

© ХИШОВА О.М., 2014

ПРЕССОВАНИЕ И ПРОЧНОСТЬ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ТОНКО ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ

ХИШОВА О.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Одна из важных задач, которую необходимо решить при разработке технологии таблетирования тонко измельченных растительных субстанций, - исследовать прочность таблеток из этих материалов в зависимости от давления прессования. Решение этой задачи позволит обосновать условия прессования растительных материалов, обеспечивающие получение таблеток необходимой прочности и распадаемости.

Целью данной работы явилось изучение зависимости прочности таблеток от давления прессования. Исследования проведены на примере 8 типовых тонко измельченных растительных субстанциях, представленных различными органами растений, включая порошки коры, травы, плодов, цветков, корневищ с корнями и корней.

Влияние связывающих веществ исследовали на примере водного крахмального геля и спиртового раствора поливинилпирролидона, которые используются в фармации для повышения прочности таблетированных форм.

Полученные данные показали, что прочность таблеток, полученных на основе тонко измельченных растительных субстанций без добавления связывающих веществ, прямо пропорциональна логарифму давления прессования в диапазоне 50...200 МПа и характеризуется индивидуальным (для каждого вида ЛРС) углом наклона этой функциональной зависимости. Минимальные давления прессования, обеспечивающие получение таблеток приемлемого диапазона прочности ($>0,8 \text{ MN/m}^2$) большинства изученных растительных субстанций, составляют 100...200 МПа.

Прочность таблеток, полученных с использованием крахмального геля, выходит на плато в области давлений 100-150 МПа, не подчиняясь логнормальному закону, как в условиях прямого прессования.

Эффекты спиртового раствора поливинилпирролидона на прочность таблеток тонко измельченных растительных субстанций проявляются сильнее, чем крахмального геля. Спиртовой раствор ПВП – эффективный связывающий компонент для большинства растительных материалов. Он обеспечивает возможность получения таблеток из растительных порошковых субстанций, которые не удастся таблетировать с приемлемой прочностью ни прямым прессованием, ни с использованием крахмального геля.

Ключевые слова: таблетирование, прочность, тонко измельченные растительные порошки, таблетки.

Abstract.

One of the important tasks that must be solved while developing the technology of tableting finely powdered herbal substances is to investigate the firmness of the tablets made of these materials depending on the compaction pressure. The solution of this problem will allow to substantiate the conditions of the herbal materials pressing that provide for the manufacturing of pills of the required firmness and decomposition. The aim of this work was to study the dependence of the tablets firmness on the compaction pressure. The researches were conducted on the pattern of 8 standard finely powdered herbal substances, represented by different organs of plants, including powders of bark, grass, fruits, flowers, rhizomes and roots. The influence of bonding agents was investigated on the example of water starch gel and alcohol solution of polyvinylpyrrolidone that are used in pharmacy to increase the firmness of tablets. The obtained data have shown that the firmness of the tablets received on the basis of finely powdered herbal substances without the addition of bonding agents, is directly proportional to the logarithm of compaction pressure in the range from 50 to 200 MPa and is characterized by an individual (for each type of herbal material) angle of this functional dependence. Minimum compaction pressures, producing tablets of acceptable firmness range ($>0,8 \text{ MN/m}^2$) of the majority of the studied herbal substances are 100...200 MPa. The firmness of

tablets prepared with the use of starch gel, is on a plateau with the pressure range of 100-150 MPa, not complying with the logarithmic-normal law as under the conditions of direct pressing. The effects of polyvinylpyrrolidone (PVP) alcohol solution on the firmness of tablets of finely powdered herbal substances appear to be stronger than those of starch gel. Alcoholic solution of PVP is an effective bonding component for most plant materials. It provides the possibility to make tablets of herbal powder substances that cannot be tableted with acceptable firmness neither by direct pressing or by using starch gel.

Key words: tableting, firmness, finely powdered herbal substances, tablets.

