

**А.А. Долматова¹, А.В. Филимонова¹, А.С. Гаврилов¹, Г.В. Малюгина²,
А.А. Тумашов³**

**ИНТЕНСИФИЦИРОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА
ДРАЖЕ**

¹Кафедра фармации

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,

²ОАО «Уралбиофарм»,

³Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, УрО РАН,
Екатеринбург, Российская Федерация

**A.A. Dolmatova¹, A.V. Filimonova¹, A.S. Gavrilov¹, G.V. Malygina²,
A.A. Tumashov³**

INTENSIFIED TECHNOLOGY OF DRAGEES PRODUCTION

¹Department of Pharmacy

Ural State Medical University

²JSC «Uralbiofarm»

³I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis,
Ural Department of the Russian Science Academy
Ekaterinburg, Russian Federation

Контактный e-mail: SuzukiYoko@yandex.ru

Аннотация. В статье рассмотрены влияние состава таблеточной смеси на технологические характеристики, обеспечивающие пригодность к прямому прессованию, результаты опытно-промышленных испытаний, стабильности водорастворимых витаминов.

Annotation. The article describes the influence of the composition of the tablet mixture to the technological characteristics, ensuring suitability for direct compression, results of pilot tests, the stability of water-soluble vitamins.

Ключевые слова: драже, прямое прессование, изомальт, поливитамин.

Keywords: dragees, tablets, direct compression, isomalt, multivitamin.

Введение

В настоящее время драже «Ревит» производят путем многоступенчатого наплаивания порошков субстанций на сахарные гранулы (крупку) с помощью сахарного сиропа [4]. Технологический процесс длителен (не менее 5 суток), трудоёмок, малопроизводителен, сопровождается значительными (более 5%) потерями. Нами было предложено интенсифицировать способ получения драже, заменив метод наплаивания на прямое прессование таблеточной смеси с последующим покрытием оболочкой полученных шарообразных таблеток-ядер.

Цель исследования - разработка состава и технологии производства шарообразных таблеток-ядер для драже «Ревит» методом прямого прессования с последующим покрытием их оболочкой.

Материалы и методы исследования

Материалы: витамин А (ретинола ацетат) (НД ФС 42-3029-94), витамин С (аскорбиновая кислота) (НД 42-13330-04, НД 42-14772-07, ФС 42-0218-07), витамин В₁ (тиамина хлорид) (НД ФС 42-0280-07), витамин В₂ (рибофлавин) (НД ФС 42-1305-89), сахароза (ФС 42-77-72), сорбит (ТУ-64-17-86, ФС 42-2660-89), гуммиарабик (Добавка Е414), воск пчелиный (ГФ IX ст.90, USP, BP), подсолнечника масло (ГОСТ 1129-93), декстроза, изомальт ST-PF или DC-100, тальк, магния стеарат, ароматизатор «Лимон» сухой, ароматизатор «Лимон-лайм» жидкий, сахарин по требованиям ТР/ТС 022/2012.

Методы. Получение драже «Ревит». Для приготовления таблеточной массы 1012,5 г, необходимой для производства драже «Ревит», в смеситель загружали компоненты, согласно ФСП ЛСР-008458/10-190810. Массу тщательно перемешивали, прессовали. Высота таблетки $6,7 \pm 0,2$ мм, средняя масса таблеток-ядер $0,27 \pm 0,1$ г. Определение внешнего вида и распадаемости, прочности на истирание таблеток определяли по методикам ГФ XI [3] с помощью приборов 545Р-АК8 и АК7. Для статистической обработки результат определения времени представлен в десятичном формате. Механическую прочность определяли путем нагрузки на ребро до разрушения (Erweka TDH-125). Полученные таблетки-ядра грунтовали, окрашивали и глянцевавали.

Математическую обработку результатов экспериментов проводили в соответствии с рекомендациями [2]. Графический анализ уравнений регрессии - в пакете статистических программ Statistica basic [1].

