

TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

Dori vositalarini standartlash kafedrası

Mavzu: Presslanadigan massani texnologik xossalarini o'rganish. To'g'ridan-to'g'ri presslash va nam donadorlash usullarida tabletkalar tayyorlash.

Toshkent -2017

6-ma'ruza. Presslanadigan massani texnologik xossalarini o'rganish. To'g'ridan-to'g'ri presslash va nam donadorlash usullarida tabletkalar tayyorlash.

Reja

1. Presslanadigan massaning texnologik xossalarini aniqlashdan ko'zlanadigan maqsad.
2. Moddaning texnologik xossalariga ta'sir qiladigan omillar.
3. Dori moddalarini zarrachalar tuzilishini, massaning texnologik xossalariga ta'siri.
4. Massalarda aniqlanadigan texnologik ko'rsatkichlaralar:
 - 4.1. Fraksion tarkib;
 - 4.2. Sochiluvchanlik;
 - 4.3. Sochiluvchan zichlik;
 - 4.4. Taxtakachlanuvchanlik;
 - 4.5. Zichlanish koefitsienti;
 - 4.6. Suv shimish koefitsienti;
 - 4.7. G'ovakligi;
5. To'g'ridan-to'g'ri presslab olingan tabletkalarning afzalligi.
6. To'g'ridan-to'g'ri presslashda zarrachalar tuzilishining ahamiyati.
7. To'g'ridan-to'g'ri presslash usullari.

Tabletka ishlab chiqarish amaliyotida substansiyalarni va presslanadigan massalarni fizik-kimyoviy va texnologik xossalarini o'rganish katta amaliy ahamiyatga molidir. Substansiyalarni fizik-kimyoviy xossalaridan moddani agregat hoolati, tashqi ko'rinishi, erish harorati, eruvchanligi, gigroskopiklik darajasi kabi ko'rsatkichlar va konglomeratlar hosil qilish. Moddalarni texnologik xossalaridan zarrachalarni tuzilishi, o'lchamlari, fraksion tarkib, elektrlanish xossasi, sochiluvchanlik, sochiluvchan zichlik, presslanuvchanlik, zichlanish koefitsienti, tabiiy og'ish burchagi, g'ovakligi va suv shimish koefitsientlari aniqlanadi.

Substansiyalarni fizik-kimyoviy va texnologik xossalarini o'rganishda kuzatiladigan maqsad, tabletka tayyorlashda ishlatiladigan yordamchi moddalarni turi va miqdorini hamda mo'tadil texnologik jarayonni ilmiy jihatdan asoslashdir. Substansiyalarni texnologik xossalari ko'p jihatdan ularni zarrachalarini tuzilishiga, o'lchamlariga, qoldiq namligiga bog'liq bo'ladi.

Presslash murakkab jarayon bo'lib, unda presslanadigan moddaning zarrachalarini kristallik tuzilishi ko'p jihatdan massaning texnologik xossalari va tabletkaning sifatini belgilaydi.

Zarrachaning kristallik tuzilishini aniqlash

Dori moddalarini texnologik xossalari ko'p jihatdan ularni zarrachalarini tuzilishiga bog'liq bo'ladi. Zarrachalarni shakli esa sintez sharoitiga, ishlatiladigan erituvchilar tabiatiga, cho'ktirish sharoitiga, quritish, maydalash kabi omillarga bog'liq bo'ladi. SHunday qilib, zarrachalarni tuzilishini aniqlash katta amaliy ahamiyatga ega.

Moddalar amorf va kristallik tuzilishga qarab 6 xil bo'ladi:

1. Kub holidagilar;
2. Geksagenal;
3. Tetragenal;
4. Romba;
5. Monoklinik;
6. Triklirik.

Eng ko'p tarqalgani - monoklinik shakldagisi bo'lib, 40% ni tashkil qiladi moddalarni. Kristallik tuzilishi biologik mikroskop yoki elektron mikroskoplarda aniqlanadi. Kristallik tuzilishiga qarab moddalar uchun texnologik jarayon tanlanadi. SHu jihatdan taxtakachlanadigan moddalar uch guruhga bo'linadi (Borzunov E.E., Mahkamov S.M.). Birinchi guruhga kiruvchi moddalar anizodimetrik (ignasimon, tayoqcha, prizma) kristallik shaklga ega bo'lib, ularning uzunligi balandligi va enidan katta bo'ladi (analgin, efedrin gidrokslorid, salitsil kislotasi, rutin, sulgin va h.k.). Ular mayda va g'ovak bo'lib, yaxshi zichlanish xossasiga ega.

