

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

В.В. Кугач, Ж. Костантин, З.Б. Скулович¹,
В.В. Петров²

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПАКТИРОВАНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК С РИБОФЛАВИНОМ

Витебский государственный
медицинский университет

¹ООО «Рубикон», г. Витебск

² Витебская государственная
академия ветеринарной медицины

В производстве таблеток при подготовке массы к прессованию наибольшее распространение получили три технологические схемы: прямое прессование, влажное и сухое гранулирование. За рубежом широко используется компактирование как разновидность сухого гранулирования. Исследование проведено с применением метода математического планирования эксперимента – латинского квадрата 3х3. В качестве исследуемых факторов рассматривали общее количество вспомогательных веществ таблеток рибофлавина, размер гранул, давление прессования. Установлено, что показатели качества таблеток варьируют в диапазоне: прочность от 24 до 73 Н, распадаемость от 30 с. до 28 мин. С помощью функции желательности выбрано оптимальное сочетание факторов. Технология внедрена в производство ООО «Рубикон» с применением гранулятора–компактора и таблеточного прессы китайского производства. Произведен расчет экономической эффективности от внедрения компактирования и лечебных мероприятий с использованием таблеток рибофлавина 0,002 г и пиридоксина гидрохлорида 0,005 г.

ВВЕДЕНИЕ

Качество готовой продукции существенным образом зависит от способа подготовки таблеточной массы к прессованию

[1]. Выбор способа подготовки к прессованию, в свою очередь, определяется характеристиками исходных порошковых компонентов – фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ [2,3]. Прежде всего, к ним относятся сыпучесть и пресуемость исходных порошков. Пресуемость характеризует способность частиц к сцеплению под воздействием давления. Сыпучесть радикально влияет на все технологические процессы переработки сыпучих материалов. Прямое прессование лекарственных средств возможно только при определенной сыпучести. В роторных таблеточных машинах, в которых дозирование осуществляется по объему, сыпучесть в основном определяет погрешность массы таблеток [2].

Наиболее распространены три технологические схемы получения таблеток: с применением влажного или сухого гранулирования и прямое прессование [4].

Метод прямого прессования имеет неоспоримое преимущество перед другими методами: сокращение производственного цикла на 4–6 технологических операций, значительная экономия производственных площадей, электроэнергии и расходов на оборудование [1,2]. Несмотря на присущие недостатки – снижение точности дозирования лекарственных средств, быстрый износ матриц и пуансонов, снижение долговечности таблеточных машин в связи с попаданием пылевидных фракций внутрь механизмов – метод прямого прессования является весьма привлекательным для производителей таблеток [2].

Однако подвергать прямому прессованию можно только 15–20% лекарственных средств [1]. Остальные характеризуются либо низкой сыпучестью, либо низкой пресуемостью, либо низкими обоими параметрами одновременно.

Метод влажного гранулирования получил наиболее широкое применение. Вводимые в этом случае в таблеточную массу связывающие вещества позволяют получить таблетки достаточной прочности. Разрыхлители обеспечивают быструю распадаемость таблеток и высокую биологи-

ческую доступность лекарственного средства для организма [1].

Влажное гранулирование выполняют следующими способами:

– продавливанием влажной массы через стальные сита;

– получением влажной массы во взвешенном (псевдооживленном) слое с последовательным высушиванием [5].

Классический метод влажного гранулирования путем продавливания увлажненной массы через сито характеризуется двумя важными недостатками: длительность и трудоемкость процесса, воздействие на лекарственное средство влаги и повышенной температуры [1].

Грануляция в псевдооживленном слое позволяет выполнить сразу несколько операций: смешать компоненты, получить гранулят и высушить его [4]. При этом сокращается время неблагоприятных воздействий на лекарственное средство [1].

Еще одной разновидностью влажной грануляции является экструзия. Для уплотнения порошкообразная масса увлажняется, пропускается сквозь своеобразную «мясорубку» и выходит в виде «вермишели». После просушивания и последующего измельчения получается гранулят [4].

