



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53770 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 9/16
A61J 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ СТІЙКОСТІ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ (ТЛФ)

1

(21) а201005389

(22) 05.05.2010

(24) 25.10.2010

(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.

(72) УСТЯНИЧ ЄВГЕН ПЕТРОВИЧ, УСТЯНИЧ
ОЛІВЕР АНАТОЛІЄВИЧ, СА

(73) УСТЯНИЧ ЄВГЕН ПЕТРОВИЧ

(57) 1. Спосіб визначення стійкості твердих лікарських форм (ТЛФ), переважно таблеток, пресованих гранул - від сферичної до плоско-циліндричної форми, який включає порівняльну оцінку стійкості (фізичної рівноваги на горизонтальній площині) при однаковій їх масі і густині, який **відрізняється**

тим, що визначення стійкості питомої $\left[S_t, \frac{\text{дж}}{\text{кг}} \right]$

ТЛФ у залежності від їх геометрії, маси і густини, здійснюють шляхом визначення роботи A на переведення їх із стану максимальної стійкості у стан мінімальної стійкості, віднесено до маси ТЛФ, і визначають за різницею потенціальної енергії за рівняннями:

$$S_t = \frac{A}{m}, \frac{\text{дж}}{\text{кг}};$$

$$A = E_{\max} - E_0 = \Delta E, \text{дж};$$

$$E_0 = mgh_0;$$

$$E_{\max} = mgh_{\max}.$$

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що стійкість відносно $S'_t, \%$, із зазначенням інтервалу зміни відносної стійкості, визначають аналітично за рівнянням:

$$0 < S'_t = \frac{\Delta E}{E_{\max}} 100 < 100 \%.$$

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що, при заданій графічно або вибраній із розмірного ряду форми ТЛФ у довільному масштабі, стійкість відносно $S'_t (\%)$ визначають графоаналітичним способом за різницею висот Δh центра ваги ТЛФ при його граничних положеннях і розраховують за рівнянням:

$$S'_t = \frac{\Delta h}{h_{\max}} 100,$$

де:

2

S_t - стійкість питома (фізична рівновага на горизонтальній площині) ТЛФ, дж/кг;

S'_t - стійкість відносна ТЛФ, %;

A - робота переміщення ТЛФ із стану максимальної стійкості у стан мінімальної стійкості, дж;

E_0 - енергія потенціальна ТЛФ відносно поверхні горизонтальної підставки у стані максимальної стійкості, дж;

E_{\max} - енергія потенціальна ТЛФ відносно поверхні горизонтальної підставки у стані мінімальної стійкості, дж;

ΔE - зміна потенціальної енергії ТЛФ відносно поверхні горизонтальної підставки при граничних змінах стійкості, дж;

h_0, h_{\max} - відповідно мінімальна і максимальна висота центра ваги ТЛФ над поверхнею підставки, м;

d - діаметр ТЛФ, м;

d_0 - діаметр двоопуклого диска ТЛФ, м;

H - висота ТЛФ, м;

h_c - висота центральної циліндричної частини двоопуклої таблетки, м;

R - радіус кривини бокової поверхні ТЛФ, м;

r - радіус кола перетину бокових поверхонь ТЛФ (радіус диска), м;

$\lambda = \frac{r}{R}$ - константа детермінування випуклості бокової поверхні ТЛФ;

$\lambda_0 = \frac{r}{R} = 0,618 = \text{const}$ - базова константа випуклості бокової поверхні ТЛФ;

$\varphi = \frac{d}{d_0}$ - константа детермінування діаметра ТЛФ;

$\beta = \frac{H}{d_0}$ - константа детермінування висоти ТЛФ;

V - об'єм ТЛФ, м³;

m - маса ТЛФ, кг;

β - густина ТЛФ, кг/м³;

g - прискорення сили тяжіння, м/с².

U
(13)

53770
(11)

UA
(19)

Корисна модель стосується технології виготовлення ТЛФ, переважно таблеток, пресованих гранул, і може бути використана у фармацевтичній промисловості при виготовленні ТЛФ оптимальної форми, а також у наукових дослідженнях при оптимізації форми ТЛФ, оскільки стійкість (S_t) (фізична рівновага на горизонтальній площині) залежить від їх геометрії (форми, розмірів, співвідношення геометричних параметрів), а також маси і густини.