Исследование стабильности драже проводили методом «Ускоренное старение» при температуре 40°C. Качество драже анализировали по ФСП, количественный анализ проводили методом ВЭЖХ на базе Института органического синтеза им. И.Я. Постовского, УрО РАН по принятой методике. Для испытаний использовали опытные образцы шарообразных таблеток «Ревит», покрытых оболочкой (изготовлены на базе УБФ с. оп. 060715) и контрольные образцы драже «Ревит», изготовленные на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» (с. 250515) по традиционной технологии, на сроках хранения 0, 12, 15, 20 месяцев.

Результаты исследования и их обсуждение

Готовили модельные смеси, отличающиеся насыпной плотностью, сыпучестью, коэффициентом Хеккеля. В лабораторный смеситель загружали расчетные навески (табл.1) декстрозы, изомальта ST-PF или DC-100, и неизменное количество аскорбиновой кислоты, магния стеарата, перемешивали без измельчения. Результаты анализа свойств таблеточных масс и качества полученных таблеток-ядер представлены в табл.

Таблица

Влияние технологических свойств модельных смесей на ее свойства и
качество полученных таблеток-ядер.

Опыт №	Аскорбиновая кислота, %	Кальция стеарат, %	Глюкоза, %	Изомальт DC, %	Изомальт ST- PF, %	Свойства таблеточных масс			Свойства таблеток	
						Плотность, г/см ³	Сыпучесть, г/с	Коэффициент Хеккеля, см ² /Н	Прочность, Н	Распадаемость, мин
1	24,5 ₁	1,96	0,00	73,53	0,00	0,54±0,00	8,0±0,1	0,00112±0,00008	80,3±5,3	32±3
2	24,5 ₁	1,96	0,00	36,77	36,77	0,71±0,01	3,9±0,1	0,00102±0,00004	78,0±3,3	20±1
3	24,5 ₁	1,96	0,00	0,00	73,53	0,69±0,01	3,0±0,1	0,00080±0,00005	76,2±5,3	10±1
4	24,5 ₁	1,96	24,2 ₆	49,27	0,00	0,61±0,00	8,5±0,1	0,00748±0,00006	59,5±5,3	30±2
5	24,5	1,96	24,2 ₆	24,26	25,00	0,74±0,01	6,0±0,0	0,00077±0,00005	46,1±2,0	22±1
6	24,5 ₁	1,96	24,2 ₆	0,00	49,27	0,75±0,01	5,0±0,0	0,00079±0,00004	44,3±3,1	15±0
7	24,5 ₁	1,96	49,2 ₇	24,26	0,00	0,73±0,01	8,6±0,1	0,00112±0,00005	32,0±3,0	27±1
8	24,5 ₁	1,96	49,2 ₇	11,76	12,50	0,81±0,01	7,9±0,1	0,00086±0,00004	28,6±1,3	21±1
9	24,5 ₁	1,96	49,2 ₇	0,00	24,26	0,79±0,01	7,5±0,1	0,00081±0,00008	24,2±1,3	19±1
10	24,5 ₁	1,96	73,5 ₃	0,00	0,00	0,81±0,01	9,0±0,1	0,00089±0,00006	17,8±1,3	24±1

Из таблицы видно, что составы с насыпной плотностью не менее 0,61 г/см³, обладающие сыпучестью, не менее 5,0 г/сек, коэффициентом Хеккеля от 0,00063 до 0,00071 см²/ Н (опыты №№ 4-7), позволяют получать таблетки прочностью 30-60Н и распадаемостью 15-30 минут. Изменение свойств таблеточных масс за заявленные пределы приводит либо к ухудшению распадаемости, за рамки 15-30 минут или снижению, или увеличению прочности менее 30 Н или более 60 Н соответственно.

Для определения оптимальных фрикционных свойств таблеточных масс готовили смесь опыта № 5 с содержанием стеарата кальция от 0,3 до 2,5%. Полученные таблеточные массы прессовали пуансонами гидравлического пресса, отмечая усилие выталкивания таблеток из матрицы. Показано, что оптимальным усилием выталкивания 20-50 Н обладают таблеточные смеси, содержащие 1,0-2,0% стеарата. Таблетки отличаются гладкой поверхностью и кромками. Образцы, обладающие фрикционными свойствами за рамками

указанных пределов, отличаются расслоениями, сколами и трещинами на кромке.

