

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК: 615.453.64:612.396.175:544.49

РИЗАЕВА Нилуфар Мухутдиновна

**ВЫБОР СОСТАВА И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ
ТАБЛЕТОК ГЛИГИСЦИН**

15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Ташкент – 2009

Работа выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук, профессор
Махмуджанова Комила Султановна

Официальные оппоненты: доктор фармацевтических наук, профессор
Комилов Хусан Маъсудович

кандидат химических наук
Дусматов Азиз Файзаматович

Ведущая организация: Южно- Казахстанская Государственная
медицинская академия

Защита состоится “ _____ ” _____ 2009 г. в “ _____ ” часов на
заседании специализированного совета Д.087.12.01 при Ташкентском
фармацевтическом институте по адресу: 100015, г.Ташкент, проспект
Айбека, 45.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно -ресурсном центре
Ташкентского фармацевтического института.

Автореферат разослан “ _____ ” _____ 2009 г.

**Ученый секретарь
специализированного совета
доктор фармацевтических наук, профессор**

М.А.Таджиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Тема диссертационной работы выбрана с учетом Постановления Президента Республики Узбекистан за ПП №731 «О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011года», а также лекарственная политика государства предусматривает производство высокоэффективных лекарственных препаратов без побочных действий, а также максимальное использование местных природных ресурсов для обеспечения потребности населения в лекарственных средствах.

В связи с ухудшением экологического положения, особенно трагедией Аральского моря, за последние годы наблюдается увеличение заболеваний печени и по этим причинам резко повысилась потребность в гепатопротекторных лекарственных препаратах. В современной медицине используется более 40% лекарств природного происхождения. Среди них большое количество приходится на препараты, полученные из солодкового корня. Достаточный запас растения и широкий спектр лечебного действия, активных веществ до сих пор привлекает внимание ученых. Одним из научных направлений является выделение глицирризиновой кислоты из корня солодки и синтезирование лекарственных средств на её основе. Одной из актуальных проблем фармации является улучшение лекарственного обеспечения населения Республики и выявление новых высокоэффективных, биоактивных веществ с разработкой их лекарственных форм с последующим внедрением в производство.

Степень изученности проблемы. В настоящее время не существует лекарственной формы глигисцина в виде таблеток. Поэтому важным является изучить физико-химические и технологические свойства нового лекарственного вещества «Глигисцин» с целью научного подбора состава и разработки технологии таблеток. Тема диссертационной работы основана на проведении вышеуказанных исследований.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работы выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института по теме: «Разработка и совершенствование технологии таблеток и изучение их биодоступности» (0191000744), а также по Государственному заказу на 2003-2005 годы ГНТП-15 “Создание нового лекарственного препарата на основе производных глицирризиновой кислоты, обладающего гепатопротекторной и гипополипидемической активности”

Цель исследования. Выбор научно обоснованного состава и разработка технологии таблеток гепатопротекторного средства глигисцина.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- проведение тематического обзора литературы;
- изучение физико-химических и технологических свойств субстанции глигисцина;

- определение вида и количества связывающих, разрыхляющих и скользящих веществ, входящих в состав таблеток глигисцина;
- изучение взаимосвязи фракционного состава таблеточной массы с ритмичностью работы таблеточной машины;
- разработка нормативов оптимального фракционного состава таблеточной массы в зависимости от средней массы таблеток;
- изучение влияния разрыхляющих веществ на распадаемость таблеток глигисцина оптически-поляризационным методом;
- определение технологических свойств таблеточной массы глигисцина;
- разработка технологию таблеток глигисцина;
- разработка методику определения действующих веществ в таблетках глигисцина в опытах *in vitro*;
- контроль качества таблеток глигисцина;
- выбор оптимального вида упаковки для таблеток глигисцина;
- определить срока годности и условий хранения таблеток глигисцина;
- составить проекты временной фармакопейной статьи (ВФС) и лабораторного регламента для таблеток глигисцина.

Объекты и предмет исследования. В качестве объекта исследования было использовано новое координационное соединение глицерризиновой кислоты с цинком и гистидином - глигисцин, которое впервые синтезировано в Научном Центре стандартизации лекарственных средств при Ташкентском фармацевтическом институте. Доклинические фармакологические исследования доказали выраженное гепатопротекторное действие глигисцина.

Предметом исследования являлось изучение физико-химических и технологических свойств субстанции глигисцина, на основе которых были выбраны вспомогательные вещества для состава таблеток глигисцина, а также разработана их технология.

Проведена оценка качества таблеток «Глигисцин», сделан выбор вида упаковки, установлен срок годности и условия хранения.

Методы исследований. В исследованиях использовали физико-химические методы и методы, приведённые в ГФ XI издания. Технологические свойства субстанции и таблеточной массы определяли на приборах ВП-12, наборами сит, а также на оптически-поляризационной установке, «Вращающаяся корзинка» и лабораторном идентификаторе, СФ-42.