Следует отметить, что широкое распространение влажной грануляции в производстве таблеток объясняется не столько преимуществами метода, сколько отсутствием требуемых технологических свойств у лекарственных и вспомогательных веществ [1].

Если лекарственное средство разлагается в присутствии воды либо с целью сокращения продолжительности технологического процесса прибегают к сухому гранулированию [5]. При этом порошкообразный материал подвергают первоначальному уплотнению, получают гранулят, который затем таблетуют – вторичное уплотнение [6]. При первоначальном уплотнении в массу вводят сухие склеивающие вещества (метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, полиэтиленоксид), обеспечивающие под давлением сцепление частиц как гидрофильных, так и гидрофобных веществ [4].

Разновидностью сухого гранулирования является компактирование, в результате которого получают полуфабрикаты – ленты, пластины [7]. Во всех случаях после компактирования порошок из сыпучего материала превращается в пористый компактный, обладающий достаточной прочностью для сохранения приданной ему формы при последующих операциях. В фармацевтическом производстве чаще всего используется прокатка.

Компактирование может осуществляться при комнатной температуре (холодное прессование, прокатка) и при высоких температурах (горячее прессование, экструзия, прокатка) [7].

Компактирование широко применяется за рубежом как высокотехнологический способ подготовки таблеточной массы к прессованию и в очень ограниченных случаях используется в ближнем зарубежье [8].

Цель настоящего исследования – выбор способа подготовки веществ к прессованию при производстве таблеток с рибофлавином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали рибофлавин, сахар молочный, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), кислоту стеариновую, аэросил, соответствующие нормативным требованиям..

Сыпучесть таблеточных масс определяли по общепринятой методике. Прочность таблеток на сжатие и истирание, а также распадаемость анализировали в соответствии с ГФ РБ [9]. Смешивание порошков в лабораторных условиях осуществляли в ступке с пестиком.

Для получения гранулята в лабораторных условиях использовали двойное прессование: вначале получали таблетки диаметром 15 мм, затем размалывали их на сите с соответствующим диаметром отверстий (0,5–1,5 мм). Пылевидную фракцию отсеивали.

В промышленных условиях гранулят получали с применением гранулятора для сухого гранулирования (компактора) SPM 05 01 025, модель GK 70, производст-

ва Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd, Китай.

При получении гранулята с использованием влажного гранулирования использовали смеситель-гранулятор скоростной Mixer SYH-100 производства Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd, Китай. Сушку влажного гранулята осуществляли в сушилке полочной.

Таблетки получали на ручном гидравлическом прессе в лабораторных условиях и на таблеточном прессе Rotary Tablet Press ZP-17, Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd, Китай – в таблеточном цеху ООО «Рубикон», г. Витебск.

С целью сравнения экономической эффективности методов влажного гранулирования и компактирования в условиях таблеточного цеха ООО «Рубикон» был приготовлен гранулят одного и того же состава, что и методом компактирования, массой 25,5 кг.

Амортизационные отчисления начисляли линейным методом [10].

Для характеристики экономической эффективности комплексной терапии поросят, больных гастроэнтеритом, с применением таблеток рибофлавина 0,002 г и пиридоксина гидрохлорида 0,005 г, использовали Методику определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий, утвержденную Главным ветеринарным управлением Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь [11].

Определяли суммарный фактический и предотвращенный экономический эффект, общий экономический эффект, полученный в результате проведения экспериментальных лечебных работ, и эффективность лечебных мероприятий.

Опыты выполнены в условиях сельскохозяйственного производственного комплекса им. П.М. Машерова Сенненского района Витебской области на 20 поросятах-отъемышах средней массой 7 кг. Основное лечение осуществляли кламоксилем за рубежного производства стоимостью 35000 руб. один флакон 100 мл в дозе 1 мл на 10 кг, один раз в день. Животные были разделены на две группы (подопытную и контрольную) по 10 поросят в каж-

дой. Формирование групп проводили по мере заболевания поросят. Животные находились в одинаковых условиях содержания и кормления. Поросятам контрольной группы с лечебной целью вводили суспензию кламоксила в дозе 15 мг/кг массы животного, один раз в сутки, внутримышечно, до выздоровления. Поросятам подопытной группы дополнительно в качестве заместительной терапии применяли таблетки рибофлавина 0,002 г и пиридоксина гидрохлорида 0,005 г для ветеринарии (1 таблетка 2 раза в день в течение 10 дней).

