

УДК 615.011:615.453.3

DOI: 10.15587/2519-4852.2017.91895

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЗВОЛОЖУВАЧА ТА МЕТОДУ ГРАНУЛЮВАННЯ НА ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГРАНУЛ ЦЕОЛІТУ ПРИРОДНОГО

© В. Д. Рибачук

Мета: вивчити вплив методу гранулювання, виду та концентрації допоміжних речовин на технологічні властивості гранул цеоліту природного.

Методи: Гранули готували з використанням лабораторних екструдера, змішувача-гранулятора та дражжувального котла. Згідно методик ДФУ, визначали насипну густина до та після усадки, плинність, стійкість гранул до стирання та час розпадання.

Результати: За результатами проведених досліджень вивчено вплив методу гранулювання на технологічні властивості гранул, обґрунтовано оптимальні концентрації крохмального картопляного клейстеру та розчину полівінілпіролідону на рівні 7–10 % та 5–10 %, як зв'язуючих речовин для отримання гранул цеоліту природного при гранулюванні за допомогою екструдера, змішувача-гранулятора та дражжувального котла.

Висновки: Доведено вплив виду та концентрації зволожувача, а також способу гранулювання на технологічні властивості гранул цеоліту природного. Результати експериментальних досліджень будуть використані у подальшому при розробці складу та технології таблеток, що містять цеоліт природний як активний фармацевтичний інгредієнт

Ключові слова: цеоліт природний, гранули, допоміжні речовини, плинність, насипна густина, час розпадання, стійкість до стирання

1. Вступ

Фармацевтичні препарати в твердих лікарських формах (гранули, таблетки, капсули) є складними системами, що містять комплекс діючих та допоміжних речовин. Їх якість залежить як від складу допоміжних компонентів так і від правильно обраної технології виробництва. У більшості випадків, невід'ємною складовою їх технології є гранулювання. Правильно обраний для конкретних умов спосіб гранулювання забезпечує отримання готового продукту із заданими технологічними показниками в залежності від потреб виробництва. Тому одним з найважливіших етапів при створенні твердих лікарських форм є дослідження впливу способу гранулювання, виду та концентрації допоміжних речовин на кінцеві технологічні властивості гранул [1].

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

Стрімкий розвиток науково-технічного потенціалу людства, урбанізація, погіршення екологічного стану навколишнього середовища призводять до негативного токсичного навантаження на організм людини. З повітрям, питною водою та продуктами харчування в організм потрапляють хімікати, важкі метали та радіонукліди. Накопичуючись в організмі людини дані речовини призводять до порушення гомеостазу, роботи внутрішніх органів та виникнення різноманітних захворювань [2]. Одним із ефективних шляхів усунення їх негативного впливу є ентросорбція [3]. Пошук та впровадження у виробництво нових ефективних ентросорбентів є одним з важливих завдань сучасної фармацевтичної науки. Перспективним джерелом для створення фармацевтичних препаратів з даною активністю є природні мінерали, се-

ред яких вигідно відрізняється своїми властивостями цеоліт природний [4].

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

Розробкою та впровадженням препаратів з цеолітом природним у різний час займались В. І. Чуєшов, Д. В. Рибачук, Л. В. Яковлева, О. Ю. Лонін, Т. В. Крутських та ін. У попередніх дослідженнях нами було досліджено технологічні властивості субстанції, досліджена кінетика гранулоутворення, технологічні аспекти прямого пресування та сушки гранул, визначено оптимальний вид упаковки та умови зберігання діючої речовини та продуктів на її основі [5–8].

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

Асортимент фармацевтичних препаратів ентросорбентів на ринку України представлений препаратами на основі вуглецевих компонентів, діоксиду кремнію, синтетичних полімерів та біополімерів, а також речовин рослинного походження [9]. Проте, на жаль, майже відсутні сорбенти на основі природних мінералів, і не має жодного ентросорбенту на основі цеоліту природного. Україна має величезні запаси цеоліту природного, що відрізняються низькою собівартістю. Проте на сьогоднішній день відсутні єдині технологічні підходи до створення препаратів в твердих лікарських формах на основі цеоліту природного. Розробка фармацевтичних препаратів з даною субстанцією дозволить вивести на ринок новий ефективний препарат на основі сировини вітчизняного виробництва, що зміцнить позиції українських фармацевтичних виробників.