Основные положения, выносимые на защиту:

- физико-химические и технологические свойства субстанции глигисцина;
- результаты исследования по выбору вида и количества связывающих и скользящих веществ;
- результаты исследования по выбору вида и количества разрыхляющих веществ для таблеток глигисцина оптически-поляризационным методом;
- результаты изучения влияние фракционного состава таблеточной массы на ритмичность работы таблеточной машины;

- результаты изучения влияния фракционного состава на среднюю массу таблетки и нормативы по фракционному составу;
- технологические свойства таблеточной массы глигисцина;
- результаты определения биодоступности таблеток глигисцина *in vitro*;
- результаты по выбору вида упаковки и установлению срока хранения таблеток глигисцина в различных условиях.

Научная новизна. Впервые разработана научно обоснованная технология нового гепатопротекторного средства глигисцина в таблетках. Изучено влияние фракционного состава на качество таблеток в результате чего были предложены его нормативы. Впервые определена распадаемость таблеток оптически-поляризационным методом и выбран вид и количество разрыхляющих веществ для изучаемых таблеток.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Сотрудниками Научного Центра стандартизации лекарственных средств была синтезирована субстанция глигисцина. На основе субстанции разработана технология таблеток глигисцина гепатопротекторного действия. Для представления в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз был составлен проект ВФС на таблетки глигисцина.

Методы количественного анализа и тест «Растворение» таблеток глигисцина апробированы в Научном Центре стандартизации лекарственных средств. На основе разработанной технологии таблеток глигисцина были составлены учебно-методические пособия, которые внедрены в учебный процесс магистратуры. Также разработан проект лабораторного регламента на таблетки глигисцина.

Реализация результатов. Для представления в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз был составлен проект ВФС на таблетки глигисцина.

Апробация работы:

Основные положения работы доложены и обсуждены на: Республиканской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Р.Л.Хазанович «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья» (Ташкент, 2006); XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2006); Республиканской научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2008); Матеріали першої науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків-2008);

Опубликованность результатов. По теме диссертационной работы опубликованы 4 статьи и 5 тезисы докладов.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 112 страницах компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав экспериментальной части, общих выводов, списка литературы, содержащего

180 наименований и приложений. Иллюстрирована 23 таблицей и 3 рисунками. В приложении приведен ряд копии официальных документов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении отражены актуальность работы и степень изученности проблемы, связь диссертационной работы с тематическими планами НИР, цель и задачи исследования, объекты и предмет исследования, методы исследований, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, научная и практическая значимость результатов исследования, реализация полученных результатов, сведения об апробации работы, публикации результатов исследования, а также структура и объём диссертации.

В первой главе представлен литературный обзор. В нем приведен анализ проблем и достижений в области технологии таблеток и вспомогательных веществ. Проведен анализ литературных данных о лекарственном растении солодке, о её химическом составе и использовании, а также о глицирризиновой кислоте, её производных и лекарственных формах на её основе.

Во второй главе приведены данные об объектах и методах исследования.

В третьей главе приведен состав и технология таблеток глигисцина, который разработан на основе количеств связывающих, разрыхляющих и скользящих веществ. Исходя из средней массы таблетки, разработан норматив для оптимального фракционного состава.

Четвертая глава посвящена изучению оценке качества и количественному анализу, исследованиям по установлению сроков и определению условий хранения.

В приложении представлены: копии проекта ВФС на таблетки «Глигисцин» 0,2 г для представления в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз, проекта лабораторного регламента, акты и выписки из протоколов.

Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции. Для научно обоснованного выбора состава таблеток «Глигисцин» было необходимо изучить их физико-химические и технологические свойства.

Одним из важных физико-химических показателей для лекарственных веществ является их водопроницаемость. На основании этого показателя можно прогнозировать время распадаемости таблеток.

Субстанция глигисцина по коэффициенту водопроницаемости относится к третьей группе, так как она очень плохо растворяется в воде. Поэтому при таблетировании глигисцина необходимо вводить в состав таблеток разрыхляющие вещества.

По результатам определения набухаемости субстанция глигисцина относится к группе ограниченно набухающих веществ, то есть её набухаемость равна 1,1020, а степень набухаемости-0,0925.

Набухаемость лекарственных веществ положительно влияет на распадаемость таблеток. Субстанция глигисцина имеет низкий показатель набухаемости, поэтому для получения таблеток, отвечающих требованиям ГФ-ХІ издания по распадаемости, необходимо добавить в состав таблеток разрыхляющие вещества.

