полимерной защитной оболочкой в псевдооживленном слое // Пути повышения эффективности фармацевтической науки и практики: Сб. науч. тр. / Запорож. мед. инст. - Запорожье, 1991. - С. 191-193.

Гуреева