

Т.В. Родионова, О.М. Хишова

## ГРАНУЛИРОВАНИЕ ПОРОШКОВ НА ОСНОВЕ ЛИСТЬЕВ БОЯРЫШНИКА И МАГНИЯ ЦИТРАТА

Витебский государственный  
медицинский университет

*Целью данного исследования явилось изучение технологических свойств гранулятов на основе порошков листьев боярышника различной измельченности и магния цитрата. В работе использовали порошок листьев боярышника с размером частиц 1,0 – 0,5 мм; 0,5 – 0,25 мм; 0,25 – 0,102 мм; 0,102 мм, магния цитрат, крахмал картофельный, желатин пищевой, метилцеллюлозу, лактозу, кальция стеарат. Гранулят готовили методом влажного гранулирования. Было приготовлено девять серий гранулятов. Изучены следующие факторы технологического процесса: размер частиц порошка измельченного листа боярышника, разрыхлители, связывающие вещества. Исследуемые грануляты имели насыпные массы при уплотнении 498,49 – 557,00 кг/м<sup>3</sup>. Грануляты порошков листьев боярышника и магния цитрата по значениям насыпной массы относятся к классу легких порошков. Сыпучесть всех исследуемых гранулятов характеризуется как отличная (20,38 – 17,18 г/с).*

*Таким образом, грануляция позволяет улучшить технологические свойства исследуемых порошков и получить на их основе твердые лекарственные формы – таблетки и капсулы.*

### ВВЕДЕНИЕ

Производство таблеток и капсул – многостадийный процесс. Важнейшими операциями производственного процесса являются смешивание и дозирование таблеточной массы и капсульного наполнителя. Для укрупнения частиц порошка, обеспечения лучшей сыпучести и прессуемости, равномерного смешивания и точного дозирования применяется грануляция.

Получение гранулята связано с большим числом технологических операций, таких как – смешивание, влажное гранулирование, высушивание, сухое гранулирование. Процесс гранулирования используется как технологическая стадия в производстве таблеток, капсул и гранул (как самостоятельной лекарственной формы в ветеринарии и фармации).

Предварительные исследования [1, 2] показали различность технологических свойств порошков магния цитрата и измельченных листьев боярышника, что создало трудности как при прямом прессовании, так и при заполнении твердых желатиновых капсул порошком измельченного листа боярышника и магния цитрата. Поэтому для укрупнения частиц порошка, для обеспечения лучшей сыпучести и прессуемости мы применили влажное гранулирование.

Целью данного исследования явилось получение гранулятов на основе порошков листьев боярышника различной измельченности и магния цитрата и изучение их технологических свойств.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали порошок листьев боярышника различной измельченности (1,0 – 0,5 мм; 0,5 – 0,25 мм; 0,25 – 0,102 мм), магния цитрат (серии № 1015885, № 0610018). Листья боярышника были собраны и заготовлены на базе Ботанического сада Национальной Академии Наук Республики Беларусь и в питомнике «Улановичи» (Витебская область, заготовка 2006, 2007 г.) во время цветения. В исследованиях использованы высушенные листья дикорастущих и культивируемых кустарников или небольших деревьев боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall) и боярышника колючего (*Crataegus oxyacantha* sensu Pojark) семейства розоцветных (Rosaceae), а также грануляты различного состава на основе листа боярышника и магния цитрата. При производстве гранулятов были использованы вспомогательные вещества: крахмал картофельный, лактоза, кальция стеарат, отве-

чающие требованиям нормативной документации.

Грануляты были изготовлены в лабораторных условиях на кафедре фармацевтической технологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет (ФПК и ПК УО «ВГМУ»).

Грануляты готовили методом влажного гранулирования согласно следующим технологическим операциям: измельчение и просеивание лекарственных и вспомогательных веществ, смешивание, увлажнение раствором связующих веществ, продавливание через штампованное сито 4,5 мм, сушка при температуре 60<sup>0</sup>С, вторичное протирание через сито 1,0 мм, опудривание.

Были приготовлены девять серий гранулятов с использованием латинского квадрата 3 x 3 (таблица 1). В качестве параметра оптимизации мы избрали сыпучесть.