Таблица 1

Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции глигисцина

Наименование показателей	Единица измерения	Показатели
Размер частиц	мкм, %	Аморфный
Степень набухания		0,0925
Коэффициент влагопоглощения		$0,955 \cdot 10^{-8}$
Фракционный состав		
-2000+1000;		5,75
-1000+500;		15,00
-500+250;	35,05	
-250+160;	29,15	
-160;	15,05	
Сыпучесть	10^{-3} кг/с	1,2
Насыпная плотность	кг/м ³	361,0
Коэффициент уплотнения		2,05
Коэффициент прессуемости	Н	1,18
Прессуемость		30,0
Влажность	%	8-10,0

На основании технологических показателей субстанции глигисцина были подобраны разрыхляющие, связывающие и скользящие вещества для получения таблеток. Как видно из данных таблицы 1, субстанция глигисцина имеет неудовлетворительные показатели сыпучести, прессуемости и насыпной плотности, поэтому не возможно было получить таблетки методом прямого прессования. В таких случаях необходимо использовать метод влажного гранулирования, который даёт возможность укрепить частицы в виде гранул и обеспечить их упругость. Для этого в состав таблеток вводят связывающие, разрыхляющие и антифрикционные вещества.

Выбор состава таблеток глигисцина

Выбор связывающих веществ. На основании научных исследований и с экономической точки зрения мы добавляли вспомогательные вещества в самых малых количествах в состав таблеточной массы. Основной целью наших исследований является обеспечение оптимальных технологических свойств таблеточной массы с добавлением вспомогательных веществ в

минимальном количестве. Субстанция глигисцина имеет низкий показатель прессуемости (30Н). Для его повышения и обеспечения прочности таблеток необходимо было в массу ввести связывающие вещества. Для этого использовали воду, 96 % спирт, 1%, 3%, 5% растворы метилцеллюлозы (МЦ), 2%, 5%, 10% крахмальный клейстер, 10%, 20% растворы поливинилпирролидона (ПВП).

Как показывают результаты таблицы 2 использованные вспомогательные вещества влияют на показатель прочности таблеток. При увлажнении таблеточной массы водой и 96% спиртом получали таблетки с непрочными краями, но при этом процесс увлажнения спиртом проходил намного легче, чем с другими связывающими веществами. При увлажнении массы остальными связывающими веществами образовывались комки, за счет которых процесс усложнялся.

Таблица 2

Влияние связывающих веществ на прочность таблеток глигисцин

Наименование связывающих веществ	Внешний вид таблеток	Прочность на	
		Излом, Н	Истираемость, %
Вода	Желтые с непрочными краями	10,0	96,0
96% спирт	Желтые т с непрочными краями	15,0	96,4
1% раствор МЦ	Желтые с прочными краями	52,0	96,9
3% раствор МЦ	Желтые с прочными краями	53,0	97,0
5% раствор МЦ	Желтые с прочными краями	54,0	97,2
2% крахмальный клейстер	Желтые с гладкими краями	45,0	97,8
5% крахмальный клейстер	Желтые с гладкими краями	55,0	98,4
10% крахмальный клейстер	Желтые с гладкими краями	57,0	98,6
10% раствор ПВП	Желтые с прочными краями	52,0	97,3
20% раствор ПВП	Желтые с прочными краями	53,0	97,8

Особенно это резко наблюдалось при использовании растворов МЦ и ПВП, а это, в свою очередь, приводило к расходу излишних сил и энергии. По классификации Е. Е. Борзунова, растворы МЦ и ПВП относятся по связывающим свойствам к сильной группе. Действительно, полученные комки имеют высокую прочность. Прочность таблеток глигисцина, полученных с растворами МЦ и ПВП, были удовлетворительными, но, учитывая, что некоторые технологические процессы вызывают затруднения,

нами выбран в качестве связывающего вещества 5% и 10% крахмальный клейстер. Исходя из экономических соображений, нами выбрана 5% крахмальной клейстер.

Качество полученных таблеток оценивали по внешнему виду, ритмичной работе таблеточной машины, отклонению от среднего веса таблеток и прилипанию массы к пресс-формам.

Выбор скользящих веществ. По ГФ XI издания, количество скользящих веществ, входящих в состав таблеток, ограничено. Нами проведены эксперименты не только по выбору вида, но и по снижению количества скользящих веществ от нормы, для чего были получены модельные таблетки глигисцина с $d=11\text{мм}$ и со средней массой 0,5 на таблеточной машине РТМ-12 с добавлением 1% и 0,5%, со следующими скользящими веществами: стеариновая кислота, кальция стеарат, магния стеарат и тальк. Качественные показатели полученных таблеток глигисцина представлены в таблице 3.

Таблица 3

Влияние скользящих веществ на качество таблеток глигисцин

Наименование скользящих веществ	Количество, %	Внешний вид таблеток	Средняя масса таблеток и отклонения от нее, %	Прилипание к пресс формам
Стеариновая кислота	0,5	Негладкие	0,512г -4,20+4,50	Частично прилипали
Стеариновая кислота	1,0	Гладкие	0,502г -3,35+3,02	Не прилипали
Кальция стеарат	0,5	Негладкие	0,510г -3,38+4,02	Прилипали
Кальция стеарат	1,0	Гладкие блестящие	0,511г -2,05+1,80	Не прилипали
Магния стеарат	0,5	Негладкие	0,499г -4,05+3,90	Прилипали
Магния стеарат	1,0	Частично гладкие	0,505г -3,75+3,60	Не прилипали
Тальк	1,5	Негладкие	0,498г -4,15+3,95	Частично прилипали
Тальк	3,0	Частично гладкие	0,515г -3,05+3,55	Не прилипали

Как видно из данных таблицы, таблетки глигисцина с содержанием 1% стеарата кальция по внешнему виду, стабильной средней массе, по ритмичности работы таблеточной машины, а также без следов прилипания к пресс-формам удовлетворяли требования ГФ-XI издания.

