

Цыганова В.А., Федорович Н.А., Коротнева И.С.  
(Ярославский государственный технический университет)

## **ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ АКРИЛОВЫХ СОПОЛИМЕРОВ**

Развитие различных отраслей промышленности неразрывно связано с созданием новых композиционных материалов, для получения которых требуются связующие с уникальным комплексом свойств и функций. Связующие создаются на основе широкого класса полимерных систем, используя всестороннюю оценку самих связующих и материалов на их основе [1].

Внедрение в фармацевтическую практику новых соединений из класса полимеров позволило создавать новые лекарственные формы с заданными биофармацевтическими свойствами, в том числе с модифицированным высвобождением, то есть с измененными, по сравнению с обычной формой, механизмом и характером высвобождения лекарственного вещества [2].

Особое значение имеют связывающие вещества при прессовании сложных порошков, которые содержат большое количество мелкодисперсной фракции, что приводит к тому, что порошкообразные смеси обладают плохой сыпучестью, плохо дозируются, а их частицы имеют небольшую силу сцепления между собой. По этой причине таблетированные лекарственные формы в основном получают прессованием гранулятов, созданных с применением, например, метода влажного гранулирования, основанного на продавливании через ячейки сеток увлажненной раствором связующего таблеточной смеси порошков. Для этой цели применяют грануляторы различных конструкций. Грануляция необходима для улучшения сыпучести таблетированной массы, что связано со значительным уменьшением суммарной поверхности частиц при их слипании в гранулы и, следовательно, с соответствующим снижением сил трения, возникающих между этими частицами при движении [3].

Связующее может выполнять еще и функцию пролонгации действия лекарственного вещества. В настоящей работе синтезированы водные дисперсии акриловых сополимеров. В качестве сомономеров использованы эфиры (мет)акриловой кислоты и ее производных. Синтез латекса осуществлялся по свободнорадикальному механизму сополимеризацией в эмульсии. Установлены условия синтеза (количество компонентов реакционной смеси (м. ч.), температурный режим), которые обеспечивают высокие скорость и выход полимера. Латексы

дегазировались под вакуумом с целью удаления остаточных мономеров. Сополимеры синтезированных латексов имеют нерастворимый молекулярный каркас, следовательно, при увлажнении таблеточной смеси достаточным количеством водной дисперсии сополимера появляется возможность создания матричных таблеток, в которых лекарственное вещество равномерно распределено в непрерывной сетчатой структуре, то есть в полимерной матрице.

Каркасные таблетки с нерастворимым скелетом изготавливают из нерастворимых порошков или с использованием углеводородных растворов этих полимеров. В основном для этой цели применяются полимерные продукты зарубежного производства стран США, Германии. Отечественной промышленностью они практически не производятся. Применение водной дисперсии акриловых сополимеров на стадии влажного гранулирования является новым направлением при создании матричных таблеток.

В настоящей работе модельная таблеточная смесь готовилась на основе следующих компонентов: метамизол натрия (анальгин), микрокристаллическая целлюлоза, лактоза (Гранулак 200), крахмал кукурузный, аэросил, тальк, стеарат магния, из которых изготавливали сложную композицию порошков, используя Y-образный смеситель с вращающимся корпусом. Отвешенные ингредиенты таблеточной смеси смешивались при скорости вращения  $60 \text{ мин}^{-1}$  до образования однородной массы. На основе таблеточной смеси указанных компонентов не могут быть получены таблетки методом прямого прессования, поскольку прессуемый материал не обладает оптимальными технологическими характеристиками, поэтому таблетки получают через стадию грануляции.

При проведении влажной грануляции апробированы связующие на основе синтетических латексов акриловых сополимеров различного состава с целью обеспечения технологических свойств порошков, удовлетворяющих условиям прессования (укрупнение частиц компонентов таблеточной смеси, исключение возможности расслаивания порошков, улучшение сыпучести, прессуемости).

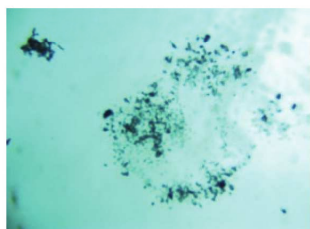
Полученная таблеточная смесь смешивалась с увлажняющим составом (водные дисперсии акриловых сополимеров).

Влажная грануляция осуществлялась путем протирания увлажненной таблеточной смеси на установке для влажного гранулирования FGS универсального привода ERWEKA с применением сит с различной величиной ячеек 1; 1,25; 1,6 мм и скоростью вращения вала  $100 \text{ мин}^{-1}$ .