Задача, которую необходимо решить при разработке технологии таблетирования тонко измельченных растительных субстанций (ТИРС), - исследовать прочность таблеток из этих материалов в зависимости от давления прессования. Решение этой задачи позволит обосновать условия прессования растительных материалов, обеспечивающие получение таблеток необходимой прочности и распадаемости.

В.А. Белоусовым [1] проведен систематический анализ прочности выпускаемых фармацевтической промышленностью таблеток плоской цилиндрической формы на основе оценки предела их прочности при разрушении сжатием в диаметральном направлении (на ребро). Предел прочности определялся по формуле:

$$G = P/dh,$$

где P – разрушающее усилие, Н;

d, h – диаметр и высота таблетки, м.

Установлено, что предел прочности широкого ассортимента таблеток, найденный указанным способом, укладывается в интервал 0,6...1,0 МН/м². Значение предела прочности порядка 0,8 МН/м² оценивается как приемлемое для таблеток в качестве лекарственных форм. При этом условия таблетки сохраняют стабильный вес при хранении, фасовке, транспортировке и обладают надлежащей распадаемостью [2].

Методы

Зависимость прочности таблеток от давления прессования исследована на примере 8 типовых ТИРС, представленных различными органами растений, включая порошки коры (дуб, ива), травы (пустырник), плодов (боярышник), цветков (ромашка), корневищ с корнями (синюха, валериана) и корней (алтей). Степень измельчения - 0,1...0,25 мм.

Для создания необходимого давления прессования применяли гидравлический

пресс. Растительные порошки прессовали при давлении 50, 100, 150, 200, 250 МПа, используя прессинструмент от РТМ (Ø 11 мм). Определенные разрушающей силы (P_r) проводили на измерителе прочности таблеточных форм ТВН 100 (ERWEKA) при сжатии таблетки в диаметральном направлении [3].

Влияние связывающих веществ исследовали на примере водного крахмального геля и спиртового раствора поливинилпирролидона (ПВП), которые используются в фармации для повышения прочности таблетированных форм.

Эффект связывающих веществ оценивали по изменению относительной прочности таблеток: $dG = G_2/G_1$, где G_1 – предел прочности таблеток, полученных без связывающего вещества, G_2 – то же при прессовании с тем же давлением, но с добавлением связывающего вещества [4].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования прочности таблеток, полученных прямым прессованием из ТИРС, в зависимости от давления прессования представлены на рисунке 1.

Как свидетельствуют экспериментальные данные, при минимальном давлении прессования (50 МПа) таблетки, полученные на основе ТИРС большинства изученных видов (за исключением порошков коры ивы), по критерию предела прочности не достигают среднего оптимального диапазона (0,8 МН/м²).

С повышением давления прессования прочность таблеток растет примерно прямо пропорционально логарифму создаваемого давления (рис. 1б), но в ряде случаев (трава пустырника, цветки ромашки, плоды боярышника) не достигает регламентируемого предела даже при максимальном примененном давлении (200 МПа).

Различная крутизна прироста прочности растительных таблеток при увеличении давле-