Ikkinchi guruhga kiruvchi moddalar plastinka (qipiqsimon taxtacha) kristall shaklida bo'lib, sochiluvchanligi katta, zichlanishi qiyin bo'lib, kam g'ovaklikka ega (amidopirin, anestezin, dimedrol, dibazol, papaverin gidrokslorid, streptotsid, fenatsitin va h.k.).

Uchinchi guruhga kiruvchi moddalar izodiametrik dumaloq yoki ko'p qirrali kub shaklida bo'lib, yirik zichlanishi va g'ovakligi kichik bo'ladi (kaliy karbonati, kalsiy bromidi, natriy xloridi, sut qandi, saxaroza va h.k.).

Moddalarning kristallik shakli qancha murakkab bo'lsa, ularning bir-biriga yopishishi shuncha oson bo'ladi. SHuning uchun bu xossalarga qarab bog'lovchi modda va taxtakachlash jarayonining bosimini tanlab olish mumkin

Massaning saralanishini aniqlash

Massani saralash uchun uning 100 grammini har hil diametrli (masalan: 3 mm, 2 mm, 1 mm, 0,5 mm, 0,25 mm) teshiglarga ega bo'lgan bir nechta ketma-ket qo'yilgan elaklar to'plami orqali elanadi. Saralash quyidagicha olib boriladi: 100 g massani eng yuqoridagi elakka solib, qopqog'i yopilgach, tebranma (36 rad/sek) asbobga 5 daqiqaga qo'yiladi. 1 daqiqadan so'ng elaklar ochilib, har bir elakdagi modda tortiladi va olingan natijalar jadvalga yoziladi. Bunda elak ustida qolgan "+" bilan, elakdan o'tgan "-" ishorasi bilan belgilanadi.

Bu ko'rsatkichga qarab, massaning sochiluvchanligi va tabletka massasining doimiyligini, uning sifatini nazariy tomondan asoslab berish mumkin. Fraksiyalar orasidagi farq qancha kichik bo'lsa, u shunchalik maqsadga muvofiq bo'ladi.

Tabletka tayyorlanish lozim bo'lgan massaning sochiluvchanlik zichligini aniqlash

Sochiluvchan zichliq shu modda massasining egallagan hajmi birligiga nisbatidir. Bu kattalik tabletka tayyorlanayotgan qolip teshigining hajmini va massa doimiyligini oldindan aniqlash uchun xizmat qiladi. Aniqlashni silindrda, tabletka tayyorlanadigan qoliplarda yoki 545 AK-3 asbobida olib boriladi. Buning uchun stolga qo'yilgan pergament qog'oz ustidagi silindr taxtakachlanadigan massa bilan to'ldiriladi. Ortiqcha massa chizg'ich yordamida surib qo'yiladi, so'ng silindr ichidagi massa tortilib, uning hajmiga bo'linadi. Masalan, diametri 25mm va balandligi 22,3mm bo'lgan silindrdagi amidopirin massasi 6 g.

Tabletka tayyorlanishi lozim bo'lgan massaning g'ovakligini aniqlash

Qolipdagi taxtakachlanadigan massa katta g'ovaklikka ega bo'ladi va u zarrachalarning katta-kichikligiga, geometrik shakliga, joylanish holatiga va massaning saralanish tarkibiga bog'liq bo'ladi. Amalda g'ovaklikni aniqlash uchun qolipdagi massani va undan oldin hosil bo'lgan tabletka hajmlarining farqidan foydalaniladi. Buni amidopirinining g'ovakligini aniqlash misolida ko'rib chiqamiz. Hajmi 11,5 sm³ bo'lgan qolipdagi amidopirin massasi 6 g bo'lsa, uning g'ovakligi topilsin. Ishni osonlashtirish uchun 0,4 g amidopirin diametri 9 mm bo'lgan qolipda, 680 MPa (6800 kg/sm²) bosimda taxtakachlanadi, deb olamiz.

