

УДК 615.453.6

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.47.12.006>

ПРИМЕНЕНИЕ УРАВНЕНИЙ ХЕККЕЛЯ И КАВАКИТЫ В ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ГСБ-106

В.В. Буюева, младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, vikabueva@yandex.ru

Е.В. Блынская, доктор фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

К.В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Тишков, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, sergey-tishkov@ya.ru

С.В. Минаев, канд. фарм. наук, руководитель отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

Проведены исследования механизмов, преобладающих в процессе прессования, с применением уравнений Хеккеля и Кавакиты, в результате которого описан процесс прессования таблеточной смеси и получены значения давлений: оптимального давления прессования и давления, необходимого для уменьшения материала в объеме на 50%.

Ключевые слова: ГСБ-106, когезивность, прессование, уравнение Хеккеля, уравнение Кавакиты

В фармацевтической промышленности процесс прессования сыпучих материалов играет важную роль в ходе производства лекарственных препаратов (ЛП), поскольку таблетки составляют около 90% от всех изготавливаемых лекарственных форм (ЛФ). В связи с этим необходимо иметь представление об изменении свойств порошков в процессе прессования и возможности качественного и количественного описания данного процесса с применением соответствующих параметров. На основании полученных данных

возможна оценка пригодности сыпучего материала для разработки ЛФ или возможности улучшения его характеристик [1].

В основе процесса прессования лежит зависимость параметров прессования, таких как пористость, насыпной объем (или плотность) относительно накладываемого давления. Во время уплотнения порошка в результате сближения частиц материала уменьшаются пустоты между ними, таким образом, межчастичные связи становятся прочнее, а сыпучая масса превращается в брикет. Вследствие перераспределения частиц, их фрагментации и пластической деформации изменяется структура порошкового материала. Данный процесс является сложным и необратимым [1,2].

На практике применяется несколько математических моделей, характеризующих процесс прессования. К настоящему времени универсальным методом, позволяющим описать механизм уменьшения насыпного объема при прессовании таблеток, является уравнение Хеккеля [3].

Для более достоверного описания процесса прессования сыпучих материалов принято

использовать дополнительные математические методы, одним из которых является уравнение Кавакиты [1,4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фармацевтическая субстанция ГСБ-106 (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Россия).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (Lactochem® Fine Powder, DFE Pharma, Германия), микрокристаллическая целлюлоза (Microcel® MC 101, Blanver Farmoquimica Ltda, Бразилия), сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat® IR BASF, Германия), вода очищенная (ФС.2.2.0020.15), магния стеарат (magnesium stearate) (EP 01/2008:0229).

Методика: пикнометрически определяют истинную и насыпную плотности таблеточной массы. Затем проводят прессование таблеточной массы на ручном гидравлическом прессе ПРГ-50. Наложение давления осуществляется с одинаковой скоростью, максимальное давление удерживается в течение 20 секунд, после чего готовую таблетку выталкивают нижним пуансоном, и через 15 минут проводится измерение характеристик. К измеряемым характеристикам получаемых таблеток относятся следующие: высота и масса таблетки, прочность на раздавливание, плотность брикета, пористость (ϵ), степень уменьшения объема (C).

На основании полученных данных стоят графики зависимости в соответствии с уравнениями Хеккеля и Кавакиты.

Уравнение Хеккеля. Уравнение Хеккеля подразумевает деление процесса прессования на три стадии. На первой стадии прессования при низком уровне давления происходит перераспределение частиц до достижения пластической деформации, на второй стадии преобладает собственно пластическая

деформация, после чего при высоком уровне давления прессования начинается процесс фрагментации.