Изучены следующие факторы технологического процесса, которые влияют на качество гранулята:

А – размер частиц порошка измельченного листа боярышника (а<sub>1</sub> – 0,1 – 0,25 мм, а<sub>2</sub> – 0,25 – 0,5 мм, а<sub>3</sub> – 0,5 – 1,0 мм);

В – разрыхлители (b<sub>1</sub> – крахмал, b<sub>2</sub> – аэросил, b<sub>3</sub> – твин-80);

С – связывающие вещества (с<sub>1</sub> – 6% крахмальный клейстер, с<sub>2</sub> – 6% гель МЦ, с<sub>3</sub> – 6% желатин).

Таблица 1 – План эксперимента

	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>
B <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>
B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>
B <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>

В качестве антифрикционного вещества для всех гранулятов использовали кальция стеарат. В качестве наполнителя для всех гранулятов использовали лактозу. В состав всех гранулятов входил магния цитрат.

Определение технологических свойств порошков и гранулятов проводили по общеизвестным методикам [1, 3].

Для определения *сыпучести* навеску порошка засыпали в сухую чистую стеклянную воронку с углом конуса 60<sup>0</sup> и с носиком, срезанным под прямым углом на расстоянии 3 мм от основания воронки. Диаметр отверстия воронки – 8 мм. Воронку устанавливали на виброустановку. После 20 секунд утряски, необходимой для получения стабильных результатов, открывали выходное отверстие воронки и отмечали время, за которое вытек весь порошок. Проводили десять определений и вычисляли средние показатели.

Сыпучесть рассчитывали по формуле 1:

$$V = \frac{m}{t - 20} \quad (1)$$

где V – сыпучесть, г/с;

m – масса навески, г;

t – полное время опыта, с (включая утряску);

20 – время утряски, с.

Для определения *насыпной массы* навеску 10,0 г исследуемого порошка засыпали в мерный цилиндр и измеряли объем порошка. Частное от деления массы порошка на его объем являлось насыпной массой. Затем порошок уплотняли встряхиванием до постоянного объема. Частное от деления массы порошка на его объем при уплотнении являлось *насыпной массой при уплотнении*, рассчитанной по формуле 2:

$$M_n = \frac{m}{V} \quad (2)$$

*Фракционный состав* определялся путем проведения ситового анализа. Навеску порошка в 100,0 г просеивали через набор из пяти сит, последовательно собранных с диаметром отверстий 1,0 мм, 0,5 мм, 0,25 мм, 0,14 мм, 0,1 мм. Порошок засыпали в набор сит, плотно закрывали крышкой и просеивали на виброустановке пять минут. Для оседания пылевых частиц сито выдерживали в спокойном состоянии одну минуту, затем открывали крышку и взвешивали содержимое каждого сита.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в электронных таблицах Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения гранулята, обладающего необходимыми свойствами сыпучести (при производстве твердых желатиновых капсул), сыпучести и прессуемости (при производстве таблеток) мы приготовили грануляты различных составов и изучили их технологические свойства.

В состав гранулятов №№ 1, 4, 7 входили листья боярышника с размером частиц 0,1 – 0,25 мм. В состав гранулятов №№ 2, 5, 8 входили листья боярышника с размером частиц 0,25 – 0,5 мм. В состав

гранулятов №№ 3, 6, 9 входили листья боярышника с размером частиц 0,5 – 1,0 мм.

В качестве разрыхлителей для гранулятов №№ 1, 5, 9 использовали крахмал; для гранулятов №№ 3, 4, 8 использовали аэросил; для гранулятов №№ 2, 6, 7 использовали спиртовой раствор твина-80.

Для гранулятов №№ 1, 2, 3 как связывающее вещество использовали крахмальную клейстер; для гранулятов №№ 4, 5, 6 – гель метилцеллюлозы; для гранулятов №№ 7, 8, 9 применили гель желатина.