Bu bosimda g'ovaklik nolga teng deb qabul qilinadi. Hosil bo'lgan tabletka torzion tarozida tortiladi va quyidagicha hisoblash olib boriladi:

h - tabletkaning diametri, 0,53 sm;

m - tabletka massasi, 0,3880 g;

V - tabletka hajmi, $3,14 \times (0,45)^2 \times 0,53 = 0,3369$ sm³

Agar, 0,3880 g - 0,3369 sm³ ga teng bo'lsa,

6 g - X

$$X = \frac{0,3369 \cdot 6,0}{0,3880} = 5,98 \text{ sm}^3$$

Demak, qolip hajmi 11,5 sm³ dan qolip ichidagi amidopirin hajmi 5,98 sm³ni ayirsak, shu massaning g'ovakligi chiqadi:

$$11,5 - 5,98 = 5,52 \text{ sm}^3$$

Bu kattalikni foizda ifodalaymiz:

$$11,5 - 100\%$$

$$5,52 - X$$

$$X = \frac{5,52 \cdot 100}{11,5} = 48 \%$$

Demak, qolipdagi amidopirin massasi 48% g'ovaklikka ega ekan. Massaning g'ovakligini aniqlash yordamchi moddalar va press formalar tayyorlashda nazariy tomondan asoslash uchun xizmat qiladi.

Tabletka tayyorlanishi lozim bo'lgan massaning sochiluvchanligini aniqlash

Sochiluvchanlikni 5,0-100,0 massada shisha yoki metall voronkada "Erveka" yoki VP-12A asbobida aniqlanadi. Bu asbob tana va mahrutiysimon voronkadan iborat bo'lib, elektr yurgich orqali harakatlanadi.

Ishlash tartibi: 50,0 g massani 0,01 g aniqlikda tortib olib, xampaga joylashtiriladi va asbob elektr tarmog'iga ulanadi. Bunda elektromagnit harakatga kelib, xampadagi massani 20 soniya davomida zichlanadi. So'ngra xampa ostini ochib, massani o'tish vaqti o'lchanadi. Sochiluvchanlik quyidagicha hisoblanadi:

$$V_{\text{оч}} = \frac{m}{t - 20}$$

Bu erda: V-sochiluvchanlik, kg/s;
m-massa, kg;
t-tajriba vaqti, s;
20-zichlashga ketgan vaqt.

Sochiluvchanlik tabletka tayyorlaydigan mashinaning bir me'yorda ishlashini, tabletkalarning og'irligi bir xilda bo'lishini va uning fizik-mexanik ko'rsatkichlarining me'yorida bo'lishini nazariy jihatdan bilishga yordam beradi. Massa sochiluvchanligining yomon bo'lishi granula tayyorlash jarayonining qayta ko'rilishi yoki antifraksion moddalar qo'shishni taqozo qiladi.

Massaning presslanuvchanligini aniqlash

Qo'lda ishlaydigan gidroress asbobida 1200 kg/sm 52 0 bosimda 0,5 g massagni diametri 11 mm li qolipda taxtakachlab aniqlanadi. Manometr ko'rsatkichining bosimga mutanosibligi quyidagicha bo'ladi:

Manometr ko'rsatkichining I atm. bosimi diametri 6 mm li qolipda 93,4 kg/sm 52 0 ga to'g'ri keladi.

I atm. -"	7 mm -"	68,6 kg/sm ²
I atm. -"	8 mm -"	52,5 kg/sm ²
I atm. -"	9 mm -"	41,5 kg/sm ²
I atm. -"	10 mm -"	33,6 kg/sm ²
I atm. -"	11 mm -"	27,8 kg/sm ²

Taxtakachlangan tabletka qolipdan itarib chiqarish uchun yuqori paunson olingan qolip ustiga ikki tomoni teshik maxrutiy joylashtiriladi va tabletka qolipdan chiqquncha ushlagich yordamida bosim beriladi. Olingan tabletka og'irligi torzion tarozida, balandligi esa mikrometr yordamida aniqlanadi. Taxtakachlanish kg (N) yoki uning ko'rsatkichi bilan ifodalanadi. Taxtakachlanish ko'rsatkichi quyidagicha hisoblanadi:

$$K = \frac{m}{h}$$

Bu erda: m-tabletka massasi 6,0 g;
h-tabletka balandligi, sm.