Лікарські препарати у вигляді таблеток, гранул вживають люди хворі, переважно люди похилого віку. Координація рухів у такої категорії людей може бути порушена, невпевнена. Нечітко покладена хворим таблетка на підставку, особливо таблетка малих розмірів, може втратити рівновагу і скотитися при незначному нахилі або незначному поштовху підставки, а це не повинно відбуватися, тому стійкість ТЛФ на горизонтальній площині слід враховувати при виборі оптимальної форми, а для об'єктивного врахування необхідно здійснювати кількісну оцінку стійкості різних форм ТЛФ.

Відомі способи оптимізації форми ТЛФ у залежності від маси, густини і призначення, однак фактор стійкості у кількісному вираженні не представлено. Це зменшує об'єктивність оцінки стійкості і повноту врахування факторів при оптимізації форми ТЛФ [1-6].

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб визначення стійкості ТЛФ на горизонтальній площині, переважно таблеток, гранул, таким чином, щоб можна було кількісно розраховувати їх стійкість і здійснювати порівняльну оцінку різних форм однакової маси і густини при виборі оптимальної форми ТЛФ.

Вирішення поставленої технічної задачі досягається тим, що у способі визначення стійкості ТЛФ, переважно таблеток, гранул - від сферичної до плоско-циліндричної форми, який включає порівняльну оцінку стійкості при однаковій їх масі і густині, згідно корисної моделі, визначення стійко-

сті (питомої) $\left[S_t, \frac{\text{дж}}{\text{кг}} \right]$ ТЛФ у залежності від їх геометрії, маси і густини, здійснюють шляхом визначення роботи $A(\text{дж})$ на переведення їх із стану максимальної стійкості на горизонтальній площині у стан мінімальної стійкості, віднесено до маси ТЛФ, і визначають аналітично за різницею потенціальної енергії за рівняннями:

$$S_t = \frac{A}{m}, \frac{\text{дж}}{\text{кг}}, (1)$$

$$A = E_{\text{max}} - E_0 = \Delta E, \text{дж}, (2)$$

$$E_0 = mgh_0, (3)$$

$$E_{\text{max}} = mgh_{\text{max}}, (4)$$

відносну стійкість $[S'_t, \%]$, із зазначенням інтервалу зміни відносної стійкості, визначають аналітично за рівнянням:

$$0 < S'_t = \frac{\Delta E}{E_{\text{max}}} 100 < 100 \quad \%, (5)$$

або графоаналітичним способом за різницею висот m центра ваги ТЛФ при його граничних положеннях і значення стійкості відносної $[S'_t, \%]$ розраховують за рівнянням:

$$S'_t = \frac{\Delta h}{h_{\text{max}}} 100 \quad \%. (6)$$

Приклади визначення стійкості (питомої)

$\left[S_t, \frac{\text{дж}}{\text{кг}} \right]$ (відносної) $[S'_t, \%]$ ТЛФ детермінованої і не детермінованої форми. Для розрахунку приймаємо ТЛФ масою m і густиною ρ :

$$m = 0,2 \cdot 10^{-3} \text{ кг},$$

$$\rho = 1,048 \cdot 10^3 \text{ кг/м}^3.$$

1. Розрахувати за даною масою і густиною питомою і відносну стійкість ТЛФ, незалежна константа детермінування λ якої рівна одиниці.

$$\lambda = \frac{r}{R} = 1$$

При константі детермінування ТЛФ набуває форму кулі. Діаметр d такої ТЛФ становить:

$$d = \sqrt[3]{\frac{6m}{\pi\rho}} = 0,00714 \text{ мм} = 7,14 \text{ мм} = 7,14 \cdot 10^{-3} \text{ м}$$

$$\text{Радіус } R = d/2 = 3,57 \text{ мм} = 3,57 \cdot 10^{-3} \text{ м}$$

Згідно рівнянь (3) і (4) для такої ТЛФ мінімальна потенціальна енергія рівна максимальній потенціальній енергії і становить:

$$E_0 = E_{\text{max}} = mgR = 0,2 \cdot 10^{-3} \cdot 9,81 \cdot 3,57 \cdot 10^{-3} = 7,0 \cdot 10^{-6}$$

