



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52299 (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 ОПТИМІЗАЦІЇ ФОРМИ ТАБЛЕТОК

1

2

(21) u201000977

(22) 01.02.2010

(24) 25.08.2010

(46) 25.08.2010, Бюл.№ 16, 2010 р.

(72) УСТЯНИЧ АНАТОЛІЙ ЄВГЕНОВИЧ, СА,
УСТЯНИЧ ЄВГЕН ПЕТРОВИЧ

(73) УСТЯНИЧ ЄВГЕН ПЕТРОВИЧ

(57) 1. Спосіб оптимізації форми таблеток, який включає вибір форми таблеток в залежності від їх маси і густини, розрахунок геометричних параметрів таблеток і на їх основі розрахунок питомої витрати розчину для одержання оптимальної (заданої) товщини покриття або розрахунок товщини покриття за питомим приростом маси таблеток в процесі нанесення покриття, який **відрізняється** тим, що оптимізацію форми таблеток для заданої їх маси і густини, розрахунок геометричних параметрів таблеток, розрахунок питомої витрати розчину для одержання оптимальної товщини покриття на таблетках, розрахунок товщини покриття за питомим приростом маси таблеток в процесі нанесення покриття здійснюють на основі детермінованої форми таблеток, побудованих на основі певної константи детермінування λ , яку визначають як відношення радіуса r кола перерізу бокових опуклих (сферичних) поверхонь таблетки до радіуса R кривини бокових поверхонь цієї таблетки

$$\lambda = \frac{r}{R} = \text{const}$$
 при висоті h_c центральної циліндричної частини таблетки, рівній нулю.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що для різних типів таблеток константу детермінування λ можна змінювати в інтервалі від 0 до 1:

$$\lambda = \frac{r}{R} = \text{const} < 1$$

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як базову константу детермінування λ_0 приймаємо число 0,618, яке рівне пропорції золотого поділу, і цю константу визначаємо за рівнянням:

$$\lambda_0 = \frac{1}{2}(\sqrt{5} - 1) = 0,618 = \text{const}.$$

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що двоопукла таблетка, яка побудована на основі довіль-

ної (у тому числі базової) константи детермінування λ і діаметр якої d_0 рівний подвійному радіусу r кола перерізу бокових поверхонь, являє собою двоопуклий диск, у якого висота центральної циліндричної частини рівна нулю, а загальна висота H визначається за рівнянням:

$$H = 2\left(R - \sqrt{R^2 - r^2}\right).$$

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що двоопуклу таблетку, яка побудована на основі базової

константи детермінування λ_0 і діаметр якої d_0 рівний подвійному радіусу r кола перерізу бокових поверхонь, приймаємо як базовий двоопуклий диск, висота центральної циліндричної частини якого рівна нулю, а загальна висота H_0 може бути визначена за рівнянням: $H_0 = 0,346d_0$.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що геометрія таблетки у вигляді двоопуклого диска, побудованого на основі довільної (у тому числі базової) константи детермінування, визначається однозначно константою детермінування і висотою диска.

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що геометрія двоопуклої таблетки, у якої центральна циліндрична частина більша від нуля, визначається однозначно константою детермінування, відношенням загальної висоти таблетки H до її діаметра d , яке повинно бути меншим за одиницю ($H/d < 1$) і одним із лінійних параметрів, які входять у ці співвідношення.

8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що діаметр d двоопуклої таблетки, побудованої на основі базового двоопуклого диска діаметром d_0 , можна змінювати в інтервалі від d_0 до $0,346d_0$, і цей інтервал обмежує нерівність: $d_0 > d > 0,346d_0$, а при діаметрі такої таблетки, меншому за $0,346d_0$, вона втрачає ознаки двоопуклої таблетки і набуває ознак циліндра з випуклими торцями.

9. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що висоту h_s бокової опуклої частини таблетки діаметром d визначають за рівнянням:

$$h_s = R - \frac{1}{2}\sqrt{4R^2 - d^2}.$$

(13) U
(11) 52299
(19) UA

10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що висоту h_c центральної циліндричної частини таблетки визначають за рівнянням:

$$h_c = R - \frac{1}{2} \sqrt{4R^2 - d^2} - 2\sqrt{R^2 - r^2}.$$

11. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що загальну площу S поверхні таблетки визначають за рівнянням:

$$S = \pi \left[4R^2 - 2d\sqrt{R^2 - r^2} - (2R - d)\sqrt{4R^2 - d^2} \right].$$

12. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що площу S_s однієї бокової опуклої поверхні таблетки визначають за рівнянням:

$$S_s = 2\pi R \left(R - \frac{1}{2} \sqrt{4R^2 - d^2} \right).$$

13. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що площу S_c поверхні циліндричної частини таблетки визначають за рівнянням:

$$S_c = \pi d \left(\sqrt{4R^2 - d^2} - 2\sqrt{R^2 - r^2} \right).$$

14. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що загальний об'єм V таблетки визначають за рівнянням:

$$V = \pi \left\{ \frac{4}{3} R^3 - \sqrt{4R^2 - d^2} \left[\frac{2}{3} \left(R^2 + \frac{d^2}{8} \right) - \frac{d^2}{4} \right] - \frac{d^2}{4} \sqrt{R^2 - r^2} \right\}.$$

15. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що об'єм V_s однієї опуклої бокової частини таблетки визначають за рівнянням:

$$V_s = \frac{\pi}{3} \left[2R^3 - \sqrt{4R^2 - r^2} \left(R^2 + \frac{d^2}{8} \right) \right].$$

16. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що об'єм V_c центральної циліндричної частини таблетки визначають за рівнянням:

$$V_c = \pi \frac{d^2}{4} \left(\sqrt{4R^2 - r^2} - 2\sqrt{R^2 - r^2} \right).$$

17. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що

питому (об'ємну) $S_v = \frac{S}{V}$, $\text{м}^2/\text{м}^3$, площу поверхні таблетки визначають за рівнянням:

$$S_v = \frac{S}{V} = \frac{4R^2 - 2d\sqrt{R^2 - r^2} - \sqrt{4R^2 - r^2}(2R - d)}{\frac{4}{3}R^3 - \sqrt{4R^2 - r^2} \left[\frac{2}{3} \left(R^2 + \frac{d^2}{8} \right) - \frac{d^2}{4} \right] - \frac{d^2}{4} \sqrt{R^2 - r^2}}.$$

18. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що

питому (масову) $S_m = \frac{S}{m}$, $\text{м}^2/\text{кг}$, площу поверхні

таблетки визначають за рівнянням: $S_m = \frac{S_v}{\rho}$,

$\text{м}^2/\text{кг}$.

19. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що питому витрату розчину плівкоутворювача для одержання оптимального (заданого) покриття товщиною δ визначають за рівнянням:

$$Q = \frac{100 \rho_p}{C \rho} S_v \delta.$$

20. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що товщину δ нанесеного покриття на таблетки заданої маси m і густини ρ визначають за питомим приростом маси таблеток Δm внаслідок їх капсулювання за рівнянням:

$$\delta = \frac{\Delta m}{S_v} \text{ або за рівнянням: } \delta = \frac{\Delta m}{S_m \rho}, \text{ де:}$$

S_v ; S_m - питома поверхня таблетки відповідно:

об'ємна ($\frac{\text{м}^2}{\text{м}^3}$), масова ($\frac{\text{м}^2}{\text{кг}}$);

Δm - приріст маси таблеток за рахунок покриття, %;

δ - товщина покриття (плівки), м.

Корисна модель стосується технології виготовлення твердих лікарських форм, переважно двоопуклих таблеток, з плівковим покриттям і може бути використана для оптимізації технології капсулювання методом поступового нарощування покриття на таблетки в апаратах псевдо зрідженого шару або дражувальних апаратах обертового типу, зокрема при проектуванні або виборі форми і розрахунку геометричних параметрів таблеток заданої маси і густини. Такий розрахунок геометрії таблеток необхідний для визначення питомої витрати розчину відомої концентрації для одержання захисного покриття оптимальної (заданої) товщини, або для розрахунку товщини покриття за відомим питомим приростом маси таблеток в процесі їх капсулювання чи за питомою витратою розчину при нанесенні покриття на таблетки вибраної форми і розміру.

Відомі способи вибору форми і розміру таблеток заданої маси на основі словесного опису, графічного зображення і не детермінованих (не строго взаємозалежних) геометричних параметрів таблеток, які переважно задають у певному діапазоні словесно або у табличній формі (1-5).

Це ускладнює розрахунок базових геометричних параметрів таких таблеток, а саме об'єм, поверхню і питому поверхню, на основі яких розраховують оптимальну товщину плівки за питомою витратою розчину чи питомим приростом маси таблеток в процесі їх капсулювання.

