

*А. В. Филимонова*

## **НЕКОТОРЫЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИОЛОВ В КАЧЕСТВЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРИ КОНСТРУИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

*Научный руководитель д-р фарм. наук, проф. Гаврилов А. С.*

*Кафедра фармации*

*Уральский государственный медицинский университет, г.Екатеринбург*

**Резюме.** Изучено влияние состава наполнителей таблеточной массы валидола на ее физико-химические и технологические характеристики. Показано, что введение изомальта способствует повышению пластических свойств смеси, увеличению сыпучести, повышению прочности таблеток, улучшению внешнего вида, органолептических свойств при неизменном уровне распадаемости и стабильности при хранении. Установлено оптимальное соотношение компонентов, %: валидол – 7,5-8, кальция стеарат 0,7-1,0, изомальт 92,0 – 92,8.

**Ключевые слова:** прямое прессование, таблетки, полиолы, изомальт, левоментолментил изо-валерат.

The filler effects on physicochemical and technological characteristics of validol tablet mass were studied. It was shown that isomalt introduction promotes plastic properties of mixture: increasing the flowability and tablet strength, also improved appearance, organoleptic properties. The optimal ratio of components, %: validol - 7.5-8, calcium stearate 0.7-1.0, isomalt 92.0 - 92.8.

**Keywords:** direct compression tablets, polyols, isomalt, levomentolmentil isovalerate.

**Актуальность.** Анализ данных литературы свидетельствует о том, что по мнению большинства исследователей, полиолы являются перспективными веществами для применения в различных сферах фармацевтического производства (разработка новых и совершенствование составов вспомогательных компонентов уже зарегистрированных композиций), поскольку наряду с оптимальными технологическими свойствами, фармакологической инертностью использование полиолов позволяет получать стабильные при хранении (в течение заявленного срока годности) лекарственные

формы требуемых органолептических характеристик. Отсутствие необходимости применения распространенных корригентов вкуса (сахароза, декстроза), некоторых сенсibiliзирующих наполнителей (лактоза) позволяет существенным образом расширить круг возможных потребителей фармацевтической продукции.

**Цель:** изучить возможность применения отдельных полиолов и/или их смесей с другими вспомогательными веществами в составе твердых лекарственных форм.

**Материалы и методы.** Левоментоламентил изовалерат (валидол) (ФСП-42-8323-06), изомальт («Palatinit DC-100®» Beneo), сорбитол (NEOSORB®DC), ксилитол (XYLISORB®DC), лактоза-200 Mesh (Saputo), лактоза DC («Granulac-80®» Meggle). Изучение физико-химических, технологических свойств, стабильности - по действующим методикам ГФ Российской Федерации 13 издания.

### Результаты и их обсуждение.

Важнейшими характеристиками таблеточной массы являются сыпучесть, насыпная плотность, пластичность частиц. Высокая сыпучесть (более 1 г/сек) обеспечивает равномерную подачу прессуемого материала в матрицу таблеточного пресса и, соответственно, отклонение в массе отдельных таблеток в пределах требований ГФ. Значение насыпной плотности таблеточной массы, упруго-пластические свойства существенным образом влияют на качество получаемых таблеток, технико-экономические показатели прессования.

В работе изучали влияние полиолов на технологические характеристики таблеточных масс и получаемых таблеток (табл. 1). В лабораторный смеситель загружали навески различных наполнителей (полиолов), валидола стеарата кальция в соотношении 91,8:7,5:0,7, перемешивали, таблетировали с помощью ручного гидравлического пресса при давлении 100 кгс/см<sup>2</sup>.

**Таблица 1.** Влияние различных наполнителей на свойства таблеточной массы и получаемых таблеток

Наименование наполнителя	Свойства таблеточной массы			Свойства получаемых таблеток		
	Сыпучесть, г/сек	Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	Коэффициент Кеккеля см <sup>2</sup> /кгс	Прочность Н	Распадаемость, мин.	Прочность при истирании, %
Изомальт DC*	5,7±0,1	0,85±0,02	0,0145±0,0013	96,8±5,2	6,1±0,12	99,6±2,1
Ксилит	2,1±0,2	0,80±0,04	0,0107±0,0011	92,4±3,1	7,3±0,15	96,5±5,1
Лактоза для прямого прессования*	3,1±0,3	0,75±0,03	0,0130±0,0014	34,6±2,8	4,9±0,20	98,6±4,8
Сорбит	2,4±0,6	0,75±0,02	0,0135±0,0013	95,8 ± 6,1	5,1±0,11	98,1±4,9
Лактоза**	4,0±0,1	0,72±0,04	0,0108±0,013	69,2±3,8	4,2±0,20	97,4± 5,0
Контроль**	5,5±0,1	0,80±0,02	0,0100±0,0011	80,1±2,1	4,5±0,19	98,7± 4,7

Примечание к таблице: таблеточные массы получены путем (\*) - смешивания; (\*\*) - влажной грануляцией.