Суммарный экономический ущерб (в руб.) рассчитывали по формуле:

$$Y_{\text{в}} = Y_{\text{п}} + Y_{\text{н}},$$

где $Y_{\text{в}}$ – суммарный ущерб;
 $Y_{\text{п}}$ – ущерб от падежа;
 $Y_{\text{н}}$ – ущерб от недополучения прироста массы животного.

Ущерб от недополучения прироста массы животного проводили по формуле:

$$Y_{\text{н}} = M_{\text{х}} \cdot (B_3 - B_6) \cdot T \cdot Ц,$$

где $Y_{\text{н}}$ – ущерб от недополучения прироста массы животного;
 $M_{\text{х}}$ – число переболевших или леченных животных;
 B_3 – прирост массы здоровых животных, г;
 B_6 – прирост массы переболевших животных, г;
 T – время переболевания (дни);
 $Ц$ – закупочные цены 1 кг продукции в руб.

$Ц^*$ – в расчетах исследованы закупочные цены на свинину от животных указанного возраста на начало июля 2007 года.

Материальные затраты на лечение больных животных рассчитывали, используя стоимость средств на курс лечения:

$$Z_{\text{в}} = M_{\text{х}} \cdot C,$$

где $Z_{\text{в}}$ – затраты на лечение;
 $M_{\text{х}}$ – количества переболевших животных;

С – сумма, затраченная на лечение одного животного.

Предотвращенный ущерб, благодаря лечебной работе, рассчитывали по формуле:

$$\Pi_y = M_{л} \cdot K_{л} \cdot Ж \cdot Ц - У_{в},$$

где Π_y – предотвращенный ущерб;
 $M_{л}$ – количество животных в группе;
 $K_{л}$ – коэффициент летальности;
 $Ж$ – средняя масса животного;
 $Ц$ – закупочная цена единицы продукции;
 $У_{в}$ – общая сумма экономического ущерба.

Общий экономический эффект рассчитывали как разницу между величиной предотвращенного ущерба и затратами:

$$\Theta_{в} = \Pi_y - З_{в}$$

Окупаемость мероприятий на 1 рубль затрат рассчитывали по формуле:

$$\Theta_{р} = \Theta_{в} : З_{в}$$

Ранее нами установлен предварительный состав вспомогательных веществ, обеспечивающих следующие показатели качества таблеток: прочность на сжатие около 64 Н, на истирание 99,22 %, распадаемость – около 2,5 мин. Однако сыпучесть таблеточной смеси (около 3 г/с) по-

зволяла получать таблетки прямым прессованием только при наличии специального оборудования – компактора либо прессы с принудительной подачей порошковой смеси.

С целью повышения сыпучести таблеточной массы использовали сухое гранулирование с перспективой применения в промышленных условиях его разновидности – компактирования.

Исследование проводили с применением метода математического планирования эксперимента – латинского квадрата 3 x 3 [12].

Так как в предыдущих опытах нами установлено существенное влияние на качество таблеток общего содержания вспомогательных веществ, была продолжена работа в данном направлении (масса таблетки – фактор А).

Технологические показатели пресуемых масс и качество готовых таблеток существенно зависят от размера гранул (фактор В) (таблица 1).

Следующим изучаемым фактором нами выбрано давление прессования (фактор С).

Известно, что свойства таблеток в значительной степени определяются величиной давления прессования; от величины пресуемой нагрузки зависит также скорость износа пресс-инструмента [1].