5. Формулювання цілей (завдання) статті

Метою нашої роботи було вивчення впливу способу гранулювання, виду та концентрації допоміжних речовин на кінцеві технологічні властивості гранул цеоліту природного.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

В якості об'єктів дослідження слугували гранули цеоліту природного отримані з використанням 3 %, 5 %, 7 % і 10 % крохмального картопляного клейстеру та розчину полівінілпіролідону (ПВП). Дані зв'язуючі речовини були нами обрані оскільки вони є представниками речовин як природного так і синтетичного походження, а у готовому до застосування стані – різними за в'язкістю системи. Гранули готували методом вологого гранулювання з використанням лабораторного екструдера, лабораторного змішувача-гранулятора та лабораторного дражувального котла. Зразки гранул виготовляли за стандартною технологією додаючи зволожувач у кількості 25 % до порошкоподібних компонентів. Однак при отриманні гранул цеоліту з крохмалем картопляним окатуванням у дражувальному котлі, крохмаль картопляний попередньо змішували з порошком цеоліту природного та зволожували суміш гарячою водою.

Виготовлені гранули після сушки піддавались технологічному контролю. Визначались насипна густина, плинність, стійкість до стирання та час розпадання. Насипну густину (г/см^3) до та після усадки розраховували як співвідношення маси до відповідного об'єму гранул із застосуванням приладу Pharma Test PT-TD200 (Німеччина) (ДФУ п. 2.9.34 [10]). Плинність визначали методом лійки з вібропристроєм з застосуванням приладу ВП-12А (Україна) за методикою ДФУ п. 2.9.16 [10]. Стійкість до стирання гранул визначали з застосуванням фриабилятора Pharma Test PTF 10E/ER за методикою ДФУ п. 2.9.7 [10]. Час розпадання гранул визначали за допомогою приладу Pharma Test PTWS 120S за методикою ДФУ п. 2.9.1 [10].

В результаті експериментальних досліджень встановлено, що за показником насипної густини (рис. 1–4) модельні композиції гранул відносяться до групи речовин середньої щільності ($1,1 > \rho_n > 0,6$ [10]). На значення даного параметру впливають як вид і концентрація зволожувача так і обраний метод гранулювання. У випадку зволоження порошку крохмальним картопляним клейстером, використання змішувача-гранулятора дозволяло отримувати найбільш щільні гранули, а дражувального котла – більш легкі (рис. 1). Динаміка змін значень насипної густини після усадки дещо відрізнялась, найбільші значення даного параметру продемонстрували гранули отримані екструзією (рис. 2). Звертає на себе увагу факт зменшення параметру, що досліджується, зі збільшенням концентрації зволожувача, що може пояснюватись зростанням пористості гранул [8]. Різниця між значеннями густини до та після усадки свідчила про здатність гранул до усадки, яка зменшувалась по мірі збільшення концентрації зво-

ложувача. Гранули отримані з використанням ПВП, як зволожувача, були дещо легшими в порівнянні з гранулами зволоженими крохмальним картопляним клейстером, а в цілому вплив змінних параметрів технологічного процесу на даний показник мав схожий характер (рис. 3, 4).

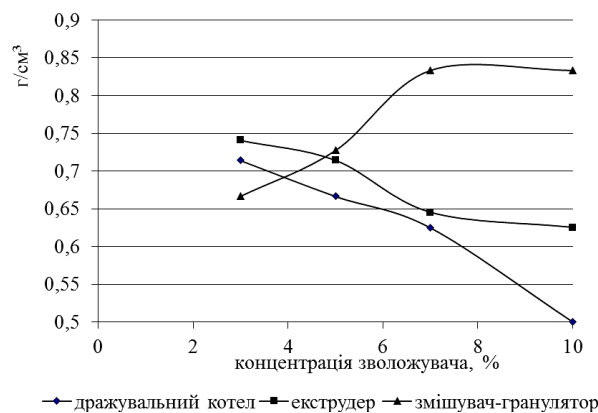


Рис. 1. Насипна густина до усадки гранул зволожених крохмальним картопляним клейстером