Из таблицы видно, что различные полиолы по-разному влияют на свойства таблеточных масс. Установлено оптимальное значение сыпучести 5,76 г/сек в опыте с

изомальтом, что находится на уровне контроля ( $5,45 \pm 0,01$  г/с). Применение других полиолов значительно снижает сыпучесть. По нашему мнению это связано со значением сыпучести исходного наполнителя, а так же способностью левоментоламентил изовалерата частично растворяться в мономолекулярных полиолах (ксилит, сорбит).

Установлено, что изученные наполнители можно расположить в ряд по убыванию пластических свойств: изомальт, сорбит, лактоза-DC, лактоза моногидрат, сахара (контроль). При этом пластические свойства частиц изомальта практически в 1,5 раза выше контроля. Данное наблюдение подтверждается результатами анализа качества опытных и контрольных вариантов таблеток. Распадаемость и прочность на истирание таблеток статистически равны и соответствуют требованиям [8]. Однако прочность таблеток на основе изомальта на раздавливание значительно выше. По нашему мнению, это объясняется более высокой пластичностью частиц изомальта, о чем свидетельствует коэффициент Хеккеля в сравнении с контролем ( $0,0145 \pm 0,0013$  и  $0,0100 \pm 0,0011$ ). Таким образом, данные таблицы свидетельствуют о предпочтительности применения изомальта в качестве наполнителя таблеток валидола.

На следующей стадии работ исследовали влияние количества жидкой субстанции (валидола) на свойства таблеточных масс и полученных таблеток.

В смеситель загружали навески смеси изомальта и стеарата кальция в соотношении 99:1, затем различные количества валидола, перемешивали, таблетировали с помощью ручного гидравлического пресса. Результаты представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Влияние концентрации лубрикантов на качественные характеристики таблеток

Наименование	Стеарат кальция					Стеариновая кислота		Стеарат магния	
	0,0	0,2	0,5	0,7	1,0	0,7	1,0	0,7	1,0
Концентрация % мас.									
Распадаемость минут	$4,1 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,1$
Усилие выталкивания, кг	$3,8 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$
Устойчивость прессования*	Не соотв.	Не соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

\*Таблетки белого или белого с сероватыми вкраплениями цвета, характерного запаха ментола. По внешнему виду должны соответствовать требованиям [8, 9]

\*\*Таблетки желтовато-белого цвета, значительная мраморность на поверхности.

Из таблицы 2 видно, что таблетки, имеющие в своем составе компоненты в соотношениях опытов 2-4 соответствуют требованиям НД по всем показателям и статистически не отличаются от контроля. Полученные в опыте 1 таблетки не удовлетворяют требованиям НД по показателю «описание» вследствие появления пятен избыточного валидола, не сорбированного поверхностью наполнителя.

Снижение концентрации валидола менее 7,5% позволяет обеспечить качество таблеток на уровне требований НД, однако нерационально, т.к. приводит к увеличению расхода наполнителя и массы таблетки. Таким образом, оптимальным является содержание валидола в таблеточной массе 7,5-8,0%.

В таблице 3 представлены результаты влияния концентрации лубрикантов в смеси валидол : изомальт 7,5 : 92,5. Образцы таблеточных масс загружали в бункер-питатель таблеточного пресса РТМ-12, отмечая устойчивое прессование в течение 3 часов без затираания таблеточной массы на поверхности матриц.

**Таблица 3.** Влияние концентрации лубрикантов на качественные характеристики таблеток

Наименование	Стеарат кальция					Стеариновая кислота		Стеарат магния	
	0,0	0,2	0,5	0,7	1,0	0,7	1,0	0,7	1,0
Концентрация % мас.									
Распадаемость, минут	4,1±0	4,7±0	5,0±0	5,2±0	6,1±0	3,9±0	6,4±1	4,8±1	5,9±0,
Усилие выталкивания, кг	3,8±0	2,5±0	2,3±0	2,0±0	2,2±0	2,6±0	2,4±0	2,3±0	2,0±0,
Устойчивость прессования*	Не соотв.	Не соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

\*Соответствует: устойчивое прессование при скорости вращения ротора 30 оборота в минуту в течение 3 часов; не соответствует – затираание таблеточной массы на поверхности матриц и пуансонов.