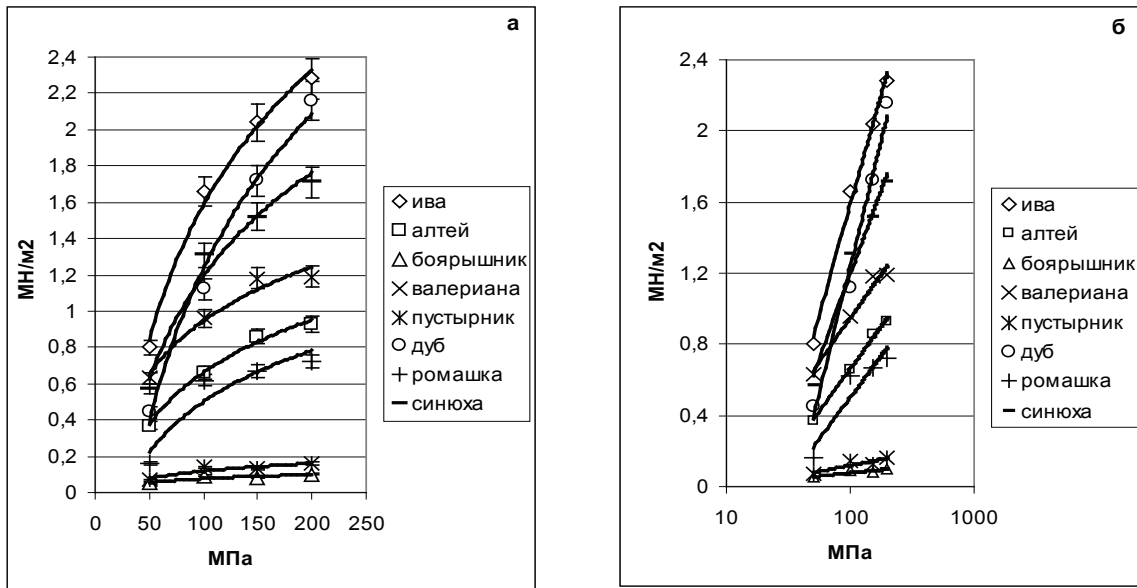


Рисунок 1 - Зависимость предела прочности таблеток, полученных из тонко измельченных растительных субстанций без добавления связывающих веществ, от давления прессования. На левом рисунке ось абсцисс представлена в линейном масштабе, на правом – в логарифмическом. Показаны средние значения показателей, их 10% интервалы рассеяния и логарифмические линии тренда.

ния прессования, которая наглядно видна на рисунке 1б, свидетельствует о важной роли индивидуальной морфологической структуры и химического состава растительных субстанций в детерминации степени когезии порошковых частиц при росте давления.

Так, в одних случаях с повышением давления прессования прочность таблеток из растительных субстанций можно повысить до 3-5 раз и достигнуть необходимой, в других этого нельзя вообще получить при технологически приемлемых давлениях прямого прессования.

Поскольку возможности прямого прессования ТИРС достаточно ограничены, было исследовано влияние связывающих веществ на прочность их таблеток.

В качестве связывающих веществ использовали 6% крахмальный гель и спиртовой раствор ПВП. Эффекты крахмального геля как связующего материала проиллюстрированы на рисунке 2.

Как свидетельствуют полученные данные, применение крахмального геля в одних случаях (кора ивы и дуба, корни алтея, корневища с корнями валерианы и синюхи) обеспечивает достижение приемлемого уровня прочности растительных таблеток (0,8 МН/м²) уже при давлениях прессования 50-100 МПа, тогда как в других (плоды боярышника, цветки ро-

машки, трава пустырника) прочную таблетку нельзя получить с использованием крахмального геля как связывающего вещества даже при максимальных давлениях, примененных в данном исследовании.

Характерно, что эффект крахмального геля по критерию степени изменения прочности (G_2/G_1) максимален в области минимальных давлений прессования (составляет примерно от 2 до 4) и минимален в области максимальных давлений (рис. 2б). Исключением из этого правила являются порошки корневищ с корнями валерианы и плодов боярышника, для которых G_2/G_1 хотя и растет с увеличением давления прессования до 100 или 200 МПа, но прочность таблеток при этом не достигает номинального значения.

Эффект крахмального геля на вид зависимости параметра прочности от давления прессования проиллюстрирован на рисунке 3. Как видно на этом рисунке, прочность таблеток, полученных с использованием связывающего вещества, достигает максимума в области 100-150 МПа, а затем выходит на плато и даже может снижаться, не подчиняясь логнормальному закону, как это наблюдалось в условиях прямого прессования (рис. 3).