Степень уплотнения с увеличением давления прессования прямо пропорциональна значению пористости:

$$\frac{dD}{dP} = k \times \epsilon,$$

где D – относительная плотность брикета при налагаемом давлении P ; ϵ – пористость. Пористость находится как:

$$\epsilon = 1 - D,$$

после чего уравнение может быть преобразовано:

$$\frac{dD}{dP} = k \times (1 - D),$$

и после решения дифференциального уравнения:

$$\ln\left(\frac{1}{1 - D}\right) = k \times P + A,$$

На основе данного уравнения стоят график зависимости $\ln(1/(1 - D))$ от давления прессования. График описывает процессы, происходящие в таблеточной массе при наложении давления, а также механизм прессования (фрагментация или пластическая деформация) при таблетировании. Наклон линейного участка графика имеет высокие значения при пластической деформации в процессе прессования и низкие значения – при фрагментации. Обратное значение графика наклона k является оптимальным давлением прессования P , которое отражает способность материала к пластической деформации под давлением. Таким образом, низкие значения P указывают на начало пластической

деформации при низких давлениях. A – постоянная величина, характеризующая заполнение матрицы и перераспределение частиц в период до деформации и связывания частиц. Высокие значения A означают высокий уровень фрагментации.

Относительная плотность D_a рассчитывается уравнением:

$$D_a = 1 - e^{-a}$$

D_0 – относительная плотность в процессе фазы перераспределения при малых давлениях прессования представляет разницу между D_A и D_0 (относительная плотность порошка при отсутствии давления).

Уравнение Хеккеля показывает, что изгиб линии графика соотносится с началом эластичной деформации прессуемого материала, и тем самым указывает, что дальнейшее прессование не влияет на пластичную деформацию частиц, а также не влияет на образование новых связей между ними [3,6,7].

Уравнение Кавакиты. Сущность уравнения Кавакиты состоит в том, что частицы, подверженные давлению в ограниченном пространстве, являются системой, равновесной на всех стадиях прессования, поэтому полученный

продукт постоянен с точки зрения давления и объема. Уравнение Кавакиты характеризует способность порошков к уплотнению с использованием степени уменьшения в объеме C :

$$C = \frac{V_0 - V_p}{V_0} = \frac{a \times b \times P}{(1 + b \times P)},$$

Уравнение может быть преобразовано следующим образом:

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{a \times b},$$

где V_0 – начальный объем порошка; V_p – объем порошка при давлении P .

На основе полученного уравнения строят линейный график зависимости P/C от P . Величина a характеризует степень уменьшения в объеме (уплотняемость) в процессе прессования, рассчитывается из графика зависимости P/C от P ; b – коэффициент уплотнения, характеризует пластические свойства материала. Его обратная величина $1/b$ – когезивность, характеризует степень сцепления частиц и определяет давление P_{kr} , необходимое для уменьшения в объеме порошка на 50%.

Таблица 1

ЗАВИСИМОСТЬ ХАРАКТЕРИСТИК ТАБЛЕТОК ОТ ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ

Давление прессования (P), МПа	Масса таблетки, г	Высота таблетки, см	Прочность на раздавливание, Н	Плотность брикета, г/см ³	Пористость (ε)	Ln (1/ε)
35,3677 ± 0,1	0,1008 ± 0,0010	0,308 ± 0,0058	12,7682 ± 0,2150	1,1574	0,1638	1,8088
88,4194 ± 0,1	0,1002 ± 0,0008	0,294 ± 0,0024	29,8710 ± 0,3739	1,2053	0,1292	2,0461
176,8388 ± 0,1	0,0996 ± 0,0007	0,268 ± 0,0020	48,5821 ± 0,1541	1,3144	0,0505	2,9861
265,2582 ± 0,1	0,1000 ± 0,0011	0,266 ± 0,0024	66,3517 ± 0,0826	1,3296	0,0395	3,2314
353,6776 ± 0,1	0,0998 ± 0,0010	0,264 ± 0,0024	76,6095 ± 0,1359	1,3370	0,0342	3,3766
530,5164 ± 0,1	0,0996 ± 0,0015	0,256 ± 0,0040	89,9073 ± 0,1784	1,3760	0,0060	5,1200
707,3553 ± 0,1	0,1014 ± 0,0007	0,260 ± 0,0034	95,8501 ± 0,2604	1,3793	0,0040	5,6321