Выбор разрыхляющих веществ. Для обеспечения распадаемости таблеток необходимо было подобрать вид и количество разрыхляющих веществ, а это требует проведения ряд исследований. При определении распадаемости таблеток официальным методом не возможно проследить за ходом распада таблеток.

Впервые определена распадаемость таблеток на оптически-поляризационной установке, которая даёт возможность вести наблюдение за полным процессом распада. Для проведения эксперимента нами получены модельные таблетки глигисцина с различными разрыхлителями: крахмал, На-КМЦ, сахарная пудра и бентонит. Модельные таблетки глигисцина устанавливали в центре ячейки от прибора, который заполняли водой. Для определения электропроводимости прибор снабжен угольными электродами, термометром и поляризатором.

Распадаемость таблеток контролировали визуально методами двулучепреломления и поляризационной ультрамикроскопии, а также фотографировали изменение оптических картин при помощи цифрового фотоаппарата «А457». За изменением электропроводимости, имеющей место в результате диссоциации ионов при распаде таблеток, следили с помощью миллиамперметра. При этом через электрическую цепь пропускали 50 V постоянного тока. На основе полученных результатов определяли время первоначального распада таблеток. Таблетки с крахмалом распадались моментально по сравнению с таблетками, имеющими остальные разрыхляющие. Поэтому дальнейшие исследования проводили с таблетками глигисцина, содержащими крахмал. Последующие исследования были посвящены определению количества крахмала, входящего в состав таблеток глигисцина. Для чего получали модельные таблетки глигисцина с содержанием разрыхляющего крахмала в количестве 5%, 10%, 15%, 20%, 25% и 1% стеарата кальция. Распадаемость модельных таблеток определяли оптически-поляризационным методом. При этом их распадаемость происходила в три этапа .

На первом этапе образовывались крупные частицы, время осаждения которых фиксировали секундомером.

На втором этапе фиксировали время появления в воде полимерных микрочастиц.

На третьем этапе распадаемость определяли по образованию электропроводимости. В первом варианте время осаждения образовавшихся частиц было прямо пропорционально содержанию крахмала в таблетках глигисцина.

Распадаемость таблеток глигисцина параллельно определяли официальным методом при помощи лабораторного идентификатора. Полученные экспериментальные данные приведены таблице 4.

**Показатели сравнительного изучения распадаемости таблеток
глигисцина оптически-поляризационным с официальным методом**

№	Количество разрыхляющего вещество крахмала, %	Распадаемость, сек		
		Оптически-поляризационный метод		Официальный метод
		Начальное время, сек	Конечное время, сек	
1	5	150	1020	1200
2	10	100	900	1020
3	15	65	780	840
4	20	1	360	420
5	25	1	300	300

Как показывают данные таблицы 4, при определении распадаемости таблеток глигисцина оптически-поляризационным методом представилось возможным определить начальное и конечное время процесса распада. На основании полученных результатов обоими методами доказана необходимость включения в состав таблеток разрыхлителя крахмала в количестве 20%. Приведен научно обоснованный состав таблеток глигисцина:

Глигисцин -0,15г
 Крахмал -0,048г
 Кальция стеарат-0,002г
 Средняя масса - 0,20г

Разработка технологии таблеток глигисцина

Влияние фракционного состава массы на качество таблеток

Ритмичная и эффективная работа современных таблеточных машин и стабильный средний вес таблеток зависит от фракционного состава массы. Следующие исследования были посвящены разработке нормативов фракционного состава массы, на основании которых определяли зависимость от среднего веса таблеток.

Как показали экспериментальные данные, достичь стабильной таблеточной массой 3000мкм, 2000мкм нам не удалось, т.к. каждый раз получались разные результаты. Видимо, еще худшие результаты будут при динамическом заполнении матрицы, что полностью подтверждают нередко встречающиеся высокие колебания в весе выпускаемых таблеток. Эти данные свидетельствуют об отсутствии дифференциации диаметра используемых грануляторов в зависимости от веса изготавливаемых таблеток.

Если принять вес одной гранулы примерно 0,05 г (на примере гранул, полученных гранулированием через сито с диаметром отверстия 3000мкм), то изменение соотношения фракции даже на несколько штук может привести

к значительному колебанию в весе. Причем более ощутимо это будет в матрицах с меньшим диаметром ($d=6\text{мм}$), а с увеличением диаметра матрицы это становится менее заметным. Следовательно, решающим фактором стабильности веса таблеток является фракционный состав и величина гранул.