Таблица 1 – Исследуемые факторы

Масса таблетки, г (фактор А)	Размер гранул, мм (фактор В)	Давление прессования, МПа (фактор С)
$a_1 - 0,07$	$b_1 - 0,5$	$c_1 - 80$
$a_2 - 0,12$	$b_2 - 1,0$	$c_2 - 100$
$a_3 - 0,17$	$b_3 - 1,5$	$c_3 - 120$

На ручном гидравлическом прессе было приготовлено 9 серий таблеток рибофлавина 0,002 г в соответствии с матрицей планирования эксперимента. Таблетки массой 0,07 г получали диаметром 6 мм; таблетки массой 0,12 и 0,17 г – 7 мм. Для всех 9 серий полученных гранулятов определяли сыпучесть. В качестве критериев оптимальности рассматривали прочность на сжатие и распадаемость таблеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сыпучесть изучаемых серий таблеточных масс находилась в пределах от 12,2 до 14,6 г/с.

Исследуемые факторы оказывали существенное влияние на прочность таблеток на сжатие: прочность варьировала в диапазоне 24 – 73 Н (таблица 2).

Таблица 2 – Матрица планирования и результаты эксперимента (прочность на сжатие, Н)

А	В			Сумма по А
	В ₁	В ₂	В ₃	
а ₁	с ₁ 34,00	с ₂ 32,00	с ₃ 32,00	98,00
а ₂	с ₂ 34,00	с ₃ 49,00	с ₁ 24,00	107,00
а ₃	с ₃ 64,00	с ₁ 57,00	с ₂ 73,00	194,00
Сумма по В	132,00	138,00	129,00	G = 399,00
Сумма по С	C ₁ =115,00	C ₂ =139,00	C ₃ =145,00	

Оценку значимости факторов проводили с помощью дисперсионного анализа экспериментальных данных (таблица 3).

Таблица 3– Дисперсионный анализ экспериментальных данных (прочность на сжатие, Н)

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Масса таблетки	1874	2	937	7,05	19,20
Размер гранул	14	2	7	0,05	19,20
Давление прессования	168	2	84	0,06	19,20
Остаток	266	2	133	–	–
Общая сумма	2322	8	–	–	–

Сравнение полученных дисперсий с табличным значением критерия Фишера показало, что влияние всех исследуемых факторов на прочность таблеток следует признать незначимым ($F_{\text{эсп.}} < F_{\text{табл.}}$).

Учитывая, что все исследуемые таблетки получились достаточной прочности, повторную серию опытов не проводили.

Аналогично проводили дисперсионный анализ экспериментальных данных для распадаемости [10].

Сравнение полученных дисперсий с табличным значением критерия Фишера свидетельствовало о том, что влияние всех факторов на распадаемость таблеток следует признать незначимым ($F_{\text{эсп.}} < F_{\text{табл.}}$).

В таких случаях, когда все факторы являются незначимыми, иногда бывает недостаточно одной серии опытов.

Для того, чтобы подтвердить или отрицать полученные результаты, проводили

дополнительную серию опытов. Были выполнены еще 9 серий таблеток и проверены на распадаемость.

При оценке значимости факторов учитывались результаты предыдущей серии.

Результаты эксперимента представлены в таблице 4.

Результаты эксперимента были проверены на равнозначность с помощью критерия Кохрена. Опыты оказались равнозначными, так как экспериментальное значение критерия Кохрена меньше табличного ($0,4970 < 0,6385$).

Результаты дисперсионного анализа представлены в таблице 5.

На распадаемость значимо влияет каждый из исследуемых факторов ($F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$). Установлено, что $F_{\text{ост.}} > F_{\text{табл.}}$.

Таблица 4 – Результаты эксперимента с повторными наблюдениями (распадаемость, мин.)

А	В			Сумма по А
	В ₁	В ₂	В ₃	
а ₁	с ₁ 0,60	с ₂ 0,70	с ₃ 0,80	3,80
	<u>0,30</u>	<u>0,60</u>	<u>0,80</u>	
	0,90	1,30	1,60	
а ₂	с ₂ 0,40	с ₃ 0,80	с ₁ 0,60	3,50
	<u>0,30</u>	<u>0,80</u>	<u>0,60</u>	
	0,70	1,60	1,20	
а ₃	с ₃ 25,00	с ₁ 5,00	с ₂ 0,90	67,80
	<u>28,00</u>	<u>8,00</u>	<u>0,90</u>	
	53,00	13,00	1,80	
Сумма по В	54,60	15,90	4,60	G = 75,10
Сумма по С	C ₁ = 15,10	C ₂ = 3,80	C ₃ = 56,20	

Таблица 5 – Результаты дисперсионного анализа экспериментальных данных с повторными опытами (распадаемость, мин.)