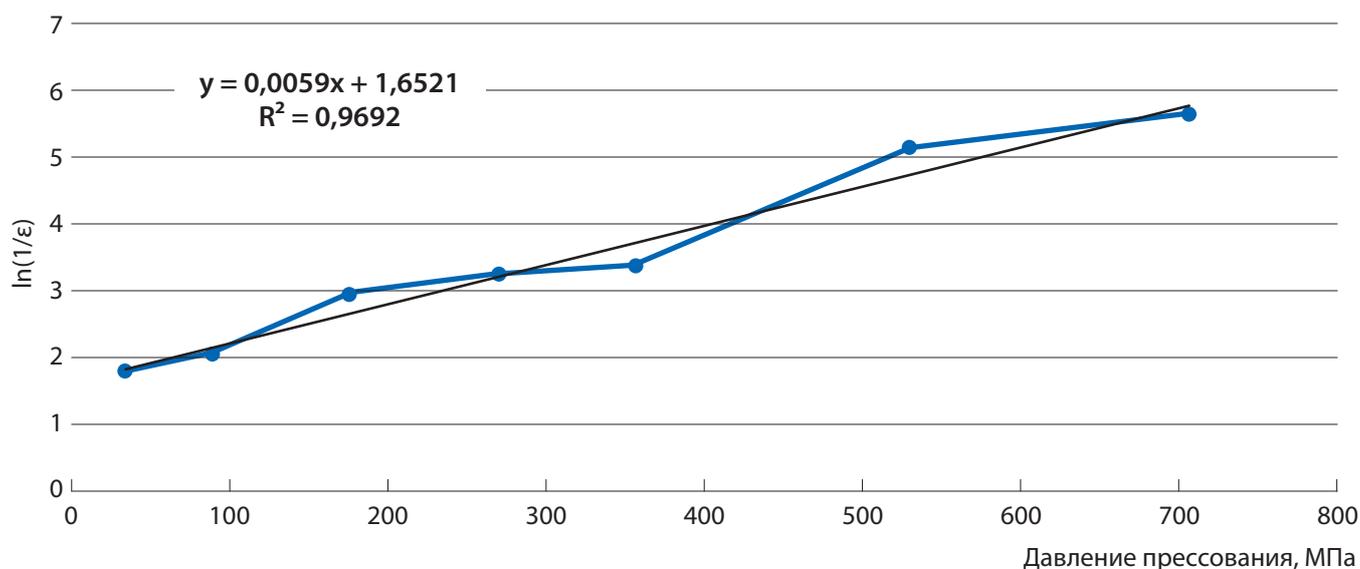


РИС. 1. Зависимость натурального логарифма пористости таблеток от давления прессования

Для пластичных материалов значение P_k обратно пропорционально степени пластической деформации в процессе уплотнения, следовательно, низкие значения P_k указывают на высокую степень пластической деформации, а также на возможность перераспределения частиц и заполнения пустот между ними [1,5,8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения эксперимента установлено значение истинной плотности таблеточной массы, которое составило $1,3843 \text{ г/см}^3$, а также значение насыпной плотности, равное $0,2350 \text{ г/см}^3$. Составлена табл. 1, отражающая изменения массы, высоты и прочности таблеток относительно давления прессования. В процессе прессования накладывали

давления от 35,36 до 707,36 МПа, что соответствует $1\text{--}20 \text{ кН/м}^2$.

На основе полученных данных о пористости таблеток построен график зависимости натурального логарифма пористости $\ln(1/\varepsilon)$ от давления прессования (рис. 1).

Методом наименьших квадратов проведена линейная аппроксимация, в результате чего уравнение $y = bx + a$ преобразовалось следующим образом: $y = (0,0059 \pm 0,0011)x + 1,6521 \pm \pm 0,4220$.

При значениях доверительной вероятности $p = 0,95$, количестве измерений – 7, коэффициенте Стьюдента вычислены абсолютные ошибки: для a – $\Delta a = \pm 0,4220$, для b – $\Delta b = \pm 0,0011$.