Данные о составах исследуемых гранулятов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Состав гранулятов

Гранулят №	Лист боярышника, мм			Разрыхлители			Связывающие вещества		
	0,1 – 0,25 мм	0,25 – 0,5 мм	0,5 – 1,0 мм	крахмал	аэросил	твин-80	кр. клейстер	гель МЦ	желатин
1	+			+			+		
2		+				+	+		
3			+		+		+		
4	+				+			+	
5		+		+				+	
6			+			+		+	
7	+					+			+
8		+			+				+
9			+	+					+

Исследуемые грануляты имели насыпные массы 412,90 – 467,50 кг/м<sup>3</sup>, а при уплотнении 498,49 – 557,00 кг/м<sup>3</sup> (таблица 3). Грануляты порошков листьев боярышника и магния цитрата по значениям насыпной массы относятся к классу легких

порошков, что следует учитывать при таблетировании и капсулировании.

Сыпучесть всех исследуемых гранулятов характеризуется как отличная (таблица 3).

Технологические свойства гранулятов представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Технологические свойства гранулятов

Гранулят №	Насыпная масса кг/м <sup>3</sup>	Насыпная масса при уплотнении кг/м <sup>3</sup>	Сыпучесть г/с
1	446,60 ± 0,01	526,32 ± 0,00	20,38 ± 1,43
2	467,50 ± 0,01	532,16 ± 0,01	20,37 ± 2,38
3	454,50 ± 0,00	555,55 ± 0,00	16,64 ± 1,48
4	455,70 ± 0,00	557,00 ± 0,00	17,48 ± 1,62
5	429,40 ± 0,01	528,63 ± 0,00	17,18 ± 1,67
6	416,40 ± 0,01	519,25 ± 0,01	18,26 ± 1,65
7	412,90 ± 0,01	508,77 ± 0,01	17,82 ± 2,28
8	416,10 ± 0,01	498,49 ± 0,01	19,60 ± 1,28
9	438,40 ± 0,01	529,89 ± 0,00	19,66 ± 1,88

Фракционный состав гранулятов представлен в таблице 4 и на рисунках 1, 2, 3. Фракционный состав оказывает влияние на сыпучесть, а, следовательно, на ритмичную работу таблеточных и капсульных машин, стабильность массы получаемых таблеток и капсул, точность дозировки лекарственного вещества, а также на качест-

венные характеристики таблеток и капсул (внешний вид, распадаемость и др.).

Грануляты, приготовленные из порошков листьев боярышника различной измельченности, содержат менее 15 % мелкой фракции (размер частиц менее 0,1 мм) (табл. 4, рис.1,2,3).

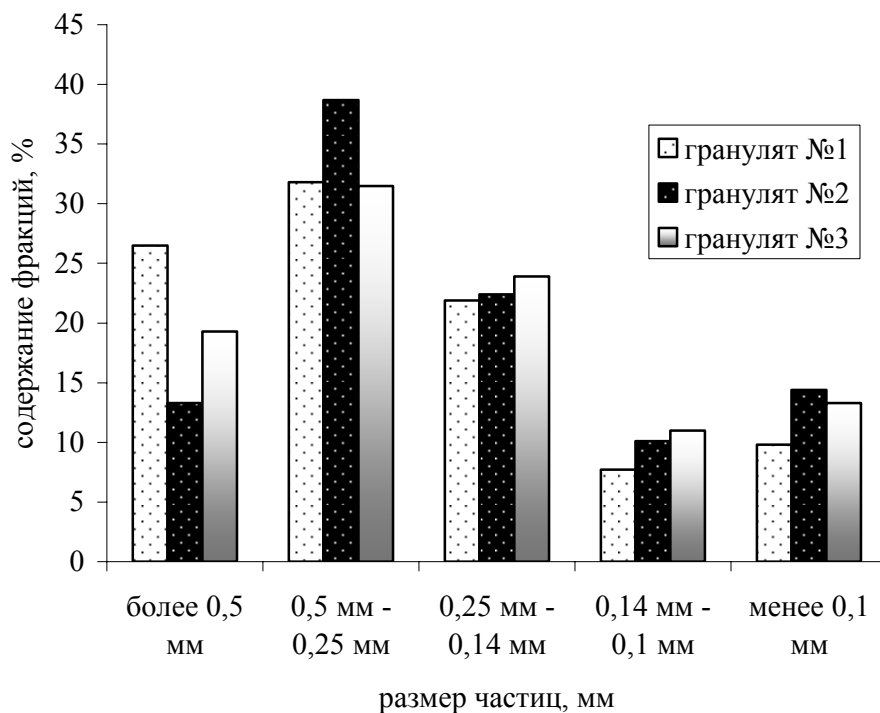


Рис. 1. Фракционный состав гранулятов №№ 1, 2, 3.