Геометрія не детермінованих двоопуклих таблеток визначається не менше ніж трьома взаємно незалежними лінійними геометричними параметрами, наприклад, це такі параметри як діаметр таблетки d , висота центральної циліндричної частини таблетки h_c і радіус кривини бокової поверхні R або діаметр таблетки d , загальна висота таблет-

ки H і радіус кривини бокової поверхні R . Зміна будь якого із названих параметрів не приводить до відповідної зміни усіх інших геометричних параметрів і не дає однозначної відповіді на те, як зміняться базові геометричні параметри таблетки, тому їх знову необхідно перераховувати, щоб оптимізувати параметри капсулювання, зокрема такі як питому витрату розчину і товщину покриття.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб оптимізації форми таблеток, переважно двоопуклих, таким чином, щоб усі геометричні параметри таблетки, у тому числі базові, були однозначно взаємопов'язані між собою, тобто детерміновані, встановити однозначну аналітичну залежність між геометричними і фізичними параметрами таблетки і нанесеного покриття, зокрема залежність між товщиною плівкового покриття, масою і густиною таблетки і будь яким геометричним параметром вибраної (спроектованої) форми таблетки, наприклад, діаметром.

Вирішення поставленої технічної задачі досягається тим, що у способі оптимізації форми таблеток, який включає вибір форми таблеток в залежності від їх маси і густини, розрахунок геометричних параметрів таблеток і на їх основі розрахунок питомої витрати розчину для одержання оптимальної (заданої) товщини покриття або розрахунок товщини покриття за питомим приростом маси таблеток в процесі їх капсулювання (нанесення покриття), згідно корисної моделі, вибір форми таблеток, розрахунок геометричних параметрів таблеток і на їх основі розрахунок питомої витрати розчину для одержання оптимальної (заданої) товщини покриття на таблетках або розрахунок товщини покриття за питомим приростом маси таблеток в процесі їх капсулювання, здійснюють на основі детермінованої форми таблетки побудованої на основі певної константи детермінування λ .

Для таблеток двоопуклої форми за константу детермінування λ приймаємо відношення радіуса r кола перетину бокових поверхонь таблетки (радіус диска) до радіуса R кривини цих бокових поверхонь, при висоті центральної циліндричної частини таблетки рівній нулю, і записуємо у вигляді відношення:

$$\lambda = \frac{r}{R} = \text{const} \quad (1)$$

Для різних типів двоопуклих таблеток константу детермінування можна змінювати в інтервалі від 0 до 1 і цей інтервал записуємо у вигляді нерівності:

$$\lambda = \frac{r}{R} = \text{const} < 1 \quad (2)$$

В якості базової константи детермінування λ_0 приймаємо число 0,618, яке рівне пропорції золотого поділу, і цю константу визначаємо за рівнянням:

$$\lambda_0 = \frac{1}{2}(\sqrt{5} - 1) = 0,618 = \text{const} \quad (3)$$

Двоопуклу таблетку, побудовану на основі довільної (у тому числі базової) константи детермінування, діаметр якої рівний подвійному радіусу r кола перетину бокових поверхонь, називаємо двоопуклим диском і діаметр цього диска позначаємо d_0 . У такої таблетки висота h_c центральної циліндричної частини рівна нулю, а загальну висоту H визначаємо за рівнянням

$$H = 2\left(R - \sqrt{R^2 - r^2}\right) \quad (4)$$

Двоопуклу таблетку, побудовану на основі ба-

зової константи детермінування λ_0 і діаметр якої рівний подвійному радіусу r кола перетину бокових поверхонь, називаємо базовим двоопуклим диском і діаметр цього диска теж позначаємо d_0 . У такої таблетки висота центральної циліндричної частини теж рівна нулю, а висоту базового двоопуклого диска H_0 можемо визначити також за спрощеним рівнянням:

$$H_0 = 0,346d_0 \quad (5)$$

Для визначення висоти диска, побудованого на основі довільної константи детермінування рівняння (4) можна спростити до рівняння виду (5) з відповідним числовим коефіцієнтом.

Геометрія таблетки у вигляді двоопуклого диска, побудованого на основі довільної (у тому числі базової) константи детермінування, визначається однозначно константою детермінування і одним будь яким лінійним геометричним параметром цієї таблетки, наприклад, радіусом бокової поверхні.

Геометрія двоопуклої таблетки, у якої центральна циліндрична частина більша від нуля, визначається однозначно константою детермінування, відношенням загальної висоти таблетки H до її діаметра d , (яке повинно бути меншим за одиницю $H/d < 1$) і будь яким одним із лінійних параметрів, які входять у ці співвідношення.