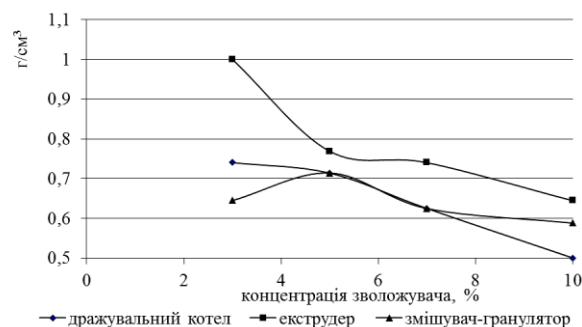


Рис. 2. Насипна густина після усадки гранул зволожених крохмальним картопляним клейстером

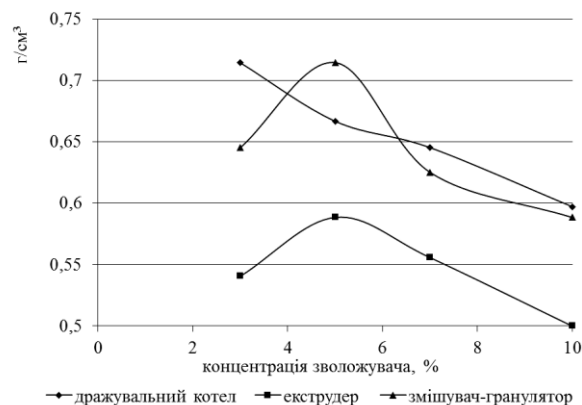


Рис. 3. Насипна густина до усадки гранул зволожених розчином ПВП

Результати вивчення плинності гранул показали, що даний показник також залежить як від концентрації зволожувача так і від обраного способу гранулювання. Плинність гранул отриманих зволоженням крохмальним картопляним клейстером (рис. 5) збільшувалась при збільшенні концентрації зволожувача від 3 % до 5 % (до 7 % у дражувальному котлі),

досягаючи свого максимуму, та зменшувалась при подальшому збільшенні густини клейстеру. Найбільшу плинність мали гранули отримані за допомогою змішувача-гранулятора, а найменшу – дражувального котла. При використанні ПВП зміна значень плинності мала схожий характер лише при гранулюванні у змішувачі-грануляторі (рис. 6).

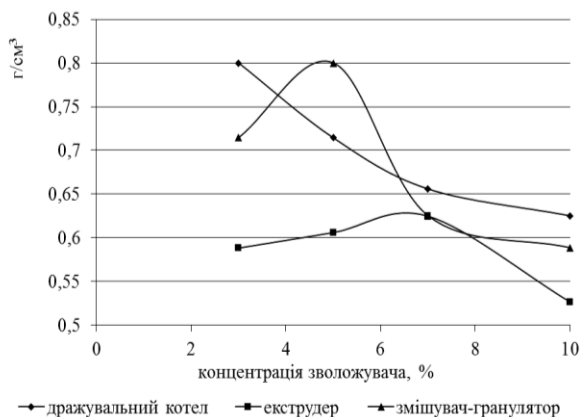


Рис. 4. Насипна густина після усадки гранул зволожених розчином ПВП

Значення плинності гранул отриманих за допомогою дражувального котла та екструдера зменшувались зі збільшенням концентрації зволожувача. Зміна значень плинності гранул у всіх випадках може бути пояснена ростом середнього розміру гранул, результати вивчення даного показника наведені в нашій попередній роботі [8]. Враховуючи той факт, що з практичної точки зору для забезпечення безперебійної роботи технологічного обладнання, найбільш прийнятними є значення плинності що перевищують 4 г/сек, дана інформація може слугувати критерієм для вибору як обладнання для гранулювання так і зволожувача в залежності від виробничих потреб.

