

УДК 615.4.012

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Хаджиева З.Д., Кузнецов А.В., Бирюкова Д.В.

ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА» Минздравсоцразвития России, Пятигорск,
e-mail: n_niki7@mail.ru, doctorkav@list.ru

Приводится обзор современных смазывающих вспомогательных веществ, способствующих повышению качества таблеток, решению проблемы уменьшения силы трения, оптимизации технологического процесса прессования и повышению износостойкости оборудования. Обозначены подходы к оценке эффективности действия и технологические приемы использования смазывающих вспомогательных веществ. Показана перспектива использования смазывающих веществ растительного происхождения. Обоснована необходимость комплексного изучения влияния различных факторов при выборе смазывающих в связи с вариабельностью свойств таблетлируемых лекарственных веществ. Приведены сравнительные характеристики некоторых вспомогательных веществ. Актуализированы исследования по созданию новых и обоснованию выбора известных смазывающих вспомогательных веществ.

Ключевые слова: смазывающие вспомогательные вещества, таблетки, качество, давление, сила выталкивания, трение, пресс-инструмент

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF USE OF AUXILIARY SUBSTANCES IN MANUFACTURE OF MEDICAL PRODUCTS

Khadzhieva Z.D., Kyznecov A.V., Birukova D.V.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: n_niki7@mail.ru, doctorkav@list.ru

Provides an overview of modern lubricating excipients to improve the quality of tablets to reduce the problem of the friction force, optimization of the compaction process and increase the wear resistance equipment. Designated approaches to evaluating the effectiveness of the technology and techniques for using lubricating excipients. Prospects for the use of lubricants plant. The necessity of a comprehensive study of the influence of different factors when choosing a lubricant due to different properties of drugs. Comparative characteristics of some excipients. Actualized research to develop new and justify the choice of lubricants known excipients.

Keywords: greasing auxiliary substances, tablets, force of pushing out, friction, the press tool

Вспомогательные вещества выполняют важнейшую роль в рецептурах и технологии готовых лекарственных препаратов независимо от вида лекарственной формы. При производстве таблеток они способствуют обеспечению однородности дозирования лекарственных веществ, механической прочности, распадаемости, растворимости, стабильности таблеток в процессе хранения, локализации места действия, скорости высвобождения действующих веществ, а также технологичности процесса таблетирования. Современные исследования по созданию новых и совершенствованию используемых технологий таблеток носят многоплановый характер. При этом проблема трения при таблетировании, его влияния на технологичность процесса, качество таблеток и пути его нивелирования с помощью вспомогательных веществ (ВВ), затрагивается только в фрагментарных исследованиях. Это актуализировало осмысление и систематизацию накопленных знаний относительно применения антифрикционных ВВ в производстве таблеток.

Контактирующими материалами процесса трения являются частицы прессуемой массы, таблетка, рабочая поверхность

питателя и пресс-инструмента, т.е. трение происходит при всех операциях таблетирования. При дозировании, силы сцепления, в том числе и трения скольжения, между частицами компонентов обычно превосходят гравитационные силы, что приводит к образованию устойчивых скоплений, препятствующих сыпучести материала, и, как следствие, нарушению однородности массы таблеток. При прессовании, кроме внутреннего, прогрессирует внешнее трение прессуемого материала с поверхностью канала матрицы. Часть давления прессования тратится на его преодоление, происходит перераспределение плотности таблеток по высоте. Потери усилия прессования на внешнее трение компенсируются увеличением давления и зависят от коэффициента трения в паре материал порошка – материал матрицы, размера поперечного сечения и качества обработки ее стенок, наличия смазки. Трение на операции выталкивания таблетки из матрицы зависит от дисперсности порошка, формы и состояния поверхности частиц, механических свойств материала, упругих свойств пресс-формы и давления прессования. Доказано их влияние на неоднородное, самопроизвольное

увеличение размеров таблетки при снятии с неё давления, однородность боковой поверхности, наличие сколов, микротрещин и механическую прочность таблеток. Особенно эта зависимость проявляется при высокоскоростном таблетировании материала с упругими свойствами. Кроме этого, компенсация трения увеличением давления обуславливает и повышение силовых условий работы пресс-инструмента, снижая его эксплуатационные характеристики и повышая возможность загрязнения таблеток продуктами износа [3, 4].