Діаметр d двоопуклої таблетки, побудованої на основі базового двоопуклого диска діаметром d_0 , можна змінювати в інтервалі від d_u до $0,346d_0$ і цей інтервал обмежує нерівність

$$d_0 > d > 0,346d_0 \quad (6)$$

а при діаметрі такої таблетки меншому за $0,346d_0$ вона втрачає ознаки двоопуклої таблетки і набуває ознак циліндра з випуклими торцями.

Висоту h_s бокової опуклої частини таблетки діаметром d , визначають за рівнянням:

$$h_s = R - \frac{1}{2}\sqrt{4R^2 - d^2} \quad (7).$$

Висоту h_c центральної циліндричної частини таблетки визначають за рівнянням:

$$h_c = R - \frac{1}{2}\sqrt{4R^2 - d^2} - 2\sqrt{R^2 - r^2} \quad (8).$$

Загальну площу s поверхні таблетки визначають за рівнянням

$$S = \pi\left[4R^2 - 2d\sqrt{R^2 - r^2} - (2R - d)\sqrt{4R^2 - d^2}\right] \quad (9).$$

Площу s_s однієї бокової опуклої поверхні таблетки визначають за рівнянням

$$S_s = 2\pi R \left(R - \frac{1}{2} \sqrt{4R^2 - d^2} \right) \quad (10).$$

Площу S_c поверхні циліндричної частини таблетки визначають за рівнянням:

$$S_c = \pi d \left(\sqrt{4R^2 - d^2} - 2\sqrt{R^2 - r^2} \right) \quad (11).$$

Загальний об'єм V таблетки визначають за рівнянням

$$V = \pi \left\{ \frac{4}{3} R^3 - \sqrt{4R^2 - d^2} \left[\frac{2}{3} \left(R^2 + \frac{d^2}{8} \right) - \frac{d^2}{4} \right] - \frac{d^2}{4} \sqrt{R^2 - r^2} \right\} \quad (12)$$

Об'єм V_s однієї опуклої бокової частини таблетки визначають за рівнянням:

$$V_s = \frac{\pi}{3} \left[2R^3 - \sqrt{4R^2 - d^2} \left(R^2 + \frac{d^2}{8} \right) \right] \quad (13).$$

Об'єм V_c центральної циліндричної частини таблетки визначають за рівнянням

$$V_c = \pi \frac{d^2}{4} \left(\sqrt{4R^2 - d^2} - 2\sqrt{R^2 - r^2} \right) \quad (14).$$

Питому (об'ємну) S_v ($\text{м}^2/\text{м}^3$) площу поверхні таблетки визначають за рівнянням

$$S_v = \frac{S}{V} = \frac{4R^2 - 2d\sqrt{R^2 - r^2} - \sqrt{4R^2 - d^2} (2R - d)}{\frac{4}{3} R^3 - \sqrt{4R^2 - d^2} \left[\frac{2}{3} \left(R^2 + \frac{d^2}{8} \right) - \frac{d^2}{4} \right] - \frac{d^2}{2} \sqrt{R^2 - r^2}} \quad (15)$$

Питому (масову) S_m ($\text{м}^2/\text{кг}$) площу поверхні таблетки визначають за рівнянням

$$S_m = \frac{S_v}{\rho}, \text{ м}^2/\text{кг} \quad (16).$$

Питому витрату Q плівкоутворюючого розчину концентрації C для одержання оптимального (заданого) покриття товщиною δ визначають за рівнянням

$$Q = \frac{100}{C} \frac{\rho_p}{\rho} S_v \delta \quad (17).$$

Товщину δ нанесеного покриття на таблетки заданої маси m і густини ρ визначають за питомим приростом маси таблеток Δm внаслідок їх капсулювання (нанесення плівкового покриття) за рівнянням

$$\delta = \frac{\Delta m}{S_v} \quad (18),$$

або за рівнянням

$$\delta = \frac{\Delta m}{S_m \rho} \quad (19).$$

Приклад здійснення способу оптимізації форми таблеток

Дано: маса таблетки $m = 0,25 \cdot 10^{-3} \text{ кг}$,
густина таблетки $\rho = 1188 \text{ кг/м}^3$.