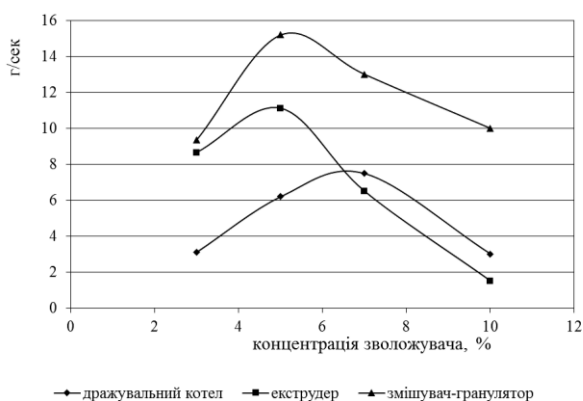


Рис. 5. Плинність гранул зволожених крохмальним картопляним клейстером

Експериментальні дані вивчення стійкості гранул до стирання засвідчило, що вимогам ДФУ за даним показником відповідають, в залежності від обраного обладнання, гранули отримані з додаванням крохмального клейстеру та ПВП в концентраціях

більших 5–7 %, втрата в масі для яких не перевищує 1 % (рис. 7, 8).

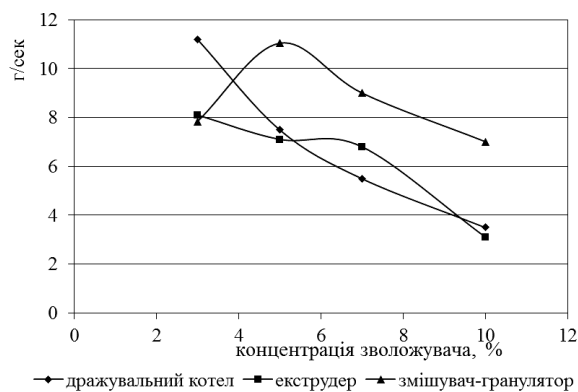


Рис. 6. Плинність гранул зволожених розчином ПВП

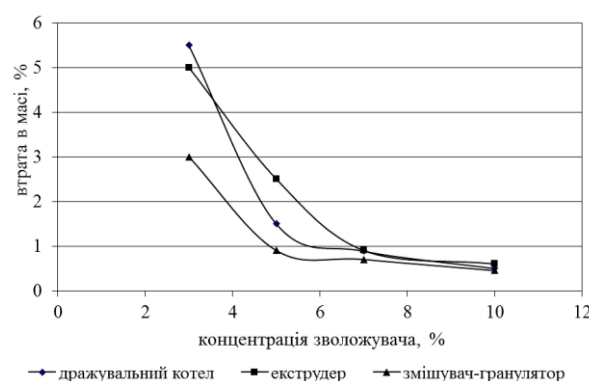


Рис. 7. Стиранність гранул зволожених крохмальним картопляним клейстером

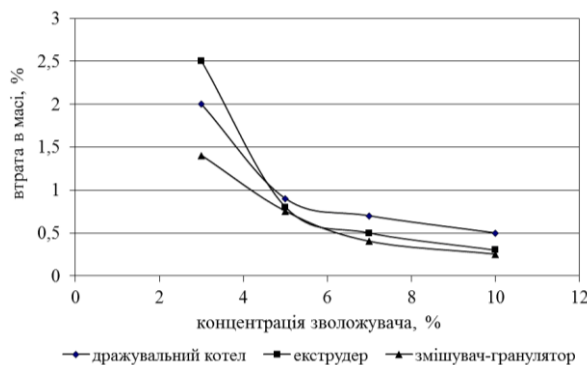


Рис. 8. Стиранність гранул зволожених ПВП

Завершальним етапом наших досліджень було вивчення впливу методу гранулювання на динаміку розпадання гранул у рідкому середовищі, яке проводили на прикладі модельних серій гранул отриманих з додаванням 7 % крохмального картопляного клейстеру та 5 % розчину ПВП Отримані експериментальні дані наведені на рис. 9, 10.

Аналіз результату експерименту показав, що спосіб гранулювання не впливає на даний показник, всі гранули продемонстрували свою відповідність вимогам ДФУ [10].