дж

Стійкість питома, згідно (1):

$$S_t = \frac{A}{m} = \frac{\Delta E}{m} = 0$$

Відносна стійкість $[S'_t, \%]$, згідно (5) становить:

$$S'_t = \frac{\Delta E}{E_{\text{max}}} 100 = 0 \quad \%$$

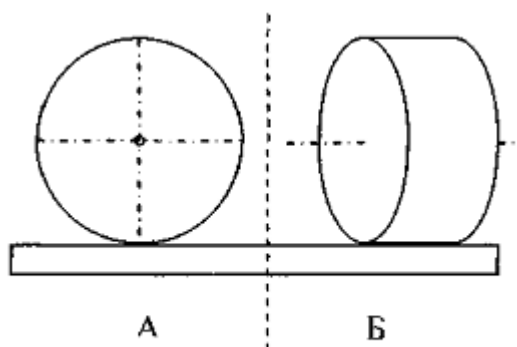


Схема сферичної (А) і циліндричної (Б) ТЛФ на горизонтальній площині.

Якщо стійкість рівна нулю, то це означає, що сферична ТЛФ при найменшому нахилі площини (підставки) у будь якому напрямку скотиться з поверхні. Аналогічно скотиться з такої поверхні цилін-

ндрична ТЛФ (гранула), окрім напрямку, який співпадає з центральною віссю циліндричної ТЛФ.

Отже сферична, а також циліндрична форма ТЛФ мають мінімальну стійкість на горизонтальній площині і втримуються на площині лише незначними силами тертя кочення і міжмолекулярною взаємодією з поверхнею підставки.

2. Визначити стійкість таблетки двоопуклої форми, побудованої на основі констант детермінування:

$$\lambda = \lambda_0 = \frac{\sqrt{5} - 1}{2}$$

$$\beta = f \left(\frac{1 - \sqrt{1 - \lambda_0^2}}{\lambda_0} \right)$$

$$\varphi \leq \lambda_0^{1/3}$$

Враховуючи незначну масу таблетки прийма-

$$\varphi = \frac{d}{d_0} = \lambda_0 = 0,618 < \lambda_0^{1/3}$$

ємо константу

Форма таблетки для даної маси і густини, побудована на основі прийнятих констант детермінування і розрахованих на їх основі геометричних параметрів, зображена на схемі:

$$\lambda = \lambda_0 = 0,618$$

$$\beta = 0,346$$

$$\varphi = \lambda = 0,618$$

$$d \approx 8 \cdot 10^{-3} \text{ м} = 8 \text{ мм}$$

$$d_0 \approx 12,94 \cdot 10^{-3} \text{ м} \approx 13 \text{ мм}$$

$$H \approx 4,5 \cdot 10^{-3} \text{ м} \approx 4,5 \text{ мм}$$

$$h_c \approx 2,9 \cdot 10^{-3} \text{ м} = 2,9 \text{ мм}$$

$$E_0 \approx 4,4 \cdot 10^{-6} \text{ Дж}$$

$$E_{\max} \approx 8,34 \cdot 10^{-6} \text{ Дж}$$

$$A = \Delta E \approx 3,9 \cdot 10^{-6} \text{ Дж}$$

$$S_t = A/m \approx 19,5 \cdot 10^{-3} \text{ Дж/кг}$$

$$S'_t = A/E_{\max} \cdot 100 \approx 47 \%$$

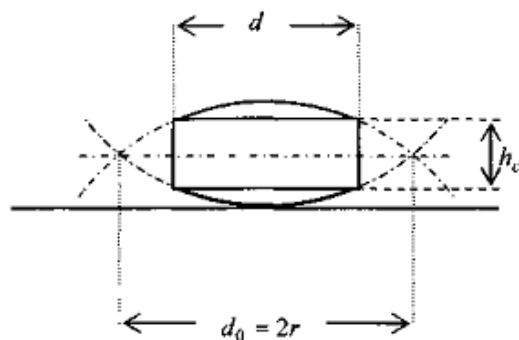


Схема двоопуклої таблетки на горизонтальній площині.