Согласно анализу полученных значений, в процессе прессования преобладает фрагментация, о чем свидетельствует достаточно высокое значение коэффициента A . Значение

Таблица 2

ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ УРАВНЕНИЯ КАВАКИТЫ

$A(a)$	$k(b)$	D_a	D_b	$1/k, P_k, \text{ МПа}$
$1,6521 \pm 0,4220$	$0,0059 \pm 0,0011$	0,8084	0,5734	$169,5 \pm 18,9$

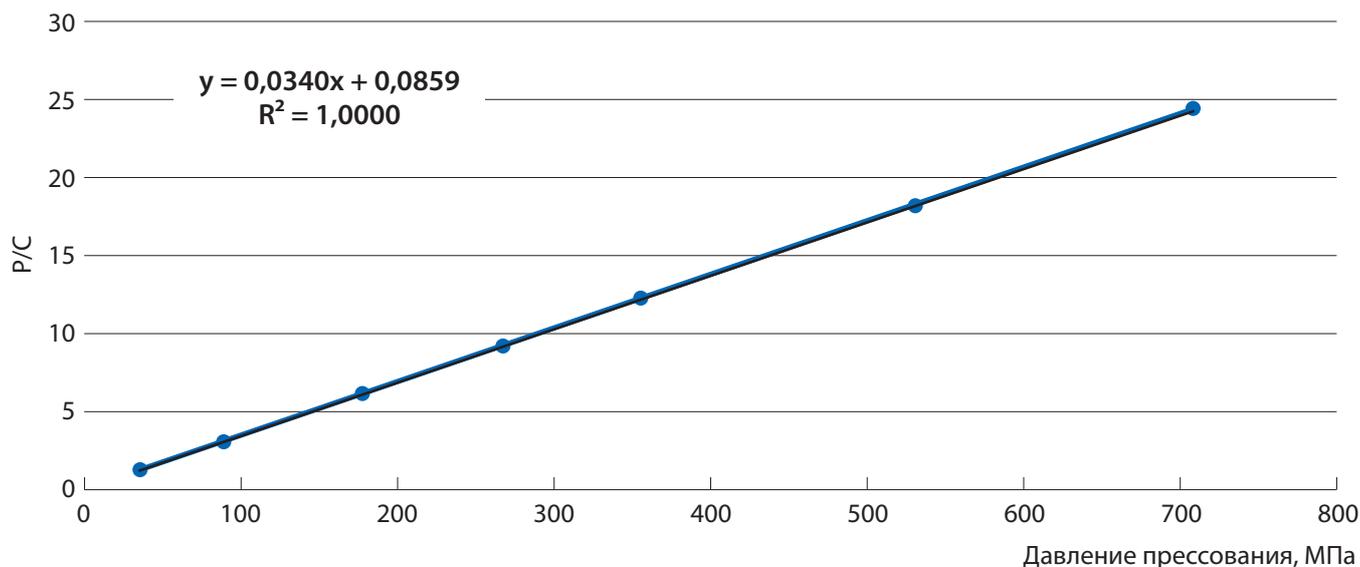


РИС. 2. Зависимость P/C таблеток от давления прессования

D_b меньше значения D_{ar} , что указывает на перераспределение частиц в процессе прессования.

Прямой участок графика расположен в диапазоне значений давления прессования от 88 до 176 МПа (2,5–5 кН/м²), а оптимальное значение давления прессования для получения таблеток ГСБ-106 составляет 169,5 МПа, что соответствует 4,8 кН/м².

Далее на основании полученных данных для уравнения Кавакиты построен график зависимости P/C от давления прессования (рис. 2).

Аналогичным образом проведена линейная аппроксимация, в результате чего получено уравнение $y = 0,0340x + 0,0859$ и вычислены абсолютные ошибки: для $a - \Delta a = \pm 0,0369$, для $b - \Delta b = \pm 0,0001$.