Для определения оптимальной массы таблеток таблеточную смесь (табл. оп. № 5) прессовали пуансонами диаметром 7,0, 8,0 и 9,0 мм со сферической поверхностью радиусом 4,0, 4,5 и 5,0 мм и смещении центра сферы от кромки пуансонов на 0,5, 0,7 и 1,0 мм при давлении 250, 500, 700 и 900 Н/см². В опытах варьировали массу навески, помещаемую в пространство между матрицей и пуансонами при неизменной высоте получаемых шарообразных таблеток 6,7, 7,7, 8,7 мм. Измеряли прочность полученных таблеток. Таблетки массой 0,24 г, диаметром 7,0 мм, 0,45 г, диаметром 8,0 мм и 0,76 г, диаметром 9,0 мм имели прочность 30 Н. Таблетки массой 0,87 г, диаметром 9,0 мм имели прочность 60 Н. В результате показана возможность получения шарообразных таблеток-ядер массой от 0,24 до 0,87 г, прессование которых при давлении от 500 до 700 Н/см² позволяет достичь соответствующего внешнего вида (без сколов и расслоений), прочности от 30 до 60 Н, распадаемости до 30 минут при устойчивой работе таблеточного пресса. Превышение давления прессования более 700 Н/см² приводит к расслоению получаемых таблеток.

Для определения влияния скорости наполнения матриц на прочность таблеток таблеточную массу табл. оп. № 5 прессовали пуансонами диаметром 7,0 мм роторного таблеточного пресса РТМ-12 со скоростью вращения ротора 23, 33 и 45 об/мин (скорость наполнения матрицы 1,3, 0,8, 0,5 секунд). Таблетки, полученные при скорости вращения ротора 23 и 33 об/мин, имеют среднюю массу 0,25±0,2 г и прочность 40±10 Н. Таблетки, полученные при скорости вращения ротора 45 об/мин, имеют массу 0,22 г (при полном опускании нижнего пуансона) и прочность менее 20Н. Таким образом, регламентирована скорость вращения ротора не более 33 об/мин (скорость наполнения матрицы, не менее 0,25 г/с).

Для проверки работоспособности полученных значений пределов сыпучести, насыпной плотности и коэффициента Хеккеля готовили таблеточные смеси на основе неизменного количества витаминов А, В₁, В₂, С и наполнителя (смесь сахарной пудры и сорбита) при условии варьирования соотношения сахарной пудры и сорбита. Установлено, что соотношение сахарная пудра/сорбит 1/1 обеспечивает соответствие технологических свойств таблеточной массы установленным выше пределам. Таблеточную массу прессовали. Отмечено устойчивое прессование и качество таблеток (отклонение в массе отдельных таблеток, менее 7%, распадаемость 13 минут, прочность на истирание 97%, прочность на раздавливание 65 Н). Полученные таблетки покрывали оболочкой. Установлено устойчивое покрытие таблеток в дражировочном котле.

Данные анализа стабильности внешнего вида, массовой доли водорастворимых витаминов в составе шарообразных таблеток «Ревит», покрытых оболочкой, в сравнении с контролем при хранении методом ускоренного старения при 40°С свидетельствуют о стабильности числовых

показателей количественного содержания витаминов. В частности, после хранения в течение 15 месяцев, время удерживания и площади пиков аскорбиновой кислоты, рибофлавина и тиамина, статистически не различались в опытных и контрольных образцах, как в начале испытания (хранение 0 месяцев), так и по истечении времени, эквивалентного 15 месяцам хранения. До хранения содержание витаминов (опыт и контроль соответственно) составило мг/драже: аскорбиновой кислоты 34,74 и 34,79, рибофлавина 1,29 и 1,19, тиамина 0,92 и 1,05. После хранения содержание витаминов (опыт и контроль соответственно) составило мг/драже: аскорбиновой кислоты 33,65 и 33,48, рибофлавина 1,15 и 0,99, тиамина 0,90 и 0,86. Это позволяет сделать вывод: шарообразные таблетки, покрытые оболочкой, не уступают по качеству контрольным образцам «Ревит» и стабильны при хранении в течение 1 года с условием стабильности +30% продолжительности срока годности.