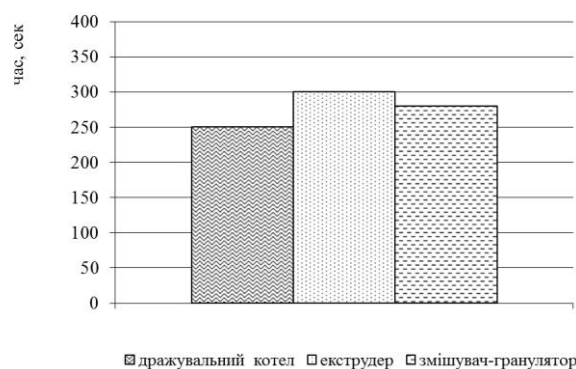


Рис. 9. Час розпадання гранул зволжених крохмальним картопляним клейстером

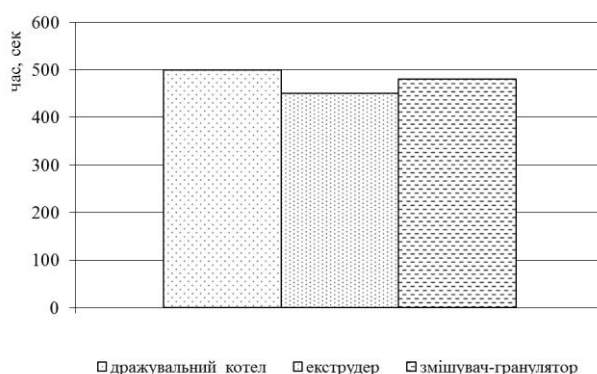


Рис. 10. Час розпадання гранул зволжених розчином ПВП

7. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

Досліджено вплив методу гранулювання, а також виду та концентрації зволожувача на технологічні властивості гранул цеоліту природного та доведено вплив даних параметрів на якість кінцевого продукту. На підставі аналізу даних експериментальних досліджень визначено, що найбільш оптималь-

ними концентраціями крохмального картопляного клейстеру і розчину полівінілпіролідону, як зв'язуючих речовин для гранулювання цеоліту природного, є концентрації на рівні 7–10 % та 5–10 % відповідно. Результати експериментальних досліджень будуть використані у подальшому при розробці складу та технології таблеток, що містять цеоліт природний як основний діючий компонент.

Література

1. Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes [Text] / S. C. Gad (Ed.). – New Jersey: John Wiley & Sons, 2008. – 1384 p.
2. Mudgal, V. Effect of toxic metals on human health [Text] / V. Mudgal, N. Madaan, A. Mudgal, R. B. Singh, S. Mishra // The Open Nutraceuticals Journal. – 2010. – Vol. 3, Issue 1. – P. 94–99. doi: 10.2174/18763960010030100094
3. Yulish, E. I. Enterosorption method in the treatment of intoxication syndrome [Text] / E. I. Yulish, B. I. Krivushev // Child's Health. – 2011. – Vol. 4, Issue 31. – P. 25–28.
4. Handbook of zeolite science and technology [Text] / M. A. Scott, A. C. Kathleen, K. D. Prabir (Eds.). – NY: Marcel Dekker, 2003. – 1204 p.
5. Бондарев, С. В. Вивчення гострої і специфічної токсичності нового ентеросорбента субстанції цеоліту [Текст] / С. В. Бондарев, Д. В. Рибачук, О. В. Ткачова та ін. // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 1. – С. 96–99.
6. Рибачук, В. Д. Вивчення впливу допоміжних речовин на пресуємість порошку цеоліту природного [Текст] / В. Д. Рибачук, Д. В. Рибачук // Вісник фармації. – 2010. – № 3. – С. 13–15.
7. Рибачук, В. Д. Вивчення вологопоглинання модельних сумішей з цеолітом природним [Текст] / В. Д. Рибачук // Вісник фармації. – 2011. – № 2. – С. 15–17.
8. Рибачук, В. Д. Вивчення кінетики утворення гранул цеоліту природного при різних способах гранулювання [Текст] / В. Д. Рибачук // Annals of Mechnikov Institute. – 2016. – № 4. – С. 88–96.
9. Компендум 2014 – лекарственные препараты [Текст] / ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2014. – 2448 с.
10. Державна Фармакопея України. Т. 1 [Текст]. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – 1130 с.

*Рекомендовано до публікації д-р фарм. наук, професор Гладух С. В.
Дата надходження рукопису 04.01.2017*

Рибачук Василь Дмитрович, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: v.d.rybachuk@gmail.com