С уменьшением количества мелких фракций гранул отмечается более стабильный вес насыпной массы, и не зависимо от диаметра матрицы колебания в массе не превышают 3%. В любом случае при прессовании таблеточной массы с фракциями свыше 2000 мкм обеспечить стабильность веса таблеток не возможно, что настойчиво диктует необходимость проведения реформы в этом вопросе.

Таблица 5

Наполняемость матрицы таблеточной массой разными фракциями

Диаметр матрицы, мм	Фракция гранул, мкм		
	3000	2000	1000
6	0,32г (0,29-0,37) -9,4%+16%	0,36г (0,33-0,40) -8,3%+11%	0,40г (0,39-0,42) -3%+0,5%
7	0,5г (0,41-0,53) -18%+6%	0,55г (0,50-0,51) -9%+7%	0,66г (0,64-0,68) -3%+3%
9	0,68г (0,63-0,70) -9,4%+16%	0,77г (0,74-0,80) -9,4%+16%	0,88г (0,85-0,90) -9,4%+16%
11	1,06г (0,99-1,12) -5,7%+5,7%	1,40г (1,33-1,45) -5%+4%	1,47г (1,46-1,51) -1,4%+2,7%

Исходя из вышеизложенного, мы считаем нужным провести реформу технологии таблеток, которая заключается в следующем:

1. В таблетках весом до 0,12 г массу рационально пропускать через гранулятор с диаметром отверстий 0,5-1мм. При этом размеры гранул $>0,310$ мм должны составлять не менее 60%.
2. В таблетках весом от 0,12 до 0,3 г масса должна гранулироваться через сито с диаметром отверстий 1-2 мм. При этом размеры гранул $>0,310$ мм должны составлять не менее 50%.
3. В таблетках весом 0,3 г массу рекомендуем гранулировать через сито с диаметром отверстий 2 мм и конусовидными формами на выходе. Гранулометрический состав массы при этом может содержать фракции по $>0,310$ мм не менее 40%.

**Определение остаточной влажности таблеточной массы
глигисцина**

Остаточная влажность таблеточной массы тесно взаимосвязана с её технологическими показателями. Если гранулы в таблеточной массе имеют

высокую влажность, то при таблетировании они прилипают к пресс-формам, несмотря на высокое свойство пластично-эластичности. В результате чего объём матрицы не заполняется равномерно, а это в свою очередь требует добавления дополнительных количеств скользящих веществ. Слишком высушенная таблеточная масса при таблетировании требует большого давления прессования. В последствии при таком прессовании таблетки получаются некачественными и наблюдается расслаивание таблеток по поперечному сечению. Для изучения влияния остаточной влажности на качество готовой продукции получали таблеточную массу глигисцина по предложенному составу, которую таблетировали на РТМ-12 с диаметром 8мм и со средней массой 0,2г. Затем определяли технологические показатели массы и качество полученных таблеток (таб. 6).

Как видно из таблицы 6, влажность таблеточной массы глигисцина оказывает влияние на качество таблеток. Повышение влажности массы не только затрудняет процесс прессования, но и приводит к получению некачественных таблеток. Изменение показателей влажности таблеточной массы влияет на прочность полученных таблеток. Для ритмичной работы таблеточной машины и для получения качественных таблеток глигисцина влажность таблеточной массы должна составлять 8-9%.

Таблица 6

Влияние остаточной влажности на процесс прессования качество таблеток глигисцина.

№	Остаточная влажность, %	Насыпная плотность, кг/м ³	Процесс прессования	Качество таблеток	
				Внешний вид	Прочность на излом, Н
1	5,0	495,0	Сложный	Неудовлетворительный	45,0
2	6,0	498,2	Сложный	Неудовлетворительный	50,0
3	8,0	512,0	Легкий	Неудовлетворительный	60,0
4	9,0	520,0	Легкий	Удовлетворительный	63,0
5	10,0	542,0	Наблюдалось прилипание	Неудовлетворительный	65,0
6	11,0	550,0	Наблюдалось прилипание	Неудовлетворительный	68,0

Определение технологических показателей таблеточной массы глигисцина

Были определены технологические показатели таблеточной массы глигисцина. При этом показатель сыпучести массы по сравнению с субстанцией повысился в 10 раз, а насыпная плотность в 1,5 раза. На основании проведенных исследований была приготовлена таблеточная масса глигисцина с удовлетворительными технологическими показателями.

Таблица 7

Физико-химические и технологические показатели таблеточной массы глигисцина

Наименование показателей	Единица измерения	Показатели
Фракционный состав	мкм, %	
-2000+1000		6,50
-1000+500		3,50
+310		37,20
-310		52,80
Сыпучесть	10 ⁻³ кг/с	12,5
Насыпная плотность	кг/м ³	525,3
Коэффициент уплотнения		1,8
Коэффициент прессуемости		1,01
Прессуемость	Н	55,0
Влажность	%	8,0-9,0

Технология таблеток глигисцина

Фракционный состав субстанции глигисцина имеет при -500+250 мкм 35,05%. Для получения таблеток глигисцина однородного цвета необходимо субстанцию измельчить и просеять через сито с диаметром отверстий 0,160мкм. Просеянную субстанцию увлажняют 5% крахмальным клейстером и массу пропускают через гранулятор с отверстием 2мм. Затем влажную массу сушат в сушильном шкафу при температуре 30-40°C до остаточной влажности 8-9%. Высушенную массу опудривают заранее просеянным стеаратом кальция и крахмалом, затем прессуют на таблеточной машине РТМ-12 и получают таблетки со средней массой 0,2г.