Таблица 4 - Фракционный анализ гранулятов

Гранулят №	Содержание фракций, %				
	более 0,5 мм	0,5 мм – 0,25 мм	0,25 мм - 0,14мм	0,14 мм - 0,1 мм	менее 0,1 мм
1	26,5	31,8	21,9	7,7	9,8
2	13,3	38,7	22,4	10,1	14,4
3	19,3	31,5	23,9	11,0	13,3
4	19,0	36,7	27,5	6,6	6,3
5	19,7	48,2	18,1	4,3	5,1
6	20,6	45,9	22,5	6,7	0,8
7	19,4	39,8	25,9	7,7	3,0
8	20,4	54,2	13,9	3,7	4,3
9	22,7	39,4	20,6	7,0	6,7

Мелкая фракция гранулятов №№ 1, 2, 3 (связывающее вещество - 6% крахмальный клейстер) составляет 14,4 – 9,8 %.

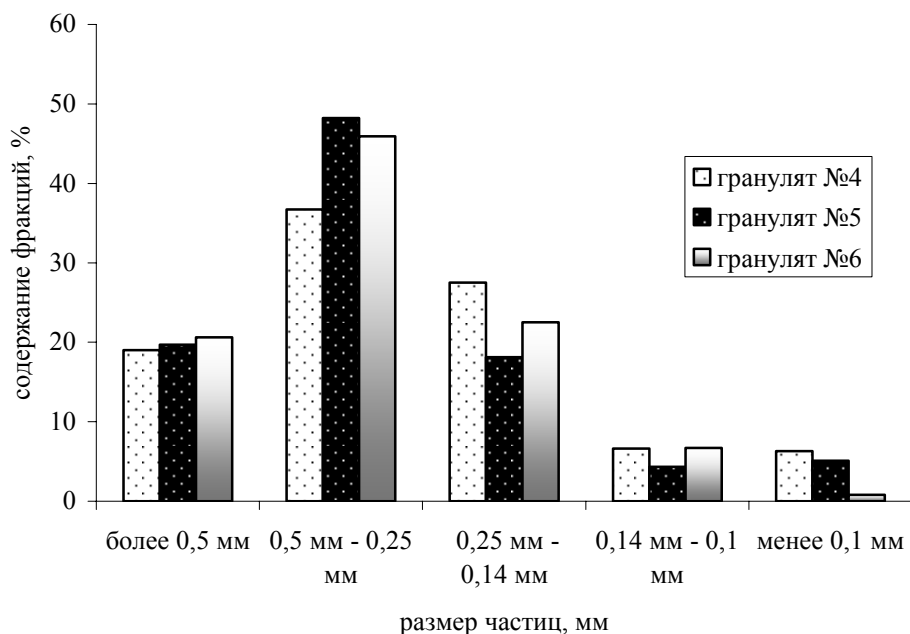


Рис. 2. Фракционный состав гранулятов №№ 4, 5, 6.

Мелкая фракция гранулятов №№ 4, 5, 6 (связывающее вещество - 6% гель метилцеллюлозы) составляет 6,3 – 0,8 %.