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Масса таблетки (А)	674,15	2	337,030	264,20	4,30
Размер гранул (В)	229,19	2	114,59	212,20	4,30
Давление прессования (С)	200,56	2	100,28	185,70	4,30
Остаток (взаимодействие)	2,39	2	1,20	7,92	3,60
Ошибка внутри ячейки	752,31	9	83,59		
Общая сумма	1191,93	17	–	–	–

Можно предположить, что фактор А не взаимодействует с другими факторами. Тогда взаимодействия АВ и АС должны быть незначимыми. Значимым остается эффект взаимодействия ВС. В этих условиях можно пренебречь фактором А и

провести анализ по схеме факторного анализа типа 2³.

Результаты дисперсионного анализа по схеме факторного эксперимента 2³ представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты дисперсионного анализа по схеме факторного эксперимента 2³

Источник дисперсии	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Размер гранул (В)	229,19	2	114,59	212,20	4,30
Давление прессования (С)	200,56	2	100,28	185,70	4,30
Остаток (взаимодействие ВС)	752,31	4	188,08	4147,30	3,00
Ошибка внутри ячейки	752,31	9	83,59		
Общая сумма	1191,93	17	–	–	–

Действие линейных факторов и ВС– взаимодействия по величине их влияния на распадаемость таблеток можно расположить в следующий ряд:

$$BC > A > B > C.$$

Следовательно, влияние размера гранул на распадаемость таблеток в значительной степени зависит от давления прес-

сования. Из линейных факторов наиболее выражено влияние общего количества вспомогательных веществ, затем размера гранул, затем давления прессования.

Сравнение влияния внутри каждого фактора производили с помощью множественного рангового критерия Дункана.

Внутри фактора А: $a_2 < a_1 < a_3$. Различие значимо при $a_3 \neq a_2$ и $a_3 \neq a_1$.

Таким образом, по влиянию на распадаемость таблеток различие значимо между массой таблетки 0,17 и 0,07 г, между 0,17 и 0,12 г.

Внутри фактора В: $v_2 < v_1 < v_3$. Разница между всеми исследуемыми размерами гранул по влиянию на распадаемость оказалась незначимой.

Внутри фактора С: $c_1 < c_2 < c_3$. Различие значимо при $c_3 \neq c_2$.

Исследование показало противоречивое влияние изучаемых факторов на показатели качества таблеток. Оптимальное их сочетание определили с помощью функции желательности: масса таблетки 0,17 г, размер гранул 1мм, давление прессования 80 МПа (6 опыт).

Разработанная технология была адаптирована к промышленному производству в условиях таблеточного цеха ООО «Рубикон», г. Витебск. Полученный с применением компактирования гранулят

имел сыпучесть 11,8 г/с; таблетки характеризовались распадаемостью около 1 мин.; прочностью на сжатие–45–55 Н; прочностью на истирание 99,50%.

Введение в состав таблеток пиридоксина гидрохлорида в дозе 0,005 г существенно не повлияло на качество гранулята и таблеток: сыпучесть гранулята 11,2 г/с; распадаемость таблеток около 1 мин.; прочность таблеток на сжатие составила 46–51 Н; прочность на истирание – 99,27%.