С целью уменьшения величины трения при прессовании используют различные технологические приемы, которые условно можно разделить на косвенные и прямые. К косвенным относятся приемы, направленные на снижение усилия прессования и устранение шероховатости поверхности частиц материала. Они предусматривают:

- оптимизацию прессуемости таблетлируемого материала путем добавления связывающих ВВ и обоснование оптимальной остаточной влажности прессуемого материала;
- сглаживание поверхности частиц (гранул) при добавлении глидантов, ВВ, улучшающих скольжение, или ПАВ, адсорбционные слои которых сглаживают микрорельеф частиц, уменьшая коэффициент трения между ними;
- применение наполнителей с низкой абразивностью.

К прямым приемам относится введение в состав рецептур антифрикционных ВВ, которые подразделяют на глиданты, смазывающие (лубриканты) и антиадгезивы. Однако четкого разделения функций этих ВВ нет, одно и то же вещество может ис-

пользоваться с разными целями. Так, широко используемый тальк, влияет как глидант и смазывающее. Действие талька основано на взаимном скольжении слоев, состоящих из частиц прочной гексагональной формы. Частицы силиката в слоях связаны ван-дер-ваальсовыми силами сцепления, поэтому связь в слоях значительно прочнее, чем между слоями. Эффективность антифрикционного действия талька повышается по мере увеличения дисперсности. Об этом можно судить по меньшей силе выталкивания, требующейся в случае применения, например, высокодисперсного талька. Крахмал, кроме свойств глиданта, позволяет решать и другие производственные задачи при таблетировании, выполняя функции антиадгезива, дезинтегранта и связующего ВВ (в виде раствора).

Последние годы повышается обоснование применения в качестве глиданта (и антиадгезива) аэросила, связанное с вариативностью лекарственных веществ (ЛВ) и соответственно их свойств. Путем химической модификации его гидрофильной поверхности получены и гидрофобные варианты, а механического воздействия на частицы – уплотненные и деструктурированные типы [9]. При этом все марки аэросила представляют собой белые мелкодисперсные аморфные порошки, состоящие из высокоочищенного кремния диоксида (не менее 99%) . Его широкое применение основано на таких свойствах, как чрезвычайно маленькие размеры частиц, их однородность и сферическая форма, высокая степень чистоты [5]. Основой выбора марки аэросила для различных рецептур являются лиофильность и удельная поверхность (таблица).

Удельная поверхность некоторых марок аэросила

Гидрофильные аэросилы	Удельная поверхность, м ² /г	Гидрофобные аэросилы	Удельная поверхность, м ² /г
Аэросил 90	90 ± 15	Аэросил R 104	150 ± 25
Аэросил 130	130 ± 25	Аэросил R 106	250 ± 30
Аэросил 150	150 ± 15	Аэросил R 972	110 ± 20
Аэросил 200	200 ± 25	Аэросил R 974	170 ± 20
Аэросил 300	300 ± 30	Аэросил R 202	100 ± 20
Аэросил 380	380 ± 30	Аэросил R 805	150 ± 25
Аэросил ОХ 50	50 ± 15	Аэросил R 812	260 ± 30
Аэросил МОХ 80	80 ± 20	Аэросил R 812 S	220 ± 25

Исследование влияния аэросила различных марок на снижение трения скольжения модельных ЛВ с различными свойствами позволило составить ряд предпочтительности – Аэросил R 972 (гидрофобный), 200W (уплотненный), 380 и 200 (гидрофильные).

При исследовании влияния количества Аэросила-200 и Аэросила-380 на снижение величины трения скольжения модельных порошкообразных ЛВ, нами подтверждены данные литературы, что эффективность применения аэросила тем выше, чем хуже

сыпучесть модельной смеси. Показано, что чрезмерно малое, так и большое количество не эффективно влияет на сыпучесть смеси. Малое количество ведет к неравномерному обволакиванию прочих частиц коллоидным кремния диоксидом. Это, в свою очередь, ведет к недостаточному ослаблению сил притяжения между частицами и к плохой сыпучести. Слишком большое количество аэросила ведет к почти полному обволакиванию частиц коллоидным кремния диоксидом. При этом существенно возрастают силы притяжения между отдельными частицами аэросила, что не способствует снижению трения скольжения. Показано, что обоснованное количество аэросила позволило улучшить сыпучесть модельных порошкообразных смесей от 8 до 13 %.