Masalan, amidopirin massasi 0,5 g, tabletkasining og'irligi 0,48 g, balandligi 0,45 sm bo'lsa, presslanish ko'rsatkichi:

$$K_{\text{pec}} = \frac{0,48}{0,45} = 1,06$$

Presslanish ko'rsatkichiga qarab, tayyorlanishi lozim bo'lgan tabletkalarning diametrini balandligiga bo'lgan nisbati DF talabiga javob berish yoki bermasligini nazariy tomondan asoslab berish mumkin.

Zichlanish ko'rsatkichini aniqlash

Buning uchun 0,5 g massa diametri 11 mm, balandligi 22,3 mm bo'lgan qolipda 1200 kg/sm 52 0 bosimda presslanadi. Zichlanish ko'rsatkichi olingan massaning qolipdagi presslanguncha bo'lgan balandligining tabletka balandligiga nisbatiga teng.

$$K_{\text{зич}} = \frac{h_1}{h_2}$$

Dori moddalarni to'g'ridan-to'g'ri presslab tabletka olish katta amaliy va nazariy ahamiyatga ega. To'g'ridan-to'g'ri presslab tabletka olishda texnologik bosqichlar bir muncha qisqaradi, substansiya namlik va harorat ta'siriga uchramaydi, iloji boricha yordamchi moddalar qo'shilmaydi yoki oz miqdorda qo'shiladi. Bu esa energiya tejamlorligiga, texnologik jarayonni soddalashuviga olib keladi. Bu tadbirlar katta iqtisodiy samara beradi va mahsulotni tannarxini arzonlashuviga ko'maklashadi. Eng muhimi adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlarga qaraganda, to'g'ridan-to'g'ri presslab olingan tabletkalarni biosamaradorligi nam donadorlash orqali olinganga qaraganda biologik ta'siri yuqoriligini ko'rsatdi. To'g'ridan-to'g'ri presslab tabletka olish uchun dori modda ijobiy texnologik xossalarni namoyon etishi, dozasi 0,05 g dan kam bo'lmasligi va suvda yaxshi erishi kerak.

Bunday xossalarni natriy xlorid, geksametilentetramin, kaliy bromid, kaliy yodidlar namoyon etadi, shuning uchun ularni yordamchi moddalar qo'shmasdan presslab sifatli tabletka olish mumkin.

Umuman olganda moddalarni texnologik xossalari ko'p jihatdan zarrachalarini tuzilishiga bog'liq bo'ladi. E.E.Borzunovni tasnifi bo'yicha hamma moddalar zarrachalarini shakliga qarab anizodiametrik va izodiametrikklarga bo'linadi.

Anizodiametrik guruhga mansub bo'lgan moddalarni balandligi enidan birnecha marta katta, zichlanishi qiyin kechadi. Zarracha shakli tayoqchasimon, rombik, g'ola, plastinkasimon bo'lib, bu guruxdagi preparatlarni to'g'ridan to'g'ri presslash imkoniyati kam bo'ladi. Masalan: Analgin, rutin, dimedrol, fitin, efedrin g/x va x.z.o lar.