Оценка качества таблеток глигисцина

Качество таблеток глигисцина определяли в соответствии с требованиями ГФ XI издания.

Определение биодоступности таблеток глигисцина

Биодоступность оригинальных лекарственных форм определяется методами *in vivo* и *in vitro*, учитывая что метод *in vivo* является дорогостоящим, биодоступность таблеток определяется фармакопейным методом

по тесту «Растворение». Биодоступность таблеток глигисцина исследовали по методом «Вращающаяся корзинка».

Для определения содержания высвободившихся действующих веществ из таблеток «Глигисцин» использовали разработанный нами метод.

На основании полученных результатов установлено, что из таблеток глигисцина высвободилось 85,20% действующего вещества в течение 45 минут, что соответствует требованию ГФ XI. Таким образом, полученные данные подтверждают оптимальность выбора применяемых веществ, которые обеспечивающих необходимую биологическую доступность таблеток.

Таблица 8

Оценка качества таблеток глигисцин

№	Качественные показатели	Единица измерения	Полученные результаты	Требуемые показатели	Выводы
1	Внешний вид		Желтого цвета	Желтого цвета	Удовлетворительные
2	Диаметр таблетки	мм	8,0	8,0	Удовлетворительные
3	Высота таблетки	мм	2,9	2,8-3,2	Удовлетворительные
4	Соотношение высоты к диаметру	%	37,0	35-40	Удовлетворительные
5	Средний вес и отклонения от него	г, %	0,202-1,7% 0,201+2,5%	±7,5%	Удовлетворительные
6	Распадаемость	минута	6-7	До 15	Удовлетворительные
7	Прочность на излом	Н	60,0	Не менее 30,0	Удовлетворительные
8	Прочность на истирание	%	98,5	97-100	Удовлетворительные
9	Растворение в течении 45 минут	%	85,20	Не менее 75,0	Удовлетворительные

Определение условий хранения и установление срока годности таблеток «Глигисцин». Проведено исследования по установлению срока годности таблеток в различных видах упаковки, в разных условиях хранения. Как показывают наши исследования, таблетки глигисцина отличаются стабильными физико-механическими и химическими показателями при

хранении. В них не обнаружено существенных изменений в наблюдаемом периоде хранения во видах всех упаковки. Срок годности таблеток глигисцина при хранении в обычных условиях и при «ускоренном старении» определен в три года. Данные по «ускоренному старению» таблеток хорошо коррелируются с данными обычного метода срока годности и хранения. Для таблеток глигисцина подтвержден трехлетний срок годности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании результатов исследования физико-химических и технических характеристик порошка модельного вещества глигисцина было установлена необходимость добавления вспомогательных веществ в состав таблеток глигисцина. При этом субстанция глигисцина имеет неудовлетворительные коэффициент водопроницаемости ($0,955 \cdot 10^{-8}$), сыпучести ($1,2 \cdot 10^{-3}$ кг/с), насыпной плотности ($361,0$ кг/м³). Поэтому для улучшения вышеперечисленных показателей и для получения качественных таблеток необходимо использовать метод влажного гранулирования.

2. Для обеспечения необходимой прочности таблеток глигисцина был использован ряд связывающих веществ, таких как: вода, 96% спирт, 2%, 3%, 5% растворы МЦ, 2%, 5%, 10% крахмальный клейстер, 10%, 20% растворы ПВП. При этом полученные таблетки глигисцина с 5% крахмальным клейстером, по показателям прочности на раздавливание ($55,0$ Н) и по истираемости (98, 1Н), были удовлетворительными и отвечали требованиям ГФ-ХІ.

3. Впервые подобран состав таблеток, вид и количество разрыхляющих веществ оптически-поляризационным методом. При этом модельные таблетки глигисцина готовили с различными разрыхлителями: крахмал, Na-КМЦ, сахарная пудра, бентонит. Таблетки полученные с 20%-ным содержанием крахмала в качестве разрыхлителя, по показателю «Распадаемость» отвечали требованию ГФ ХІ издания.

4. Разработана технология таблеток глигисцина. При этом был предложен оптимальный фракционный состав таблеточной массы в зависимости от средней массы таблеток. Установлено, что влажное гранулирование таблеточной массы необходимо проводить в грануляторе с диаметром отверстий 2000 мкм, а сухое гранулирование - в грануляторе с отверстием 1000 мкм, при этом фракция таблеточной массы 310 мкм не должно быть менее 50%. Этот регламент обеспечит самый нужный показатель для таблеток - стабильную среднюю массу.