Проведенные исследования показали, что 6% крахмальный гель – эффективное свя-

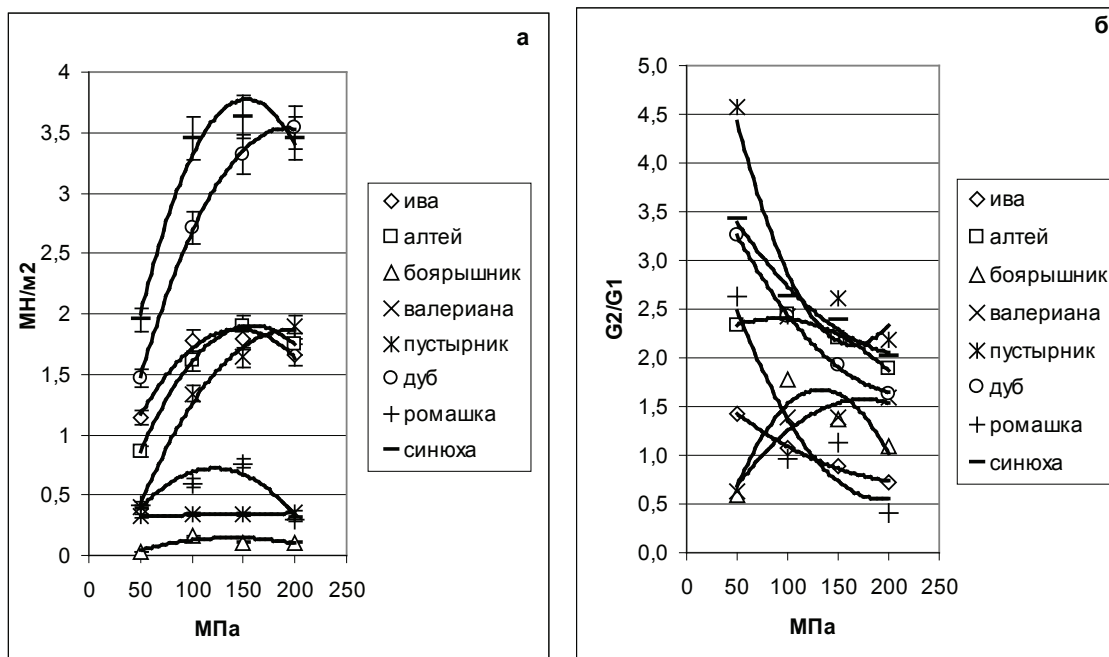


Рисунок 2 - Прочность таблеток, полученных из тонко измельченных растительных субстанций при разных давлениях прессования с использованием 6% крахмального геля (а) и степень изменения прочности (G_2/G_1) под влиянием связывающего вещества в зависимости от давления (б). Показаны средние значения показателей, 10% интервалы рассеяния и полиномиальные линии тренда.

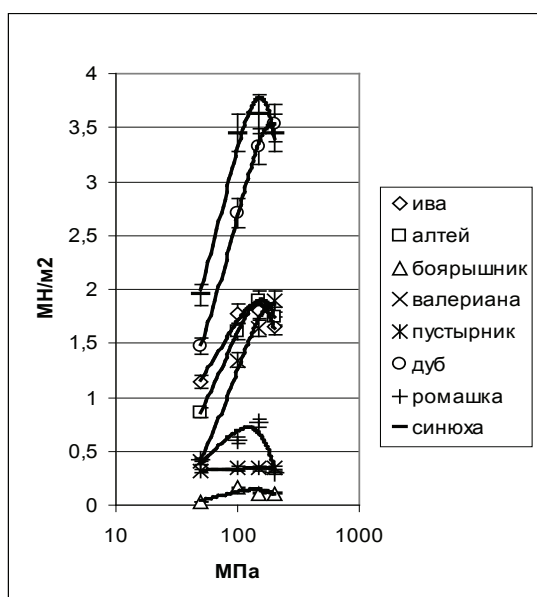


Рисунок 3 - Зависимость прочности таблеток из тонко измельченных растительных субстанций, полученных с использованием 6% крахмального геля, от давления прессования, представленная в логнормальных координатах. Показаны средние значения показателей, 10% интервалы рассеяния и полиномиальные линии тренда.