В ходе исследования шарообразные таблетки «Ревит», покрытые оболочкой хранились методом ускоренного старения при 40°C. Для определения стабильности характеристик отбирались пробы таблеток после истечения времени ускоренного хранения, эквивалентного 0, 12, 15 и 20 мес. Установлена стабильность основных показателей качества таблеток (описание, средняя масса таблетки, отклонение от средней массы таблеток, распадаемость), а также стабильность количественных показателей действующих веществ, что свидетельствует о том, что шарообразные таблетки, покрытые оболочкой, не уступают по технологическим характеристикам контрольным образцам драже «Ревит» и стабильны при хранении в течение 1 года: содержание аскорбиновой кислоты от 0,0315 до 0,0385 г; рибофлавина – от 0,0009 до 0,0011 г; тиамин гидрохлорида – от 0,0009 до 0,001 г, считая на среднюю массу драже.

Выводы:

1. Определены оптимальные технологические характеристики таблеточной массы: насыпная плотность, не менее 0,61 г/см³, сыпучесть, не менее 5,0 г/сек, коэффициент Хеккеля от 0,00063 до 0,00071 см²/Н. Прямое прессование позволяет получать шарообразные таблетки-ядра диаметром 7,0 мм, радиусом 4,0 мм, массой 0,27 г, прочностью 30-60Н и распадаемостью 15-30 минут.

2. Предложен состав таблеток-ядер, г: ретинола ацетат 0,009878, аскорбиновая кислота 0,034561, тиамин хлорид 0,000987, рибофлавин 0,000987, стеарат магния 0,002667, ароматизатор «Лимон» сухой 0,005334, сорбита пудры 0,10746, сахарина 0,000667, сахарной пудры до массы 0,27 г, и оболочки, г: сахар 0,160614, гуммиарабика 0,000286, витамина В2 0,000565, ароматизатора «Лимон-лайм» жидкого 0,000565. Талька на посыпку 0,001137 г, воска и подсолнечного масла для глянцовки 0,000784 г и 0,000523 г соответственно.

3. Проведены опытно-промышленные испытания предложенного состава и оптимизированной технологии производства. Показано устойчивое

таблетирование смеси, покрытие таблеток-ядер оболочкой. Выход на стадии таблетирования составил 93,84%, покрытия оболочкой 87,65%. Общая продолжительность процесса снизилась на 12 часов в сравнении с контролем (24 часа). Качество драже соответствует требованиям НД.

4. Проведены испытания стабильности водорастворимых витаминов в опытных и контрольных образцах «Ревит». Показана стабильность водорастворимых витаминов в обоих образцах, соответствующая заявленному сроку годности (1 год).

Литература:

1. Боровиков В. П. Statistica–статистический анализ и обработка результатов в среде Windows //Москва, МГИЭМ. – 2000. – С. 264.
2. Грачева И. М., Грачев Ю. П. Лабораторный практикум по технологии ферментных препаратов. – Рипол Классик, 1982.
3. Машковский М.Д., Бабаян Э.А., Обоймакова А.Н., (ред.), Государственная фармакопея СССР, XI изд., Вып. 2, Москва, с. 154 (1990).
4. Huuskonen J., Salo M., Taskinen J. Neural network modeling for estimation of the aqueous solubility of structurally related drugs //Journal of pharmaceutical sciences. – 1997. – Т. 86. – №. 4. – С. 450-454.

УДК 615.036.8+615.214.21+615.214.24

А.С. Дубовкина, М.О. Турбина, С.В. Кочарян, М.А.Копенкин, А.А.

Медведев, В.Р. Кузина, Е.В. Филиппова

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПСИХОТРОПНЫХ
ПРЕПАРАТОВ НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

A.S. Dubovkina, M.O. Turbina, S.V. Kocharyan, M.A.Kopenkin, A.A.

Medvedev, V.R. Kuzina, E.V. Philippova

**COMPARATIVE EVALUATION OF THE IMPACT OF
PSYCHOTROPIC DRUGS ON PAIN SENSITIVITY IN INTACT ANIMALS.**

Department of pharmacology and clinical pharmacology

Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

Контактный email:1302arina@mail.ru

Аннотация. В статье рассмотрено исследование, в котором были протестированы такие психотропные препараты как Мексиприм, Элзепам и