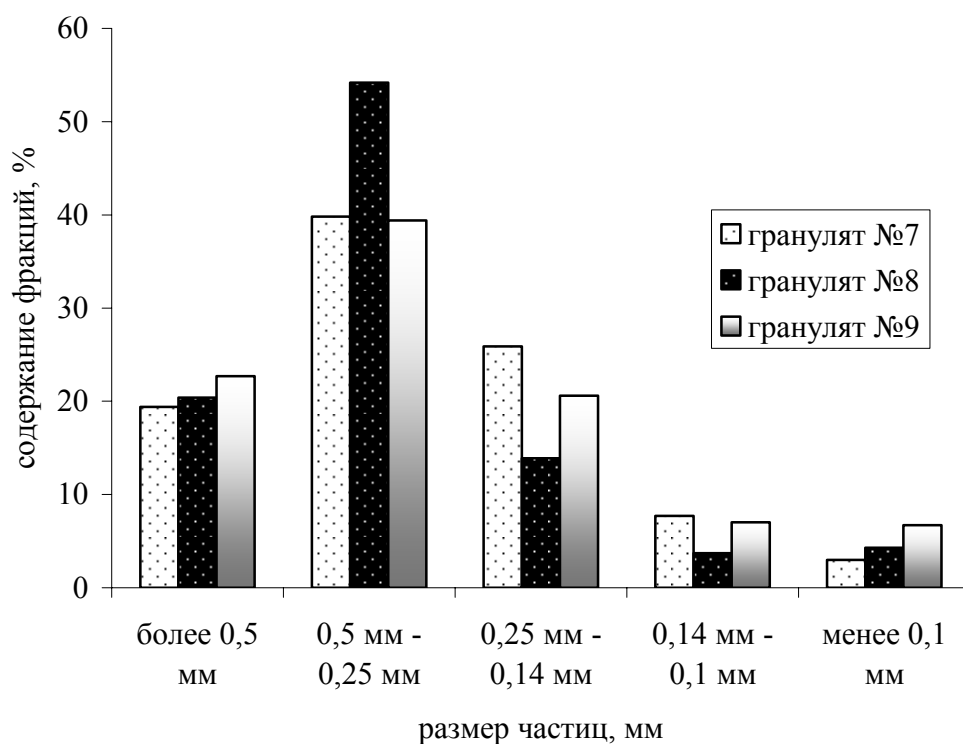


Рис. 3. Фракционный состав гранулятов №№ 7, 8, 9.

Мелкая фракция гранулятов №№ 7, 8, 9 (связывающее вещество - 6% гель желатина) составляет 6,7 – 3,0 %. Сыпучесть порошка является комплексной характеристикой, определяемой рядом его физических констант: дисперсностью, формой частиц, влажностью массы. Эта технологическая характеристика порошка может служить указанием для выбора технологии таблетирования. Порошки, содержащие до 15 % мелкой фракции (размер частиц менее 0,1 мм), при автоматическом прессовании равномерно заполняют матрицу. Для многих порошков, содержащих 80 – 100 % мелкой фракции, необходимо укрупнение и утяжеление частиц. Гранулирование

мелкодисперсных порошков придает им сыпучесть и приближает к технологическим кондиционным массам, равномерно заполняющим матричное пространство во время прессования. Изучение результатов эксперимента показывает незначительные отклонения в значениях технологических свойств для гранулятов различных составов (таблицы 3, 4).

Для установления значимости влияния факторов (размер частиц порошка измельченных листьев боярышника, разрыхлитель, связывающее вещество) мы применили дисперсионный анализ результатов эксперимента. Результаты эксперимента представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты дисперсионного анализа

	$A_1$	$A_2$	$A_3$	Сумма $T_{ij}$	Среднее
$B_1$	20,38	17,18	19,66	57,22	19,07
$B_2$	17,48	19,60	16,64	53,72	17,90
$B_3$	17,82	20,37	18,26	56,45	18,80
Сумма $T_{ij}$	55,68	57,15	54,56	$T = 167,39$ $S^2 = 3129,53$	
Среднее	18,56	19,05	18,19		
$C$	$C_1$	$C_2$	$C_3$	$T^2 = 28019,41$ $N = 9$ $T^2/N = 3113,27$	
Сумма $T_{ij}$	57,39	52,92	57,08		
Среднее	19,13	17,64	19,03		

Для проведения дисперсионного анализа вычислили сумму квадратов результатов всех наблюдений ( $S^2$ ), сумму квадратов по каждой группе факторов: по группе факторов А

$$S_A^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n T_{ij} = \frac{1}{3}(55,68^2 + 57,15^2 + 54,56^2) = 3114,39; \quad (3)$$