Видно отклонение линий тренда от прямой логарифмической зависимости в области высоких значений давления прессования.

зывающее вещество для таблетирования целого ряда субстанций ТИРС (коры ивы, дуба, корней алтея, корневищ с корнями валерианы и синюхи), позволяющий получить таблетки регламентированной прочности при относительно небольших давлениях прессования порядка 50...100 МПа.

Вместе с тем этот связывающий компонент неприемлем для других ТИРС, например для плодов боярышника, цветков ромашки, травы пустырника, поскольку даже при максимальных технологически приемлемых давлениях прессования (200 МПа), получить прочные таблетки из этих материалов не представляется возможным.

В связи с ограниченными возможностями крахмального геля как связывающего вещества были исследованы эффекты спиртового раствора ПВП на прочность таблеток ТИРС. Результаты представлены на рисунке 4.

Как видно на рисунке 4а, спиртовой раствор ПВП – очень эффективный связывающий компонент для большинства ТИРС. Предельные значения прочности таблеток (эффект плато), полученных с использованием спиртового раствора ПВП, в большинстве случаев достигаются уже при минимальных давлениях

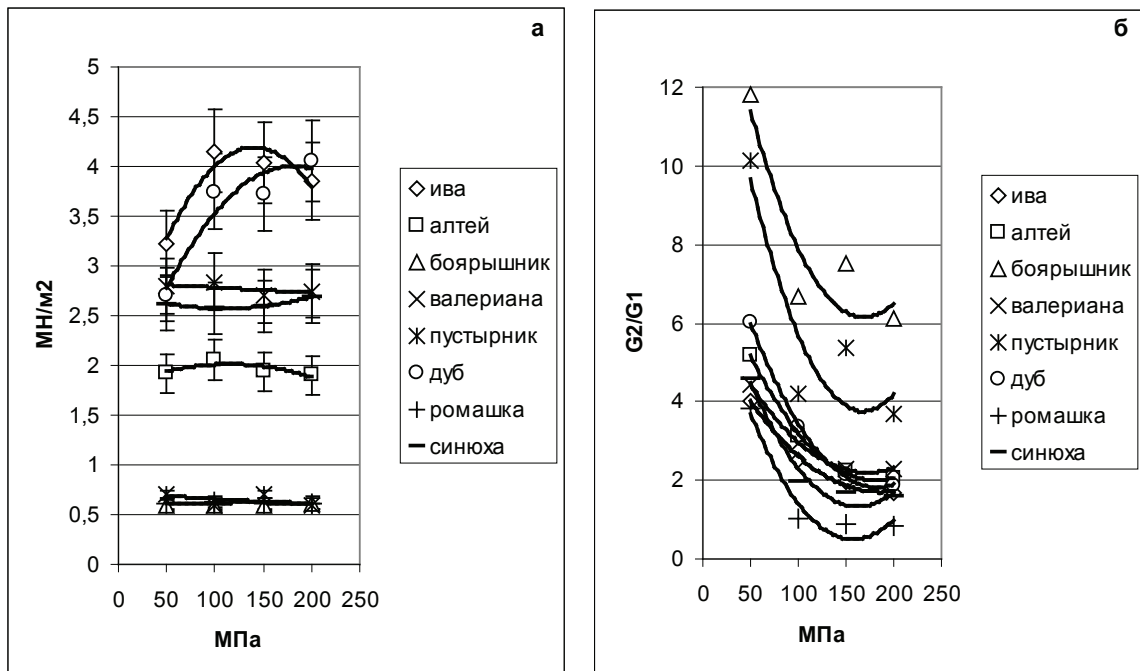


Рисунок 4 - Прочность таблеток, полученных из тонко измельченных растительных субстанций с использованием спиртового раствора ПВП (а), и степень изменения прочности таблеток (G_2/G_1) под влиянием связывающего вещества в зависимости от давления прессования (б). Показаны средние значения, 10% интервалы рассеяния и полиномиальные линии тренда.