1. Побудувати таблетку на основі базової константи детермінування

$$\lambda_0 = 0,618 = \text{const.}$$

2. Розрахувати питому витрату розчину концентрації якого $C = 13 \%$ для одержання на таблет-

ках покриття товщиною $\delta = 30 \cdot 10^{-6} \text{ м} = 30 \text{ мкм}$. Густина плівки (полімера) ρ_n і густина розчину ρ_p однакові: $\rho_n = \rho_p \approx 1 \cdot 10^3 \text{ кг/м}^3$.

3. Розрахувати товщину плівки на таблетках, якщо приріст їх маси Δm за рахунок нанесеного покриття становить 2% .

Розраховуємо об'єм таблетки за даною масою m і густиною ρ :

$$V = \frac{m}{\rho} = \frac{0,25 \cdot 10^{-3}}{1188} = 210,438 \cdot 10^{-9} \text{ м}^3 \approx 0,21 \text{ см}^3 = 210 \text{ мм}^3$$

Приймаємо згідно (6) діаметр d таблетки рівний радіусу R кривини бокової поверхні. На основі базової константи детермінування і прийнятої умови записуємо рівняння для визначення радіуса r базового диска:

$$r = 0,618R = 0,618d.$$

За рівнянням (12) і використовуючи базову константу детермінування і прийняту умову, знаходимо вираз для визначення об'єму V таблетки, як функцію від її діаметра:

$$r = 0,233 \cdot d.$$

Підставляючи значення об'єму знаходимо діаметр d таблетки:

$$d = \sqrt[3]{\frac{210}{0,233}} \approx 9,659$$

Згідно прийнятої умови $R = d = 9,659 \text{ мм}$.

Знаходимо радіус r базового диска таблетки: $r = 0,618R = 0,618 \cdot 9,659 \approx 5,969 \text{ мм}$

На основі рівняння (9) і розрахованих параметрів таблетки знаходимо загальну площу таблетки: $S = 2,184d^2 = 2,184 \cdot 9,659^2 \approx 204 \text{ мм}^2 = 2,04 \text{ см}^2 = 2,04 \cdot 10^{-4} \text{ м}^2$.

Питому (об'ємну) S_v площу поверхні таблетки визначаємо за рівнянням (15) з врахуванням базової константи детермінування і розрахованих параметрів таблетки

$$S_v = \frac{9,37}{d} = \frac{9,37}{9,659} \approx 0,97 \cdot 10^3 \text{ м}^2/\text{м}^3 = 970 \text{ м}^2/\text{м}^3.$$

Питому (масову) S_m площу поверхні таблетки визначаємо за рівнянням (16)

$$S_m = \frac{S_v}{\rho} = \frac{970}{1188} \approx 0,816 \frac{\text{м}^2}{\text{кг}}$$

Питому витрату Q плівкоутворюючого розчину концентрації C для одержання оптимального (заданого) покриття товщиною δ визначаємо за рівнянням (17):

$$Q = \frac{100}{C} \frac{\rho_p}{\rho} S_v \delta = \frac{100 \cdot 1 \cdot 10^3}{13 \cdot 1188} 970 \cdot 30 \cdot 10^{-6} \approx 0,19 \frac{\text{кг. розчину}}{\text{кг. таблеток}}$$

Товщину δ нанесеного покриття на таблетки заданої маси m і густини ρ визначаємо за питомим приростом маси таблеток Δm внаслідок їх капсулювання за рівнянням (18) або (19):

$$\delta = \frac{\Delta m}{100 \cdot S_v} = \frac{0,02}{970} \approx 20,6 \cdot 10^{-6} \text{ м} = 20,6 \text{ мкм}$$

або

$$\delta = \frac{\Delta m}{100 \cdot S_m \rho} = \frac{0,02}{0,816 \cdot 1188} \approx 20,6 \text{ мкм}$$

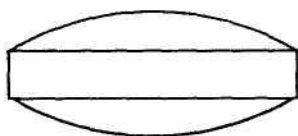


Схема таблетки побудована з допомогою комп'ютера у довільному масштабі на основі λ_0 і розрахованих геометричних параметрів згідно заданих m і p таблетки
Джерела інформації:

1. Державна Фармакопея України 2001р.
2. Фармакопея США 2003р.
3. Государственная Фармакопея СССР IX-XI изд.
4. Типові описи основних форм таблеток в аналітичній нормативній документації. Методичні рекомендації К. -2003р.
5. Носовицкая С. А., Борзунов Е. Е., Сафиулин Р. М. Производство таблеток М.- 1968 г.