по группе факторов В и С:

$$S_B^2 = 3115,52; \quad S_C^2 = 3117,42;$$

средний квадрат общей суммы результатов:

$$\frac{T^2}{N} = \frac{167,39^2}{9} = 3113,27;$$

общую сумму квадратов:

$$SS_{общ} = s^2 - \frac{T^2}{N} = 3129,53 - 3113,27 = 16,26; \quad (4)$$

средние суммы квадратов по каждой группе факторов:

$$SS_A = S_A^2 - \frac{T^2}{N} = 3114,39 - 3113,27 = 1,12; \quad (5)$$

$$SS_B = 2,25; \quad SS_C = 4,15;$$

остаточную дисперсию:

$$SS_{ост} = SS_{общ} - SS_A - SS_B - SS_C = 8,74; \quad (6)$$

средние квадраты:

$$S_A = \frac{SS_A}{f}; \quad f = n - 1; \quad S_A = \frac{1,12}{2} = 0,56; \quad (7)$$

$$S_B = 1,13; S_C = 2,08;$$

$$S_{ocm} = \frac{SS_{ocm}}{f}; f = (n-1)(n-2); S_{ocm} = 4,37; (8)$$

F-отношения:

$$F_A = \frac{S_A}{S_{ocm}} = \frac{0,56}{4,37} = 0,19; F_B = 0,26; F_C = 0,48. (9)$$

При сравнении полученных значений F-отношений с табличным  $F_{0,05}(2,2) = 19,0$ , выяснилось, что ни один из изучаемых факторов не оказывает значительного влияния на сыпучесть гранулята, т.к.  $F_A, B, C < F_{табл.}$ . Используя доступные вспомогательные вещества, можно гранулировать порошок листьев боярышника любой измельченности.

Влажная грануляция позволяет получить грануляты с хорошими технологическими свойствами из порошков, исходно различных как по размеру частиц, так и по таким определяющим свойствам, как насыпная масса и сыпучесть.

### ВЫВОДЫ

Изучены технологические свойства исследуемых гранулятов на основе порошков листьев боярышника различной измельченности и магния цитрата.

Для установления значимости влияния исследуемых факторов применен дисперсионный анализ результатов эксперимента, с помощью которого установлено, что ни один из изучаемых факторов не оказывает значительного влияния на сыпучесть гранулятов. Установлено, что стадия грануляции позволяет улучшить технологические свойства исследуемых порошков и получить на их основе твердые лекарственные формы – таблетки и капсулы.

### SUMMARY

T.V. Rodionova, O.M. Khishova  
GRANULATION POWDERS OF HAWTHORN LEAVES  
WITH MAGNESIUM CITRATE

The purpose of research was study of technological properties of granules on the basis of various particle size of powders of leaves of a hawthorn and magnesium citrate.

In work it was used a powder of leaves of a hawthorn with the size of particles 1,0 - 0,5 mm; 0,5 - 0,25 mm; 0,25 - 0,102 mm; 0,102 mm, magnesium citrate, starch, gelatin, methylcellulose, lactose, calcium stearate. Granules prepared a wet granulation method. Nine series of granules were prepared. Following factors of technological process were studied: the size of particles of a powder of hawthorn leaves; fillers; disintegrating agents. Investigated granules had apparent density 498,49 - 557,00 kg/m<sup>3</sup>. Powders with a low apparent density and a large bulk volume are considered light. Flowability of all investigated granules is characterised as excellent (20,38 – 17,18 g/s). Thus, granulation allows to improve technological properties of investigated powders and to receive on their basis medicinal forms - tablets and capsules.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Родионова, Т.В. Изучение технологических свойств измельченных листьев боярышника кроваво-красного / Т.В. Родионова, О.М. Хишова // Материалы IV международной конференции «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы». – Минск. - 2006. – Ч. 2. – С. 146 – 148
2. Родионова, Т.В. Изучение технологических свойств измельченного листа боярышника и магния цитрата / Т.В. Родионова, О.М. Хишова // Материалы 62-й научной сессии университета: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. – Витебск. – 2007. - С. 81 – 84.
3. Белоусов, В.А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В.А. Белоусов, М.Б. Вальтер – М., 1980. – 210 с.

Поступила 09.12.2008 г.

\*\*\*\*\*