Как видно из таблицы 3, введение в состав лубрикантов практически в два раза снижает усилие выталкивания таблеток из матриц. Снижение концентрации стеаратов менее 0,7% приводит к увеличению усилия выталкивания таблеток из матриц выше контроля (2,2±0,2), что может являться причиной быстрого износа пресс-инструмента, снижения устойчивости прессования. Поэтому предложено использовать в качестве лубриканта стеараты кальция или магния в количестве 0,7-1,0%.

Результаты оценки органолептических свойств группой из 20 добровольцев свидетельствуют о том, что по органолептическим свойствам опытные образцы имеют более высокий процент положительных оценок, чем контроль. Отмечается умеренная сладость и менее жгучий вкус. По нашему мнению, это обусловлено большей твердостью и умеренной сладостью изомальта в сравнении с сахарозой.

В работе изучали влияние давления прессования на распадаемость таблеток валидола (табл.2 оп.3). Навески 0,8 г таблеточной массы 91,5: 7,5: 1,0 прессовали ручным гидравлическим прессом при давлении 50, 70 и 100 кгс/см<sup>2</sup> (таблица 4).

**Таблица 4.** Влияние давления прессования на свойства таблеток

Давление, кгс/м <sup>2</sup>	Распадаемость, мин		Прочность, Н	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
50	4,3±0,12	2,1±0,2	100,0± 3,3	10,8±2,1
70	4,45±0,14	3,2±0,3	102,2± 5,7	60,2±2,5
100	4,7±0,15	4,4±0,1	110,0± 5,7	80,1±3,1

Как видно из таблицы, давление прессования, в области изученных пределов, практически не влияет на распадаемость и прочность таблеток в опыте, в отличие от контроля, где наблюдается значительное увеличение прочности с ростом давления прессования. По нашему мнению, различие опытных и контрольных вариантов объясняется высокими пластическими свойствами частиц изомальта. В результате давления 50 кгс/см<sup>2</sup> достаточно для образования прочных таблеток на основе изомальта.

Распадаемость опытных образцов статистически выше контроля. Однако при давлении 100 кгс/см<sup>2</sup> показатели статистически равны.

Результаты влияния скорости прессования на свойства таблеток представлены таблице 5.

**Таблица 5.** Влияние скорости прессования на свойства таблеток валидола

Скорость вращения ротора, об/мин	Предложенный состав			Контроль		
	Прочность, Н	Распадаемость, мин	Отклонение отдельных таблеток, %	Прочность, Н	Распадаемость, мин	Отклонение отдельных таблеток, %
10	96,8±5,2	6,9±0,3	-1,4±0,8	80,1±2,1	5,5±0,4	-1,9±1,1
20	89,4±3,6	5,8±0,2	-1,3±0,7	66,8±1,5	2,2±0,2	-1,7±0,9
30	86,5±4,0	5,2±0,5	-1,1±1,4	16,1±1,1	1,1±0,7	-0,4±1,9
40	82,9±4,4	4,0±0,8	-1,6±2,4	5,6±2,3	0,2±0,2	0,5±2,0

Из таблицы видно, что имеется одинаковая зависимость снижения прочности при увеличении скорости прессования. Это объясняется сокращением экспозиции порошков под давлением. Установлено, что опытные и контрольные варианты по-разному реагируют на увеличение скорости прессования при неизменном усилии сжатия. При увеличении скорости с 10 до 30 оборотов в минуту прочность таблеток контроля снижается в пять раз. При 40 оборотов в минуту получить прочные образцы таблеток не удалось. Таблетки в опыте в области изученных параметров обладают прочностью в несколько раз выше, чем контрольные даже при скорости вращения ротора таблеточного пресса 40 оборотов в минуту. Снижение прочности при тех же условиях составляет всего 10% в сравнении с образцами, полученными при скорости 10 оборотов в минуту. Это объясняется отличными пластическими свойствами частиц изомальта и сыпучестью таблеточной массы в сравнении с изученными нами наполнителями и контролем.