Согласно доступным данным литературы, исследования отечественных ученых по расширению ассортимента глидантов носят эпизодический характер. Одним из примеров этих немногочисленных работ является обоснование криопорошка, представляющего собой вещество природного происхождения, содержащего водоросли, и/или оболочки семян культурных растений, и/или глину.

Исследования смазывающих ВВ показывают, что универсальной смазки не существует. Их выбор зависит от свойств материала, метода производства таблеток, знаний и опыта разработчика. В качестве смазывающих веществ применяются жиры, жирные кислоты и их соли (кислота стеариновая, кальция и магния стеараты), тальк, углеводороды (вазелиновое масло) и некоторые ВМС (твин-80, ПЭГ-4000), количество которых регламентируется нормативными документами [8].

Полиэтиленгликоль 4000 и 6000, также известные как Carbowax 4000 и 6000, являются водорастворимыми смазочными материалами. Как правило, полиэтиленгликоль используют при влажном гранулировании в виде водных, спиртовых или водно-спиртовых растворов с различными связующими ВВ.

Минеральные масла очищенных нефтепродуктов являются эффективными смазывающими и антиадгезивами. Однако их применение ограничено, во-первых в связи с образующейся пятнистостью на поверхности таблеток после прессования и, во-вторых, с необходимостью прессования гранулята в течение 24 часов после приготовления, т.к. масло имеет тенденцию проникать в гранулы и терять эффективность смазывающего действия.

Основными представителями смазывающих ВВ остаются кислота стеариновая

и ее соли, последние применяют в порошкообразном и гранулированном состоянии. Гранула стеарата представляет собой агломерат тонких первичных частиц, которые благодаря действию сдвига, постепенно, слоями распределяются по стенке матрицы, в результате образующаяся пленка обеспечивает смазывающий эффект достаточно долго. При изучении параметров влагосодержания, гигроскопичности и термической десорбции кальция стеарата и магния стеарата было установлено, что в отличие от кислоты стеариновой, они являются гигроскопичными соединениями и в условиях повышенной относительной влажности способны поглощать из воздуха влагу, находящуюся в соединениях в связанном и свободном состоянии. Данная влага испаряется в диапазоне температур 40–105 °С. В зависимости от фирм производителей изученные образцы ВВ различаются по содержанию влаги и сорбционной емкости, что делает важным изучение этих параметров. Эндотермические эффекты для кальция стеарата ($T_{max} = 125,7^\circ\text{C}$) и магния стеарата ($T_{max} = 113^\circ\text{C}$) вызваны плавлением кристаллической структуры соединений и переходом ее в аморфное состояние. Следует учитывать, что по форме и размерам эти ВВ, в зависимости от производителей, тоже отличаются [1].

При разработке рецептуры рекомендуется обращать внимание на совместимость ВВ с активными компонентами. Несмотря на то что, как правило, лубриканты вводятся в сухую смесь в количестве 1–3 %, в ряде случаев их металлосодержащие представители взаимодействуют с ЛВ. В качестве примера можно привести вещества, которые несовместимы с часто используемым магния стеаратом: аспартам, ацетилсалициловая кислота, некоторые витамины, большое количество алкалоидов. В таких рецептурах используют лубриканты растительного происхождения, например – Sterotex, порошкообразная смесь триглицеридов жирных кислот соевого или хлопкового масел и зарегистрированная под торговой маркой Abitec Corporation.

Фармацевтическим концерном MERCK KGaA выпускаются растворимые в воде стеараты растительного происхождения под торговой маркой Parateck® LUB: CST – кальция стеарат; MST – магния стеарат и STA – кислота стеариновая. Стабильные размер частиц и площадь поверхности стеаратов марки Parateck® LUB способствуют формированию устойчивой смазки, а их эффективные смазывающие свойства гарантируют последовательные результаты. В фармацевтических рецептурах в Европе,

США используется лубрикант французской компании Gattefosse Compritol® 888 АТО, (Glyceroli dibehenas), представляющий собой сложный эфир глицерина и остатков С22 жирных кислот. Compritol® 888 АТО характеризуется температурой плавления 69–74 °С и частицами, близкими к сферической форме с размерами $30 \text{ мкм} < D_{50} < 40 \text{ мкм}$. Благодаря сферической структуре частиц, которая в процессе щадящего смешивания практически не претерпевает физических изменений, Compritol® 888 АТО оказывает значительно меньшее влияние на прочность таблеток, скорость дезинтеграции и кинетику высвобождения ЛВ в отличие от магния и кальция стеарата [6].

