

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ХЕККЕЛЯ ДЛЯ ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНОГО ДИАПАЗОНА ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ

А.С. Михеева*, **К.В.Алексеев**, докт. фарм. наук, профессор, **Е.В. Блынская**, канд. фарм. наук
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАН; 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

*E-mail: max_in_a@mail.ru

Проведено исследование с применением математической модели прессования Хеккеля, по результатам которого определен диапазон давления прессования и механизм получения таблеток кемантана надлежащего качества. Как показал анализ, преобладает фракционирование и, возможно, перераспределение частиц в процессе прессования. Оптимальный диапазон прессования лежит в пределах от 49 до 147 МПа.

Ключевые слова: уравнение Хеккеля, прессование, фрагментация, кемантан.

При разработке твердой лекарственной формы (порошков) необходимо учитывать множество факторов, влияющих на качество готового продукта. Чрезвычайно важной характеристикой порошков является их прессуемость при определенном давлении, которая обусловлена такими свойствами материала, как поверхностная энергия и деформация [1]. На данный момент разработано множество математических моделей, способных описать процесс прессования таблеток (уравнение Хеккеля, уравнение Кавакита, Купер-Итона и др.). В 1961г. Хеккель вывел универсальное уравнение, с помощью которого можно осуществлять сравнение материалов по критерию прессуемости. Он считал, что уплотнение порошков должно происходить аналогично уравнению химической реакции первого порядка. Уравнение Хеккеля является методологической основой конструирования таблетированных лекарственных форм в современной фармацевтической науке.

Цель настоящей работы — определение диапазона давления прессования таблеточной массы с действующим веществом кемантаном, а также изучение механизма, преобладающего в процессе прессования.

Экспериментальная часть

Для описания процесса прессования таблеточной массы была выбрана математическая модель Хеккеля, которая подразумевает деление процесса прессования на 3 стадии. На 1-й стадии (низкий уровень давления) происходит перераспределение частиц до достижения пластической деформации, на 2-й (средний уровень давления) — пластическая деформация или фрагментация частиц и на 3-й стадии наблюдается изменение прочности и кристаллической плотности [2, 4]. Наиболее распространенное в области фармацевтических исследований уравнение Хеккеля имеет следующий вид:

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

где D — относительная плотность брикета при давлении прессования P ; k — обратная величина наклона графика уровня Хеккеля (указывает на способность компактного уплотнения, пластической деформации после межчастичного связывания); A — величина, относящаяся к области низкого давления, связана с заполнением матрицы и перерас-

Таблица 1

ЗАВИСИМОСТЬ И ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ ТАБЛЕТОК ОТ ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ

Давление прессования (P), МПа	Высота таблетки, см	Масса таблетки, г	Прочность на сжатие, Н/мм ²	Плотность брикета, г/см ³	Пористость (ε)	ln(1/ε)
19,9045	0,3607	0,2014	60,04	1,1108	0,0172	2,0019
49,7611	0,3364	0,2004	81,0	1,1851	0,0203	2,5613
97,5980	0,3256	0,1998	94,7	1,2208	0,0303	3,0068
99,5223	0,3234	0,1986	96,02	1,2217	0,0309	3,0214
146,397	0,3198	0,2002	94,2	1,2454	0,0487	3,4975
149,2834	0,3216	0,2012	105,6	1,2446	0,0495	3,4775
199,0446	0,3140	0,1986	104,0	1,2583	0,0772	3,8993
298,5669	0,3146	0,1996	105,5	1,2622	0,1351	4,0629

Таблица 2

ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ УРАВНЕНИЯ ХЕККЕЛЯ

A	k	Da	Db	$\delta, 1/k, \text{МПа}$
2,2176+0,3983	0,0073+0,0025	0,8911	0,5241	136,05+32,90

пределением частиц в период до деформации и связывания частиц.

Для необходимых расчетов пикнометрически определяли плотность таблеточной массы, которая составила 1,2843 г/см³. Прессование проводили на ручном гидравлическом прессе ПРГ 1-50. Наложение давления осуществлялось с одинаковой скоростью со стороны нижнего пуансона. Максимальное давление удерживали в течение 20 с, полученную таблетку выталкивали нижним пуансоном. Измерения характеристик производили после истечения 15 мин. При таблетировании накладывали давление от 19,9 до 298,6 МПа.

Согласно анализу зависимости характеристик полученных таблеток от давления прессования (табл. 1), высота таблеток варьируется, уменьшаясь при возрастании давления прессования, вследствие чего увеличивается величина плотности таблеток. Рассчитали уменьшение уплотнения (отношение плотности таблетки к истинной плотности таблеточной массы) в зависимости от давления прессования; полученные значения распределились в интервале от 86 до 98%, т.е. таблетки кемантана показали довольно низкие значения пористости даже при низких давлениях прессования.