Результаты сравнения экономической эффективности методов подготовки таблеточной массы к прессованию – влажного гранулирования и компактирования – показало преимущество последнего (таблица 7). Сумма амортизационных отчислений со стоимости используемого оборудования (одна загрузка) была больше на 378,77 руб. для влажного гранулирования. Затраты на сырье отличались стоимостью воды очищенной, используемой на приготовление крахмального клейстера и мытье посуды. Существенные отличия в затратах на заработную плату аппаратчика вызваны продолжительностью производственной операции: продолжительность компактирования 0,3 часа; влажного гранулирования 0,3 часа, сушки гранулята – 7,8 часа (в сумме 8,1 часа).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика затрат на влажное и сухое гранулирование

Наименование затрат	Влажное гранулирование	Сухое гранулирование
Амортизационные отчисления, руб.	Смеситель- гранулятор скоростной 51,40	Гранулятор- компактор 279,97
Итого	Сушилка полочная 607,34 658,74	
Затраты на сырье, руб.	157595,40	157500,00
Заработная плата аппаратчика, руб.	25471,02	943,37
Начисления на заработную плату	8965,80	322,07
Итого	34436,82	1275,44
Затраты на электроэнергию, руб	33318,00	872,10
ВСЕГО	225914,50	159927,51

Компактирование позволяло сэкономить 120,17 квт·ч электроэнергии за

один производственный цикл, что соответствует основной тенденции энергосбере-

жения в стране [13]. При этом производительность труда повысилась с 3,09 кг/час гранулята для влажного гранулирования до 83,33 кг/час для компактирования. Снижение затрат на один производственный цикл составило 66986,99 руб.

При оценке эффективности комплексной терапии порослят-отъемышей, больных гастроэнтеритом, с использованием таблеток рибофлавина 0,002 г и пиридоксина гидрохлорида 0,005 г для ветеринарии установлено следующее: в подопытной группе, которой применяли только кломаксил, пало одно животное. В группе, получавшей заместительную терапию таблетками рибофлавина 0,002 г и пиридоксина гидрохлорида 0,005 г, падежа не было.

$$Y_{п1} = 1 \cdot 7 \cdot 3820 = 26740,00$$

$$Y_{н1} = 9 \cdot (0,3 - 0,1625) \cdot 7 \cdot 3820 = 33090,75$$

$$Y_{в1} = 26740,00 + 33090,75 = 59830,75$$

$$Y_{п2} = 0, Y_{в2} = Y_{н2}.$$

$$Y_{в2} = Y_{н2} = 10 \cdot (0,3 - 0,1768) \cdot 6 \cdot 3820 = 28237,44$$

$$Z_{в1} = 9 \cdot 1 \cdot 245 \cdot 7 = 15435$$

$$Z_{в2} = 10 \cdot 1 \cdot 245 \cdot 6 + 273 = 14973$$

$$П_{у1} = 10 \cdot 0,3 \cdot 7 \cdot 3820 - 59830,75 = 20389,25$$

$$П_{у2} = 10 \cdot 7 \cdot 3820 - 28237,44 = 239162,56$$

$$Э_{в1} = 20389,25 - 15435 = 4914$$

$$Э_{в2} = 239162,56 - 28237,44 = 210925,12$$

$$Э_{р1} = 4914 : 15435 = 0,32 \text{ (руб.)}$$

$$Э_{р2} = 210925,12 : 14973 = 14,09 \text{ (руб.)}$$

Окупаемость лечебных мероприятий на 1 рубль затрат в подопытной группе составила 14,09 руб., в то время как в контрольной группе 0,32 руб.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что изменение общей массы вспомогательных веществ таблеток с рибофлавином от 0,07 до 0,17 г, размера гранул от 0,5 до 1,5 мм, давления прессования от 80 до 120 МПа позволило получить таблетки прочностью на сжатие от 24 до 73 Н, на истирание – более 99%.

2. С применением метода математического планирования эксперимента латинского квадрата 3x3 показано, что на распадаемость таблеток значимо влияет

каждый из исследуемых факторов, при этом эффект размера гранул зависел от величины давления прессования.

3. Определено, что использование компактирования позволило получить таблетки рибофлавина 0,002 г и таблетки рибофлавина 0,002 г и пиридоксина гидрохлорида 0,005 г, соответствующие установленным требованиям. При этом экономия электроэнергии на один производственный цикл по сравнению с влажным гранулированием составила 120,17 квт·ч, производительность труда повысилась с 3,09 кг/ч до 83,33 кг/ч гранулята. Снижение затрат на один производственный цикл составило 66986,99 руб.