Применение Compritol® 888 АТО и стеаратов марки Parateck® LUB позволяет решать и проблему, возникающую при создании шипучих таблеток, которая присутствует при использовании липофильных лубрикантов – появление после дезинтеграции нерастворимых частичек в виде пенообразного тонкого слоя. Перспективно для шипучих рецептур применение и Натрий стеарил фумарата – Pruv® (белый кристаллический порошок, растворимость в воде при 25 °С – 0,005 г/100 мл; плотность (насыпная) – 0,2–0,35 г/мл; температура плавления –224–245 °С). В сравнении с классическим смазывающим ВВ – магния стеаратом, он обладает следующими преимуществами: более гидрофильный, относительно инертен, имеет высокую точку плавления; превосходящую прочность таблетки при эквивалентном давлении прессования; более низкое усилие выталкивания таблетки. По предварительным данным оптимальной концентрацией натрия стеарил фумарата считается 1–2% от массы таблетки [7].

Обоснование применения смазывающих ВВ представляет собой комплексные исследования изучения влияния на процесс таблетирования и качество таблеток следующих факторов: пути введения, количество, растворимость, фракционный состав, совместимость, механическая прочность, дезинтеграция, доступность и др. [10].

Смазывающие ВВ могут наноситься на рабочие поверхности пресс-инструмента и путем внутреннего (на стадии увлажнения) или внешнего (на стадии опудривания) введения в таблетлируемую массу в количествах, регламентированных НД. Особое значение имеют технологические приемы по введению смазывающих ВВ в рецептуры с легкоплавкими компонентами, например, бромкамфоры рацемической $T_{пл}$. Так, применение спиртового раствора кислоты

стеариновой на стадии увлажнения позволило с большей эффективностью покрывать каждую частицу таблетлируемого материала, создавая на поверхности слой смазывающего вещества. Кроме этого, раствор частично растворенных легкоплавкой бромкамфоры рацемической ($T_{пл} = 50 \text{ °С}$) и кислоты стеариновой ($T_{пл} = 108 \text{ °С}$) на стадии сушки гранулята создает на поверхности гранул более тугоплавкую смесь, препятствующую плавлению от разогрева при прессовании и налипанию таблеточной массы на пуансоны [2].

Одним из вариантов оптимизации выбора лубрикантов для шипучих таблеток является принцип главного компонентного анализа по критериям – сила выталкивания, механическая прочность и время дезинтеграции таблеток. Модель включает систематические вариации данных и описывает корреляцию между различными вариантами составов. Результаты отражаются графически, что облегчает их интерпретацию. Для количественной оценки эффективности смазывающего вещества предложен метод, основанный на определении силы выталкивания, выраженной как соотношение между усилием на нижнем пуансоне и временем извлечения таблетки (то есть по кривым выталкивания). Используемый подход позволяет сделать вывод об эффективности ВВ на основании изучения зависимости формы кривой выталкивания от содержания смазывающего вещества в таблетлируемой массе.

Отдельной проблемой, как следствие процесса глобализации фармации, является доступность смазывающих ВВ качества «для фармацевтического применения», а также подходов к нормированию их количества, которую мы рассмотрим в следующем сообщении.

Выводы

Показана значимость смазывающих ВВ, как детерминанты нивелирования трения в таблетировании, а также их роль в создании таблеток с заданными свойствами, оптимизации технологичности процесса производства и эффективности использования оборудования. Однако аналитическое обобщение литературных данных показало, что в сравнении с другими функциональными группами, антифрикционным ВВ, особенно в отечественных исследованиях, пока уделяется недостаточное внимание. Это касается системных исследований, как по созданию новых, так и экспериментально – теоретическому обоснованию применения известных смазывающих ВВ.