5. Количественное определение таблеток глигисцина проводили спектрофотометрическим методом. На основании этого метода был проведен тест на растворение, установлен срок годности, а также составлены нормативные документы на таблетки глигисцина. Биодоступность таблеток глигисцина отвечает требованиям ГФ ХІ. За 45 мин. из таблеток высвобождается 85,20% действующего вещества.

6. Установлен срок годности таблеток глигисцина методом «ускоренного старения» и серийной проверкой качества при хранении в трех видах упаковки в обычных условиях. Он равен трем годам.

7. По результатам исследования на таблетки глигисцина оформлена ВФС для представления в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз. Также составлены учебно-методические пособия, которые внедрены в учебный процесс на кафедре технологии лекарственных форм Ташкентского фармацевтического института.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Махмуджанова К.С., Ризаева Н.М. Оптимальный гранулометрический состав гранул таблеточной массы и качество таблеток // Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2005.- №4.-С.33-35.
2. Махмуджанова К.С., Ризаева Н.М., Узакова Д. Получение качественных таблеток в зависимости от гранулометрического состава. // XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сб. материалов конгресса (тезисы докладов).-М., 2006.- С. 791.
3. Махмуджанова К.С., Ризаева Н.М., Узакова Д. Совершенствование технологии таблеток // Вестник Авиценны. - Душанбе, 2006. к -№1-2. -С. 535-538.
4. Ризаева Н.М., Тошпўлатова А.Д. Глигисцин таблеткасининг микдорий тахлили // Профессор Р.Л.Хазанович «Табиий хом ашёлар асосида дори воситаларнинг олиниши, тахлили ва кўлланишдаги ютуқлар» мавзусида Республика илмий-амалий анжуман материаллари. -Ташкент, 2006. -Б. 77-78.
5. Махмуджанова К.С., Ризаева Н.М. Глигисцин таблеткаси таркибига ёрдамчи моддаларни танлаш бўйича изланишлар // Farmatsevtika jurnali. -Тошкент,2007. -№4.-С. 66-69.
6. Махмуджанова К.С., Ризаева Н.М. Глигисцин таблетка таркибига ёрдамчи моддалар оптик-поляризацион усулида танлаш // Farmatsevtika jurnali.-Toshkent, 2008. -№3. –С.43-45.
7. Махмуджанова К.С., Ризаева Н.М. Выбор вспомогательных веществ для таблеток глигисцина // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». -Ташкент,2008.-С.109-110.
8. Махмуджанова К.С., Ризаева Н.М. Разработка норматива фракционного состава таблеточных масс глигисцина // «Сучасні досягнення фармацевтичної технології». Матеріали першої науково-практичної конференції з міжнародною участю.-Харків., 2008.-С.78.
9. Махмуджанова К.С., Ризаева Н.М. Исследование распадаемости таблеток «Глигисцин» поляризационно-оптическим методом // «Сучасні досягнення фармацевтичної технології». Матеріали першої науково-практичної конференції з міжнародною участю.-Харків., 2008.-С.79.

Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Ризаева Нилуфар Мухутдиновнанинг 15.00.01-дорилар технологияси ва фармация ишини ташкил этиш ихтисослиги бўйича «Глигисцин таблетка таркибини танлаш ва технологиясини яратиш» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: заррачалар ўлчами, бўкиш даражаси, сув шимилиш кўрсаткичи, сараланиш таркиби, сочилувчанлик, сочилма зичлик, зичланиш ва тахтакачланиш кўрсаткичи, таблетка массаси, таблетка, куруқ ва нам донадорлаш, гранулятор, ёрдамчи моддалар, таблетка машинаси, таблетка қолиплари, тахтакачлаш, таблетка қаттиқлиги, биосамарадорлик, жихоз тури, сақлаш шароитлари.

Тадқиқот объектлари: глигисцин субстанцияси, глигисцин таблеткаси, ёрдамчи моддалар.

Ишнинг мақсади: Биринчи марта глицирризин кислота, рух ва гистидин асосида олинган координацион бирикма-глигисциннинг таблетка дори шакли технологиясини ишлаб чиқиш ва гепатопротектор дори воситаси сифатида тавсия этиш.

Тадқиқот усуллари: глигисцин субстанциясининг физик-кимёвий ва технологик хоссаларини аниқлаш усуллари, таблетка таркибини танлашда оптик-поляризацияли усулдан фойдаланиш, глигисцин таблеткасини РТМ-12 машинасида ва қўл тахтакачланиш дастгоҳида олиш, глигисцин таблеткаси сифатини ДфнингХI-нашрида келтирилган усуллар ва СФ, ФЭК ва трилонометрия усуллари ёрдамида баҳолаш.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: биринчи марта глигисцин субстанциясидан таблетка олиш учун унинг илмий асосда таркиби танланди ва технологияси ишлаб чиқилди. Глигисцин таблеткаси таркибига кирувчи парчаловчи моддалар хили ва миқдорини биринчи марта оптик-поляризация усулида танланди. Таблетка ўртача оғирлигига мос бўлган сараланиш таркибий меъёрлари таклиф этилди.