4. Окупаемость лечебных мероприятий с применением таблеток рибофлавина 0,002 г и пиридоксина гидрохлорида 0,005 г на 1 рубль затрат составила 14,09 руб. по сравнению с контрольной группой 0,32 руб.

SUMMARY

V.V. Kugach., J. Costantine.,

Z.B. Skulovitch. V.V. Petrov.

APPLICATION COMPACTING IN MANUFACTURE TABLETS OF WITH RIBOFLAVIN

In manufacture of tablets by preparation of weight for pressing the greatest distribution was received by three technological schemes: direct pressing, damp and dry graining. Abroad it is widely used compaction as a version dry graining. Research is spent with application of a method of mathematical planning of experiment of a Latin square 3x3. As investigated factors considered the general quantities of auxiliary substances of tablets riboflavin, the size of granules, pressure of pressing. It is shown, that indicators of quality of tablets vary in a range: durability from 24 to 73 H, unmixing from 30 seconds to 28 minutes. By means of desirability function the optimum combination of factors is chosen. The technology is approved in conditions tableting shops of "Rubicon" Lt.d. with application granulator-compactor and the tableting press of the Chinese manufacture. Calculation of economic efficiency from introduction of compacting and medical actions

with use of riboflavin tablets of 0,002 g and pyridoxine hydrochloride tablets of 0,005 g is made.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кугач, В.В. Проблемы прямого пресования лекарственных препаратов / В.В. Кугач // Вестник фармации. – 1998. – №1. – С. 6–9.
2. Вальтер, М.Б. Проблемы прессования таблеток лекарственных средств / химико – фармац.журн. – 1987. – С. 1029–1034.
3. Bentham, A.C. Predicting the tensile strength of compacted multi-component mixtures of pharmaceutical powders / A.C. Bentham, B.C. Hancock, W. Bonfield // Pharm. Res. University of Cambridge Aug. 23(8). – 2006. – 905 P.
4. Марченко, С.И. Конспект лекций по курсу технология лекарственных форм и галеновых препаратов / С.И. Марченко, Т.В. Сочинская, О.О. Протункевич; под ред. Б.В. Куншенко. – Одесса, 2002. – С. 47–50.
5. Марченко, С.И. Конспект лекций по курсу “Оборудование химико – фармацевтических производств” / С.И. Марченко; под ред. Б.В. Куншенко. – Одесса, 2003. – С. 36–39.
6. Aulton, M. E. The science of dosage form design / M. E. Aulton // Pharmaceutics Second Edition. – 2002. – 404 p.
7. Порошковая металлургия [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.chemistry.com.ua/modules.php?name=Encycl>. – Дата доступа: 05.08.2007.
8. Научные направления и результаты деятельности ГНЦЛС по созданию и развитию отечественного производства твердых лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua/archive/2000/N5/qnc1>. – Дата доступа: 24.01.2006.
9. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 1. – Минск: МГПТК полиграфия. – 2006. – 656 С.
10. Ильин, А.И. Экономика предприятия: учебное пособие / А.И. Ильин, В.И. Станкевич, Л.А. Лобман; под общ. ред. А.И. Ильина. – 3-е изд. перераб. и доп. – М.: Новое знание, 2005. – 698 с.
11. Безбородкин, Н.С. Методические указания по определению экономической эффективности ветеринарных мероприятий / Н.С. Безбородкин. – Витебск, 2000. – 16 с.
12. Оптимизация фармацевтической технологии методами планирования эксперимента 2. Оптимизация фармацевтической технологии с помощью латинских, м греко-латинских и гипер-греко-латинских квадратов / А.И. Тенцова [и др.] // Методические рекомендации. – Запорожье. – 1981. – С. 64.
13. Директива Президента Республике Беларусь от 14 июня 2007 г. – №3. «Экономия и бережливость–главные факторы экономической безопасности государства».

Поступила 03.09.2007г