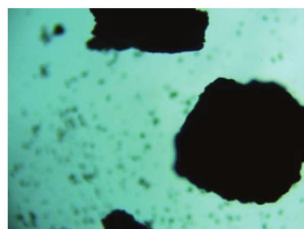
Полученный гранулят высушивался при температуре  $55^\circ\text{C}$  до влажности не более 1%. При высушивании увлажненной массы наблюдалось образование компактов. С целью их дезинтеграции проводилось повторное их продавливание через сетку гранулятора.

Затем полученный гранулят опудривался смесью, состоящей из крахмала кукурузного, талька и стеарата магния, с целью выравнивания рельефа поверхности частиц и улучшения сыпучести.

Внешний вид частиц негранулированной таблеточной смеси и частиц гранулятов, полученных путем влажного гранулирования, представлены на микрофотографиях, выполненных с помощью камеры микробиологического микроскопа Альтами БИО 2 (рисунки 1–2).



**Рисунок 1 – Микрофотография частиц негранулированной таблеточной смеси, увеличение 64х**

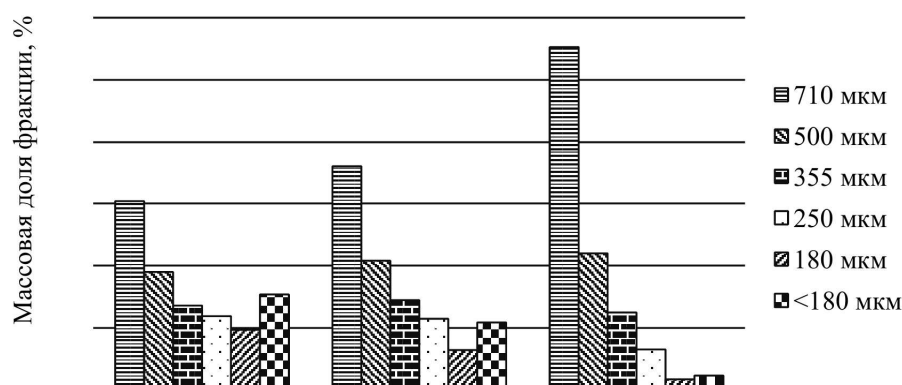


**Рисунок 2 – Микрофотография частиц гранулята анальгина, увеличение 64**

В работе осуществлялось определение гранулометрического состава гранулятов, полученных с использованием синтезированных латексов акриловых сополимеров (рис. 3). Установлены оптимальные количество и концентрация связующего состава, обеспечивающие минимальный выход доли мелкодисперсной фракции.

Таким образом, в настоящей работе при апробировании синтезированного связующего установлены следующие закономерности:

1) увеличение количества связующего до 13–16% масс. приводит к уменьшению выхода доли мелкодисперсной фракции (до 2,2%);



Связующее на основе латексов акриловых сополимеров в количестве: 1 - 12; 2 - 14; 3 - 16 % масс. к массе таблеточной смеси. Концентрация связующего 5% (масс).

**Рисунок 3 – Фракционное распределение частиц гранулятов по размерам в зависимости от количества добавленного связующего**

2) применение различных сеток гранулятора в значительной степени влияет на фракционный состав, а именно при увеличении размера ячеек сетки гранулятора до 1,6 мм выход доли мелкодисперсной фракции уменьшается (до 2,2%);

3) Снижение концентрации связующего (менее 5% (масс.) приводит к существенному росту выхода доли мелкодисперсной фракции (до 41,5%).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабин А. Н. Связующие для полимерных композиционных материалов нового поколения [Электронный ресурс] / А.Н. Бабин // Электронный научный журнал «Труды ВИАМ». Режим доступа: <http://viam-works.ru/plugins/content/journal/uploads/articles/pdf/31.pdf>. 2013. № 4.

2. Алексеев К. В. Вспомогательные вещества в технологии таблеток с модифицированным высвобождением / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, С. А. Сизяков А. Б. Машутин, С. К. Алексеева, А. Г. Дитковская // Научно-практический журнал Фармация. 2009. №6. С. 49–55

3. Чуешов В. И. Промышленная технология лекарств: Т.2. / В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова и др.; под редакцией профессора В. И. Чуешова. – Х.: МТК – Книга; Издательство НФАУ, 2002. 716 с.