Амалий аҳамияти: Диссертация тадқиқот натижалари асосида “Дори турлари технологияси” мутахассислиги магистрантлари учун тузилган ўқув-услубий қўлланма ўқув жараёнига татбиқ этилди.

Саноат корхоналари ва изланувчилар учун массани нам ва куруқ донадорлаш жараёнида таблетка ўртача оғирлигига асосланиб гранулятор танлаш ва сараланиш таркибий кўрсаткичлари бўйича тавсияномалар ишлаб чиқилди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Ўзбекистон Республикаси аҳолиси эҳтиёжини қондириш учун юқори самарадор таъсирга эга бўлган янги гепатопротектор глигисцин таблеткасини технологияси ишлаб чиқилди ва унга тузилган ВФМ ЎзР ССВ Дори воситалари ва тиббий техникани сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этилди.

Қўллаш соҳаси: фармация саноати, тиббиёт, ўқув жараёни.

РЕЗЮМЕ

диссертации Ризаевой Н.М. на тему: «Выбор состава и разработка технологии таблеток глигисцина» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 - технология лекарств и организация фармацевтического дела

Ключевые слова: размер частиц, степень набухания, показатель водопоглощения, фракционный состав, сыпучесть, насыпная плотность, коэффициенты уплотнения и прессуемости, таблетлируемая масса, таблетка, сухое и влажное гранулирование, гранулятор, вспомогательные вещества, таблеточная машина, таблеточные матрицы, прессование, прочность таблеток, биодоступность, вид упаковки, условия хранения.

Объекты исследования: субстанция глигисцина, таблетка глигисцина, вспомогательные вещества.

Цель работы: разработка технологии таблетированной лекарственной формы глигисцина – координационного соединения, полученного на основе глицирризиновой кислоты, цинка и гистидина, и рекомендация её в качестве гепатопротекторного лекарственного средства.

Методы исследования: физико-химические и технологические: спектрофотометрический, трилонометрический и фотоэлектродиметрический и методы ГФ XI издания.

Полученные результаты и их новизна: впервые выбран научно обоснованный состав и разработана технология таблеток глигисцина. Вид и количество разрыхляющих веществ, входящих в состав таблеток глигисцина, впервые выбраны с помощью оптического-поляризационного метода. Предложены нормативные показатели фракционного состава, подходящего для средней массы таблеток.

Практическая значимость: на основе результатов исследования составлено учебно-методическое пособие, которое внедрено в учебный процесс, магистратуры по специальности «Технология лекарственных форм».

Для промышленных предприятий и соискателей разработаны рекомендации по выбору гранулятора, с учетом средней массы таблеток в процессе сухого и влажного гранулирования массы и по нормативным показателям фракционного состава.

Степень внедрения и экономическая эффективность: для удовлетворения потребности населения Республики Узбекистан в ЛС разработана технология новых высокоэффективных гепатопротекторных таблеток глигисцина. ВФС на них представлена в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Область применения: фармацевтическая промышленность, медицина, учебный процесс.

RESUME

Thesis of N.M. Rizaeva on the scientific degree competition of the candidate of pharmaceutical sciences on speciality 15.00.01-drug manufacturing technology and pharmacy organizing; subject: “Choice of composition and development of technology for glyhiszine tablets”

Key words: particles size, swelling degree, water absorption index, fractional composition, bulk ability, bulk density, coefficient of compaction and pressing ability, tableting mass, tablets, dry and moist granulation, granulator, auxiliary substances, tableting machine, tablet matrix, pressing, tablet strength, bioavailability, kind of package, kind of package.

Subjects of research: glyhiszine substantia, glyhiszine tablets, auxiliary substances.

Purpose of work: development of technology for tableting dosage form of glyhiszine –coordination compound obtained on the base of glycyrrizic acid, zinc and histidine and its recommendations a hepatoprotective agent.

Method of research: physico-chemical and technological ones: spectrophotometry, trilonometry, photoelektrocolorometry, pharmacopeial (State Pharmacopoeia XI-ed) and optical polarization methods.

The results obtained and their novelty: scientifically based composition has been selected for the first time and technology for glyhiszine tablets composition were chosen for the first time with the help of optical polarization method. The normative indices for a fractional composition were suggested, as well.

Practical value: as a result of the research, a training methodical manual has been made up and inculcated to educational process of the Master’s course on speciality “Drug technology”. The recommendations for granulator choice were developed for industrial enterprises and investigators, taking into consideration an average mass of a tablet in the process of dry and moist granulation according to normative indices of a fraction composition.

Degree of embed and economic effectivity: for satisfaction of population’s need in the Republic of Uzbekistan in drugs the technology for new high effective hepatoprotective tablets of glyhiszine has been developed. PPP for them has been submitted to the Heed Department of drug and medical equipment quality control under the Health Ministry of the Republic of Uzbekistan.

Field of application: pharmaceutical industry, medicine, educational process.