График зависимости Кавакиты характеризует поведение порошка как в насыпном объеме до уплотнения, так и в состоянии брикета.

Малое значение a свидетельствует о хорошей способности частиц к перераспределению (хорошая степень сыпучести гранулята), в то же время достаточно высокое значение $1/b$ показывает, что гранулы обладают хорошими когезивными свойствами. Давление, необходимое для уменьшения материала в объеме на 50%, составило 88,42 МПа, что соответствует 2,53 кН/м².

ВЫВОДЫ

С помощью математической модели Хеккеля описан процесс прессования таблеточной массы ГСБ-106. Определено оптимальное давление прессования для получения таблеток ГСБ-106, которое составило 169,5 МПа.

Уравнение Кавакиты показало, что полученная таблеточная масса обладает хорошими когезионными свойствами. Выявлено

Таблица 3

ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ УРАВНЕНИЯ КАВАКИТЫ

1/ab (a), МПа	1/a (b)	a	B	1/b, P _k МПа
0,0859 ± 0,0369	0,0340 ± 0,0001	29,50	0,3946	88,42 ± 7,39

давление, необходимое для уменьшения материала в объеме на 50%, которое составило 88,42 МПа.

Совместный анализ данных показал, что таблеточная смесь хорошо уплотняется при низком значении давления прессования, однако достигает полного уплотнения достаточно медленно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Okunlola A., Odeku O.A. Evaluation of starches obtained from four *Dioscorea* species as binding agent in chloroquine phosphate tablet formulations // *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2011; 19(2): 95–105.
2. Tansel C. An overview of compaction equations // *Ankara: J.Fac. Pharm.*, 2007; 36(2): 123–133.
3. Михеева А.С., Блынская Е.В., Алексеев К.В. Применение математической модели Хеккеля для подбора оптимального диапазона давления прессования таблеток кемантана // *Фармация*, 2015; 8: 18–19.
4. Denny P.J. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations // *Powder Technology*, 2002; 127: 162–172.
5. Hamid R.-S., Al-Akayleh F., Shubair M., Rashid I., Al-Remawi M., Badwan A. Evaluation of three chitin metal silicate co-precipitates as a potential multifunctional single excipient in tablet formulations // *Marine Drugs*, 2010; 8: 1699–1715.
6. Autamashih M., Isah A.B., Allagh T.S. Compressional characteristics and drug release profile of tablets of the crude leaves extract of *Vernonia galamensis* // *International Journal of Green Pharmacy*, 2011; 5(1): 34–38.
7. Карбушева Е.Ю., Блынская Е.В., Алексеев К.В. Оценка влияния давления прессования на технологические характеристики таблеток тропоксина, полученных методом влажного гранулирования. – М.: Сборник научных трудов по материалам XXVI Международной научно-практической конференции «Перспективы развития науки и образования», 2012: 64–65.
8. Majekodunmi S.O., Aliga U.L. Systematic Study on Flowability and Compressibility of *Symphonia globulifera* Stem Bark Powder for Tablet Dosage Form // *American Journal of Biomedical Engineering*, 2017; 7(1): 1–8.
9. Применение уравнения Куенца – Лойенбергера как прогностической модели процесса прямого прессования таблеток // Блынская Е.В., Маркеев В.Б., Алексеев К.В., Тишков С.В., Бueva В.В., Богунова И.В. // *Химико-фармацевтический журнал*. 2021. Т. 55. №6. С. 34–46.

USE OF THE HECKEL AND KAWAKITA EQUATIONS IN GSB-106 TABLETS TECHNOLOGY

V.V. Bueva, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev, C.V. Tishkov, S.V. Minaev

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Studies of compacting mechanisms were undertaken using the Heckel and Kawakita equations, which describes the process of tablet mass compacting. As a result the yield pressure and the pressure required to reduce the powder bed by 50% were obtained.

Keywords: GSB-106, cohesiveness, compaction, Heckel equation, Kawakita equation