прессования и существенно не прирастают при дальнейшем увеличении давления в технологически приемлемом интервале (до 200 МПа).

По степени увеличения прочности в сравнении с прямым прессованием (рис. 4б) спиртовой раствор ПВП значительно превосходит крахмальный гель во всем интервале давлений: отношение G_2/G_1 приближается к 6-12-кратному или, по меньшей мере, к 4-кратному в тех случаях, когда крахмальный гель не проявлял связывающих свойств.

Предел прочности таблеток на основе порошковых субстанций коры ивы, дуба, корня алтея, корневища с корнями валерианы и синюхи, получаемых с использованием спиртового раствора ПВП, попадает в интервал 2...4 МН/м², выходящий за средние оптимальные значения прочности, что может отрицательно сказаться на распадаемости таблеток.

С другой стороны, спиртовой раствор ПВП обеспечивает возможность получения таблеток из таких растительных субстанций, которые не удастся таблетировать с приемлемой прочностью ни прямым прессованием, ни с использованием крахмального геля (плоды боярышника, цветки ромашки, трава пустырника).

Таким образом, применение различных связывающих веществ дает неоднозначные эффекты при таблетировании ТИРС и имеет как позитивные стороны, так и ограничения.

Как правило, связывающие вещества позволяют снизить давление прессования ТИРС до 50 МПа. Дальнейшее увеличение давления либо не дает прироста предела прочности (как в случае спиртового раствора ПВП), либо, как это установлено при использовании крахмального геля, такой прирост оказывается избыточным или, наоборот, недостаточным при таблетировании порошков плодов боярышника, цветков ромашки, травы пустырника.

Исследование зависимости предела прочности таблетированных растительных субстанций от давления прессования позволило установить величины оптимальных давлений и условия прессования для каждого изучаемого вида измельченного лекарственного растительного сырья.

Первое из этих условий заключается в том, что для прямого таблетирования растительного сырья без связывающего вещества необходимо значительно увеличивать давление. Так, при прессовании таблеток из корневищ с корнями валерианы, обладающих хорошей когезией ча-

стиц, требуемое давление составило 85-115 МПа, а корневищ с корнями синюхи – 60-100 МПа. Возможность прямого прессования растительного материала в этих случаях, по-видимому, объясняется тем, что содержимое клеток корневищ с корнями при высушивании образует в различных вместилищах пленку, обладающую высокими когезионными свойствами, и при достаточном сжатии материала силы когезии позволяют соединить отдельные частицы материала в устойчивый комплекс. Ткани корней и корневищ, кроме того, содержат много целлюлозы, обладающей высокой прессуемостью.

В траве, и особенно в цветках, когезионные силы, вероятно, будут значительно меньше; сформировать таблетки из цветков ромашки, плодов боярышника прямым прессованием без наполнителей не удастся. Поэтому для увеличения когезии между отдельными частицами необходимо добавлять связывающие вещества, позволяющие уменьшить давление прессования в 2-2,5 раза. Вид связывающего вещества, как показали эксперименты, влияет на прочность таблеток в широких пределах.

Итоговая оценка приемлемости различных подходов при таблетировании ТИРС суммирована в таблице 1.

Заключение

Прочность таблеток, полученных на основе ТИРС без добавления связывающих

веществ, прямо пропорциональна логарифму давления прессования в диапазоне 50...200 МПа и характеризуется индивидуальным для каждого вида лекарственного растительного сырья (ЛРС) углом наклона этой функциональной зависимости. Минимальные давления прессования, обеспечивающие получение таблеток приемлемого диапазона прочности ($>0,8 \text{ МН/м}^2$) большинства изученных растительных субстанций, составляют 100...200 МПа. Однако в ряде случаев (травя пустырника, цветки ромашки, плоды боярышника) номинальная прочность таблеток не достигается даже при давлении 200 МПа. Различная крутизна прироста прочности растительных таблеток в зависимости от давления прессования и возможность или невозможность достижения ее номинала – свидетельство детерминирующей роли структуры и химического состава растительных субстанций в процессах когезии порошковых частиц.