3. Визначити стійкість не детермінованої плоско - циліндричної таблетки для даної маси і густини, якщо:

а) діаметр таблетки рівний діаметру двоопуклої таблетки у прикладі № 2,

$$d = 8 \text{ мм.}$$

$$\text{б) } d = 10 \text{ мм.}$$

Висоту таблетки визначаємо за рівнянням об'єму циліндра, враховуючи те, що об'єми ТЛФ в усіх трьох прикладах однакові:

а)

$$H = 3,8 \cdot 10^{-3} \text{ м} = 3,8 \text{ мм}$$

$$E_0 = mg \frac{H}{2} = 3,73 \cdot 10^{-6} \text{ Дж}$$

$$E_{\max} = mg \frac{\sqrt{d^2 + H^2}}{2} = 8,69 \cdot 10^{-6} \text{ Дж}$$

$$A = \Delta E = 4,96 \cdot 10^{-6} \text{ Дж}$$

$$S_t = 24,79 \cdot 10^{-3} \text{ кг}$$

$$S'_t \approx 57 \%$$

б)

$$H = 2,43 \cdot 10^{-3} \text{ м} = 2,43 \text{ мм}$$

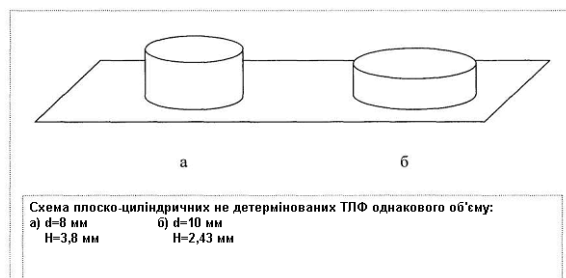
$$E_0 = mg \frac{H}{2} = 2,38 \cdot 10^{-6} \text{ Дж}$$

$$E_{\max} = mg \frac{\sqrt{d^2 + H^2}}{2} = 10,09 \cdot 10^{-6} \text{ Дж}$$

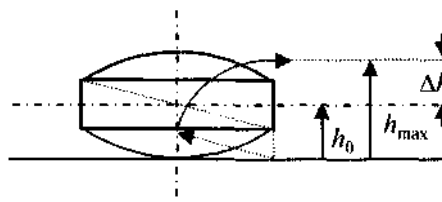
$$A = \Delta E = 7,7 \cdot 10^{-6} \text{ Дж}$$

$$S_t = 38,6 \cdot 10^{-3} \text{ кг}$$

$$S'_t \approx 76 \%$$



4. Графоаналітичний спосіб визначення стійкості ТЛФ заданої або розрахованої геометрії, незалежно від масштабу рисунка, а також незалежно від маси і густини ТЛФ.



Відносна стійкість $[S'_t, \%]$ згідно (6) становить:

$$S'_t = \frac{\Delta E}{E_{\max}} \cdot 100 = \frac{\Delta h}{h_{\max}} \cdot 100 \approx 46 \%$$

Джерела інформації:

1. А.Є. Устянич, Є.П. Устянич. Заявка № u201000977 від 01.02.2010 «Спосіб оптимізації форми таблеток».

2. А.Є. Устянич, Є.П. Устянич. Заявка № u201004395 від 15.04.2010 «Спосіб побудови розмірних рядів ТЛФ».

3. Державна Фармакопея України 2001 р.

4. Фармакопея США 2003 р.

5. ТИПОВІ ОПИСИ ОСНОВНИХ ФОРМ ТАБЛЕТОК В АНАЛІТИЧНІЙ НОРМАТИВНІЙ ДОКУМЕНТАЦІЇ Методичні рекомендації К. - 2003 р.

6. Носовицкая С.А., Борзунов Е.Е., Сафиулин Р.М. Производство таблеток М. - 1968 г.