Izodiametrik guruxiga esa sharsimon, kubsimon shakdagi zarrachalar kirib, odatda ijobiy sochiluvchanlik va sochiluvchan zichlikni namoyon etadi. Unday preparatlarga yordamchi moddalar qo'shmasdan presslash mumkin bo'ladi. Ularga yuqorida nomlari zikr etilgan dori preparatlari kiradi. Keyingi yillar bizni olib borgan tadqiqotlarimiz anizodiametrik guruxga mansub bo'lgan preparatlarga yordamchi moddalar qo'shib, namlik miqdorini meyoriga keltirib to'g'ridan to'g'ri sifatli tabletka olish mumkinligini ko'rsatdi. Bularga feramid, paxikarpin g/y, kofein bilan, geksametilentetramin, anestezin va x.k.o misol bo'ladi. Xozirgi vaqtda to'g'ridan to'g'ri presslashni 3 xil usuli bor. Preslanadigan moddani sochiluvchanligini yaxshilovchi yordamchi moddalar qo'shish, moddani qolipga majburan uzatish va maqsadga muvofiq zarrachani sintez qilish. To'g'ridan-to'g'ri presslab tabletka olishda moddani zarrachalarining kattaligi, sochiluvchanligi, qoldiq namlik va boshqa xossalari katta ahamiyatga egadir.

Masalan, natriy xloridni to'g'ridan-to'g'ri presslab tabletka olish uchun uzunchoq shakldagi zarrachalar maqsadga muvofiq bo'lib, sharsimon zarrachalarni presslash ancha qiyin bo'ladi. M: sut qandi, fenil salitsilat, geksametilentetramin, feramid va h.k. SHuning bunday moddalarni to'g'ridan-to'g'ri presslash mumkin bo'ladi. To'g'ridan-to'g'ri presslab tabletka olishni keng tarqalgan usullaridan biri massani sochiluvchanligini yaxshilovchi yordamchi moddalar qo'shishdir. Bu maqsadda, karboksimetilsellyuloza va uni natriyli tuzi, 30% gacha quruq sut zardobi, amilaza, sorbital, glyukoza, kraxmal va kalsiy stearat, qand bilan ksilit aralashmasi, o'lchami 1 mm bo'lgan eritilgan mannit, glyukoza va kraxmal aralashmasi (7+1+2), o'ta maydalangan kraxmal, luviskol A64 (vinilpirolidin va vinilatsetitlarning sopolimerlari), aerosil, magniy stearat va talk aralashmasi (1+9), kraxmalga 10% kakao moyi qo'shilgan aralashmalar va h.k.

YUqoridagi yordamchi moddalarni qo'shib vitaminlar, alkaloidlar, glikozidlar, fenolftalein, sulfadimezin, fenolbarbital, efedrin gidroklorid, askorbin kislotasi, natriy gidrokarbonat, kalsiy laktat, ftivazidni Na-PASK bilan aralashmasi, streptotsid, fenatsetin, bruneomitsin tabletkalari olingan. Bu tabletkalarni tayyorlash texnologiyasi quyidagicha. Dori va yordamchi modda yaxshilab aralashtiriladi va tabletka mashinasida presslanadi. Bu usulni eng asosiy kamchiliklari: massa qavatlanishi, dozasi kichik bo'lgan tabletkalarda ta'sir qiluvchi moddani bir xil tarqalmasligi va yuqori bosim kerakligi. Odatda yuqori bosimda ishlagan mashinalar muddatidan ilgari emiriladi.

Bu kamchiliklarni ayrimlarini quyidagi tadbirlar orqali yo'qotish mumkin: massani qolipga majburan uzatish. Bu mashinani ishchi qismiga ayrim o'zgartirishlar orqali amalga oshiriladi.

Masalan, boshmoqni tebratish, qolipni ma'lum burchakkacha aylantirish, voronkaga yulduzsimon aralashtirgich o'rnatish orqali amalga oshiriladi.

Presslanadigan materialni vakuum hosil qilib qolipga tortish orqali. Mutaxassislarning fikricha, materialni qolipga majburiy uzatish, vakuum liniyaga ulash va h.k.lar.

To'g'ridan-to'g'ri presslash osongina hal bo'lar edi, agar presslanadigan modda ijobiy sochiluvchanlik va zarrachalarni o'zaro birikishi yaxshi bo'lsa.

Ana shunday maqsadga muvofiq zarrachali moddalar sintez qilingan (atsetilsalitsil kislota, salitsilamid va boshqalar). Lekin bunday sintez murakkab va qimmatga tushadi.

Maqsadga muvofiq perekristallizatsiya qilish ham shu yo'nalishni bir usuli. Umuman olganda maqsadga muvofiq sintez kelajagi porloq usullardan hisoblanadi.