Список литературы

1. Быков В.А., Дубинская В.А. Исследование влагообмена стеариновой кислоты, кальция стеарата и магния стеарата // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – №2. – С. 41–45.
2. Гаврилов А.С., Конева Л.А., Петров А.Ю. Оптимизация способа получения таблеток бромкамфоры рацемической // Хим. фарм. ж. – 2003. – Т. 37; № 9. – С. 52–54.
3. Емшанова С.В. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм): дис ... д-ра фарм. наук. – М., 2008. – 308 с.
4. Захаров С.М. Задачи компьютерной трибологии // Трение и износ. – 2002. – Т. 23, № 3. – С. 34–39.
5. Майзельс А. Использование коллоидного диоксида кремния Aerosil® в фармацевтической промышленности // Фармацевтические технологии и упаковка – 2008. – № 5. – С. 20–22.
6. Могилюк В. Лубриканты для твердых лекарственных форм: Compritol 888 АТО и Precirol АТО 5 // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – №6. – С. 60–63.
7. Стоянов Э., Воллмер Р. Изготовление шипучих таблеток Новости GMP «Промышленное обозрение // Фармацевтическая отрасль. – 2009. – №5. – С. 16–20.
8. Дилова В., Митева Ж., Арнаудова П. Влияние на смазочный агент вверху физико-механические и кинетические показатели на таблетке // Фармация (България). – 2006. – 53, №1. – С. 21–23.
9. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicondioxides as glidants for pharmaceutical excipients / S. Jonat, S. Hasenzahl, M. Drechsler, P. Albers, K.W. Wagner, P.C. Schmidt // Powder Technology. – 2004. – №1-2. – P. 31–43.
10. Laich T., Reher M, Kissel T., Voss G.M. Versuche zur Direkttablettierung pflanzlicher Trockenextrakte unter Verwendung eines internen und eines externen Schmiersystems // Pharm. Ind. – 1995. – № 11. – С. 950–958.

References

1. Bykov V.A., Dubinskaja V.A. Issledovanie vlagoobmena stearinovoj kisloty, kal'cija stearata i magnija stearata. Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal, 2010. no. 2. pp. 41–45.

2. Gavrilov A.S., Koneva L.A., Petrov A.Ju. Optimizacija sposoba poluchenija tabletok bromkamfory racemicheskoj // Khim. farm. zh. 2003. T. 37; no. 9. pp. 52–54.

3. Emshanova S.V. Obespechenie kachestva otechestvennykh lekarstvennykh sredstv (optimizacija tekhnologii i sovershenstvovanie standartizacii tabletirovannykh lekarstvennykh form): dis ... doktora farm. nauk: M, 2008 308 p.

4. Zakharov S. M. Zadachi komp'yuternoj tribologii // Trenie i iznos. 2002, tom 23, no. 3. pp. 34–39.

5. Majjzel's A. Ispol'zovanie kolloidnogo dioksida kremnija Aerosil® v farmaceuticheskoj promyshlennosti // Farmaceuticheskie tekhnologii i upakovka 2008. no. 5. pp. 2022.

6. Mogiljuk V. Lubrikanty dlja tverdykh lekarstvennykh form: Compritol 888 АТО i Precirol АТО 5 // Farmaceuticheskaja otrasl'. 2010. no. 6. pp. 60–63.

7. Stojanov Eh., Vollmer R.. Izgotovlenie shipuchikh tabletok Novosti GMP «Promyshlennoe obozrenie. Farmaceuticheskaja otrasl'» 2009. no. 5. pp. 16–20.

8. Dilova V., Miteva Zh., Arnaudova P. Vlijanie na smazvashhija agent v»erkhu fiziko-mekhanichnite i kinetichnite pokazateli na tabletkite. Farmacija (B»lgarija) 2006. 53, no. 1. pp. 21–23.

9. Jonat, S., Hasenzahl, S., Drechsler, M., AlbersP., Wagner, K. W., Schmidt, P. C. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicondioxides as glidants for pharmaceutical excipients. Powder Technology, 2004. no. 1–2 pp. 31–43.

10. Laich T., Reher I M, Kissel T., Voss G. M. Versuche zur Direkttablettierung pflanzlicher Trockenextrakte unter Verwendung eines internen und eines externen Schmiersystems // Pharm. Ind. 1995, no. 11. pp. 950–958.

Рецензент –

Молчанов Г.И., д.ф.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук Пятигорского филиала ГОУ ВПО Северо-Кавказского ГТУ, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 16.04.2012