Эффекты крахмального геля как связывающего вещества при таблетировании растительных субстанций зависят от вида ЛРС и являются полиномиальной функцией давления прессования. Прочность таблеток, полученных с использованием крахмального геля, выходит на плато в области давлений 100-150 МПа, не подчиняясь логнормальному закону, как в условиях прямого прессования.

6% крахмальный гель – эффективный связывающий компонент для таблетирования по-

Таблица 1 - Оптимальные условия таблетирования, обеспечивающие регламентированный предел прочности таблеток на основе тонко измельченных растительных субстанций

ТИРС	Методы и связующие материалы	Давление прессования, МПа
Кора ивы	прямое прессование	80
	6% крахмальный гель	50
Кора дуба	прямое прессование	80...100
	спиртовой раствор ПВП	50
	6% крахмальный гель	50
Трава пустырника	спиртовой раствор ПВП	50
Плоды боярышника	спиртовой раствор ПВП	50...100
Корень алтея	6% крахмальный гель	50
Цветки ромашки	спиртовой раствор ПВП	50...100
Корневища с корнями валерианы	прямое прессование	80...100
	спиртовой раствор ПВП	50
	6 % крахмальный гель	100
Корневища с корнями синюхи	прямое прессование	60...100
	спиртовой раствор ПВП	50
	6% крахмальный гель	50

рошковых субстанций коры ивы, дуба, корней алтея, корневищ с корнями валерианы и синюхи, позволяющий получить из них таблетки регламентированной прочности при давлениях порядка 50...100 МПа. Однако крахмальный гель как связывающий компонент неприемлем для прессования других ТИРС, например, для плодов боярышника, цветков ромашки, травы пустырника даже при максимальных испытанных давлениях (200 МПа).

Эффекты спиртового раствора ПВП на прочность таблеток ТИРС проявляются сильнее, чем крахмального геля. Спиртовой раствор ПВП – эффективный связывающий компонент для большинства этих материалов. Он обеспечивает возможность получения таблеток из растительных порошковых субстанций (плодов боярышника, цветков ромашки, травы пустырника), которые не удается таблетировать с приемлемой прочностью ни прямым прессованием, ни с использованием крахмального геля.

Предельные значения прочности таблеток (эффект плато) на основе большинства испытанных субстанций достигаются с использованием спиртового раствора ПВП при давлениях порядка 50 МПа и существенно не прирастают при увеличении давления до 200 МПа. В ряде случаев (при таблетировании субстанций коры ивы, дуба, корня алтея, корневища с корнями валерианы и синюхи) предел прочности таблеток, получаемых с использованием спиртового раствора ПВП, попадает в

интервал 2...4 МН/м², выходящий за средние оптимальные значения прочности, что может отрицательно сказаться на распадаемости таблеток.

Таким образом, применение разных связывающих веществ дает неоднозначные эффекты при таблетировании различных ТИРС и имеет свои как позитивные стороны, так и ограничения. Исследование зависимости предела прочности таблетированных растительных субстанций от давления прессования позволило установить величины оптимальных давлений и условия прессования для каждого изучаемого вида измельченного лекарственного растительного сырья.

Литература

1. Белоусов, В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – М., 1980. – 214 с.
2. Вальтер, М. Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М. Б. Вальтер, О. Л. Тютенков, Н. А. Филиппин. – М., 1982. – 208 с.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 2 т. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Тип. «Победа», 2012. – Т. 1 : Общие методы контроля лекарственных средств. – С. 433.
4. Хишова, О. М. Таблетирование лекарственного растительного сырья / О. М. Хишова. – Витебск, 2005. – С. 84-89.

Поступила 31.09.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Хишова О.М. – д.ф.н., доцент, заведующая кафедрой промышленной технологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра промышленной технологии с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 710-99-30 – Хишова Ольга Михайловна.