В результате промышленных испытаний подтверждено устойчивое прессование 50 кг таблеточной массы при скорости вращения ротора таблеточного пресса 22 об/мин. Выход процесса по сырью составил 97%, что выше регламентного. Экономия сырья объясняется исключением трех стадий технологического процесса: влажная грануляция, сушка, сухая грануляция. Выход по валидолу составил 90%, что выше, чем по регламенту (85%), что объясняется отсутствием стадии сушки, а следовательно, снижением потерь левоментол-ментилового эфира изовалериановой кислоты. Качество полученных таблеток соответствует требованиям [9].

Образцы таблеток расфасовывали в банки оранжевого стекла, укупоривали крышками и исследовали стабильность при хранении методом «ускоренного старения» [8] при температуре 40°C (ускоренно) и 20°C. Образцы таблеток после хранения полностью соответствовали требованиям НД по основным показателям и были стабильны при хранении в течение 2 лет.

### **Выводы**

1 Изучено влияние состава наполнителей таблеточной массы валидола на ее физико-химические и технологические характеристики. Установлено, что изомальт, об-

ладает требуемыми свойствами для прямого прессования, что позволяет получать таблетки, качество которых превышает значения аналогичных показателей контроля по прочности и распадаемости.

2 Исследовано влияние ингредиентов таблеточной смеси на ее характеристики. Показано, что введение изомальта способствует повышению пластических свойств смеси, увеличению сыпучести, повышению прочности таблеток, улучшению внешнего вида, органолептических свойств при неизменном уровне распадаемости и стабильности таблеток при хранении. Установлено оптимальное соотношение компонентов, %: валидол – 7,5-8, кальция стеарат 0,7-1,0, изомальт 92,0 – 92,8.

3 Проведены промышленные испытания, отмечена стабильная работа оборудования и устойчивое прессование таблеточных масс на основе изомальта на скорости вращения ротора таблеточного пресса до 40 оборотов/минуту. Выход процесса по сырью 97%. Качество опытных таблеток соответствует НД.

4 Изучена стабильность таблеток валидола при хранении. Показано, что опытные образцы стабильны при хранении в течение двух лет.

*Filimonova A. V.*

## **METODIC ASPECTS OF POLYOLS USAGE AS ADJUVANTS IN CONSTRUCTION OF DIFFERENT TYPES OF DOSAGE FORMS**

*Tutor: professor Gavrilov A. S.*

*Department of pharmacy*

*Ural state medical university, Ekaterinburg*

### **Список литературы**

1. Muzíková J, Pavlasová V. Energy evaluation of the compaction process of directly compressible isomalt [Текст] /J. Muzíková, V.Pavlasová // Ceska Slov Farm. 2011 Feb;60(1):11-6.
2. Kauko K. Mäkinen. Sugar Alcohols, Caries Incidence, and Remineralization of Caries Lesions [Текст] / Kauko K. Mäkinen. A Literature Review International Journal of Dentistry. – Volume 2010 (2010), Article ID 981072
3. Mareen Smuda Degradation Pathways of Vitamin C [Текст] / Mareen Smuda// Angewandte Chemie International Edition. – Volume 52, . – Issue 18. – P. 4887–4891, April 26, 2013
4. Cruz Serrano; Jose Antonio Method for obtaining a mixture of probiotics, prebiotics nutrients with synergistic symbiotic action/ United States Patent Application 20110212224 September 1, 2011
5. Вальтер М.Б. Постадийный контроль в производстве таблеток [Текст] М.Б Вальтер, О.Л.Тютенков, Н.А. Филиппин /.- М. : Медицина, 1982.- С.114.
6. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков хранения лекарственных средств на основе метода ускоренного старения при повышенной температуре МЗ СССР И-42-2-82 / Инструкция И 42-2-2-82. МЗ СССР. ММП. – М. – 1983.- 13 с.
7. Государственная фармакопея СССР XI издания.вып.2 / Государственная фармакопея СССР XI издания.вып.2 // М.:Медицина, 1991.
8. Жуйкова, Н.Н. Комплексный наполнитель для прямого прессования основе лактозы и микрокристаллической целлюлозы [Текст] / Н.Н. Жуйкова, О.С. Саблина, Е.А. Штокарева, А.С. Гаврилов // Химико-фармацевтический журнал. - Москва. - (8)2009.-С.50-52.
9. Пат. 25 26118 Российская Федерация, МПК<sup>51</sup>. Коронародилатирующее лекарственное средство [Текст] / Филимонова А.В, Гаврилов А.С, Третьякова Ю.А; патентообладатель Открытое акционерное общество "Ирбитский химико- фармацевтический завод". Заявлено: 14.05.2013. Опубликовано: 20.08.2014 Бюл. № 23