По полученным данным был построен график зависимости давления прессования от натурального логарифма пористости таблеток (см. рисунок). График, построенный по уравнению Хеккеля, описывает процессы, происходящие с таблеточной массой при наложении давления, а также механизм прессования (фрагментация или пластическая деформация) при таблетировании. Наклон линейного участка графика уравнения Хеккеля имеет высокие значения в случае пластической деформации в процессе прессования и низкие значения – в случае фрагментации. Обратное значение $1/k$ – оптимальное давление прессования, которое характеризуется деформацией частиц [3].

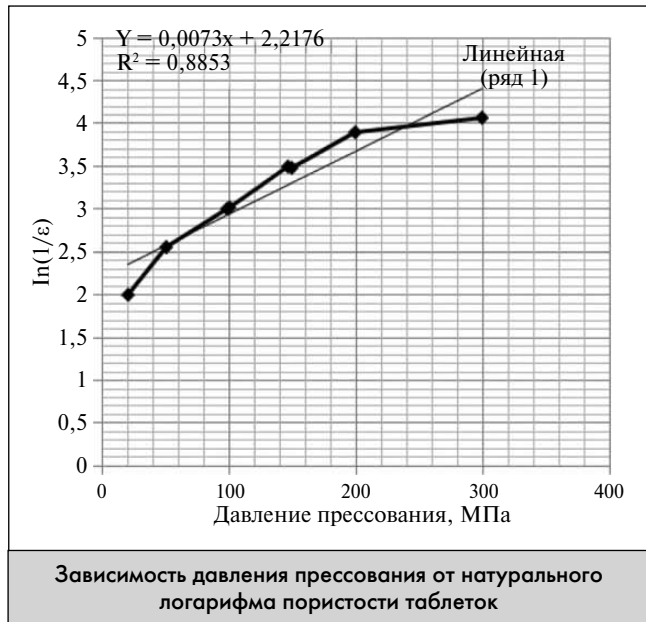
Методом наименьших квадратов провели линейную аппроксимацию, в результате чего уравнение $y = bx + a$ преобразовалось следующим образом:

$$y = (0,00735 \pm 0,00255)x + (2,21756 \pm 0,398300).$$

При доверительной вероятности $p=0,95$, количестве измерений $n=8$ (количество степеней свободы $f=7$), коэффициенте Стьюдента $t = 2,3646$ можно вычислить абсолютные ошибки для a и b : $\Delta a = \pm 0,398300$, $\Delta b = \pm 0,00255$.

Согласно анализу полученных данных, в процессе прессования преобладает фрагментация частиц, о чем свидетельствует значение коэффициента A (табл. 2). Значения Db меньше значений Da , что указывает на перераспределение частиц в процессе прессования.

Для определения диапазона давления рассмотрели показатель прочности. Его оптимальный уровень



лежит в диапазоне от 50 до 150 МПа при расчетном давлении начала пластической деформации 136,05 (см. табл. 1). Прямой участок графика (см. рисунок) расположен в диапазоне значений давления прессования от 49 до 147 МПа, являющимся оптимальным для получения таблеток кемантана.

Выводы

1. С помощью математической модели Хеккеля дано описание процесса прессования таблеточной массы кемантана. Выявлен механизм, преобладающий в процессе прессования.

2. Определено оптимальное давление прессования для получения таблеток кемантана (от 49 до 147 МПа).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tansel Comoglu. An overview of compaction equations. Ankara. J. Fac. Pharm. 2007; 36 (2): 123–133.
2. Yeli Zhang, Yeli Zhang, Yuet Law, Sibhu Chakrabarti. Physical Properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. AAPS Pharm.Sci.Tech., 2003; 4(4): 62.
3. Emeje M.O., Isimi C.Y., Kunle O.O. Evaluation of okra gum as a dry binder in paracetamol tablet formulation. Continental J. Pharmaceutical Sciences, 2007; 1: 15-22.
4. Autamashih M., Isah A.B., Allagh T.S., Ibrahim M.A. Heckel and Kawakita analyses of granules of the crude leaves extract of vernonia galamensis prepared using polyvinylpyrrolidone as binder. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2011; 3 (4): 144–147.

Поступила 15 октября 2014 г.

USE OF THE HECKEL MATHEMATICAL MODEL TO SELECT THE OPTIMAL COMPACTION PRESSURE RANGE

A.S. Mikheeva; Professor K.V. Alekseev, PhD; E.V. Blynskaya, PhD

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Sciences; 8, Baltiyskaya St. Moscow 125315

SUMMARY

When designing the solid dosage form powders, of very great importance is their compatibility at a definite pressure, which is characterized by material properties, such as surface energy and deformation. The Heckel mathematical compaction model was used to conduct an investigation that determined the compaction pressure range and the mechanism for preparing high-quality kemantan tablets. An analysis revealed that particle fractionation and, possibly, redistribution were of paramount during compaction. The optimal compaction was in the range of 49 to 147 MPa.

Key words: Heckel equation, compaction, fragmentation, kemantan.