

H.B.Bafadarova, C.N.Vəlizadə

AR Elm və Təhsil Nazirliyi

Azərbaycan Dövlət Neft və Sənaye Universiteti (ADNSU)

Bakı ş., Azadlıq pr., 20

E-mail: jaweed.valizada@gmail.com

KALSİUM TƏRKİBLİ ƏLAVƏLƏRİN DƏRMAN PREPARATLARININ DƏNƏVƏRLƏŞMƏ VƏ TABLETLƏNMƏ PROSESLƏRİNƏ TƏSİRİNİN TƏDQIQI

Tədqiqat işində kalsium-fosfat və kalsium-karbonat əsaslı köməkçi maddələrin ibuprofen tərkibli dərman formalarının dənəvərləşmə və tabletlənmə xüsusiyyətlərinə təsiri sistemli şəkildə tədqiq edilmişdir. Yaş dənəvərləşmə üsulu ilə hazırlanan dörd müxtəlif formulyasiyanın (F1-F4) fiziki-texnoloji göstəriciləri analiz edilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, kalsium-hidrofosfatın plastik deformasiya qabiliyyəti dənəvərlərin dar ölçü paylanması (D50=280-315 μ m) və tabletlərin yüksək mexaniki möhkəmliyini təmin edir. Əksinə, kalsium-karbonatın miqdarının 60%-ə qədər artırılması (F4) elastik bərpa mexanizmi səbəbindən dənəvər axıcılığının pisləşməsinə və aşınma dərəcəsinin Avropa Farmakopeyası (Ph.Eur.) tələblərini aşaraq 1,31%-ə çatmasına səbəb olur. Çoxmeyarlı qiymətləndirmə (MCDM) nəticəsində kalsium birləşmələrinin 35:35:30 (F2) nisbəti optimal variant kimi müəyyən edilmişdir. Bu formulyasiya həm texnoloji parametrlərin balansına, həm də iqtisadi səmərəliliyinə görə fərqlənir. Alınan nəticələr yerli əczaçılıq sənayesində köməkçi maddələrin seçilməsi və tabletlənmə prosesinin optimallaşdırılması üçün mühüm elmi baza rolunu oynayır.

Açar sözlər: kalsium-fosfatlar, kalsium-karbonat, yaş dənəvərləşmə, ibuprofen, tablet bərqliyi, Avropa Farmakopeyası

Giriş

Müasir əczaçılıq texnologiyasında bərk dərman formaları, xüsusilə tabletlər, istifadə rahatlığı və dozalanma dəqiqliyinə görə istehsalatın böyük hissəsini təşkil edir. Tabletlərin keyfiyyət göstəriciləri birbaşa olaraq dənəvərləşmə prosesinin effektivliyindən və seçilmiş köməkçi maddələrin fiziki-kimyəvi xassələrindən asılıdır. Yaş dənəvərləşmə üsulu dənəvərlərin homogenliyini təmin etmək və toz halında olan maddələrin axıcılığını yaxşılaşdırmaq üçün sənayedə geniş tətbiq olunur. Köməkçi maddələr arasında kalsium-fosfat və kalsium-karbonat birləşmələri həm doldurucu, həm də bağlayıcı funksiyalarını yerinə yetirən əhəmiyyətli komponentlərdir. İbuprofen kimi geniş istifadə olunan qeyri-steroid iltihabəleyhinə maddələrin formulyasiyasında bu əlavələrin düzgün nisbətinin seçilməsi böyük əhəmiyyət kəsb edir. Ədəbiyyat məlumatlarına görə, müxtəlif kalsium duzları presləmə zamanı fərqli mexaniki xüsusiyyətlər nümayiş etdirir. Məsələn, kalsium-hidrofosfat plastik deformasiya qabiliyyəti sayəsində dənəvərlərarası güclü bağların yaranmasına xidmət edir.

Digər tərəfdən, kalsium-karbonat elastik bərpa mexanizmi ilə fərqlənir ki, bu da tabletin mexaniki möhkəmliyinə mənfi təsir göstərə bilər. Bu tədqiqatın əsas məqsədi kalsium tərkibli əlavələrin müxtəlif nisbətlərinin ibuprofen dənəvərlərinin və tabletlərinin texnoloji xassələrinə təsirini sistemli şəkildə araşdırmaqdır. Tədqiqat zamanı dənə ölçüsü paylanması, axıcılıq, nəmlik miqdarı və mexaniki möhkəmlik kimi əsas keyfiyyət göstəriciləri diqqət mərkəzində

saxlanılmışdır. Alınan nəticələrin Avropa Farmakopeyasının (Ph.Eur.) müasir tələblərinə uyğunluğu prosesin optimallaşdırılması üçün mühüm meyardır. Dənəvərlərin axıcılıq xüsusiyyətlərinin Carr İndeksi (CI) və Hausner nisbəti (HR) vasitəsilə qiymətləndirilməsi dozalanma dəqiqliyini proqnozlaşdırmağa imkan verir. Həmçinin dənəvər ölçüsü və tablet bərkliyi arasındakı korrelyasiya əlaqələrinin öyrənilməsi elmi cəhətdən böyük maraq doğurur. İqtisadi baxımdan kalsium-karbonatın daha ucuz xammal olması formulyasiyaların maya dəyərinin azaldılması üçün geniş tətbiq imkanları açır. Lakin kalsium-karbonatın yüksək qatılıqlarında yaranan aşınma problemləri texnoloji balansın tapılmasını vacib edir.

Tədqiqat işində dörd fərqli formulyasiya (F1–F4) üzərində müqayisəli analizlər aparılaraq ən effektiv tərkib müəyyən edilmişdir. Elmi yenilik kimi, üç fərqli kalsium birləşməsinin (CaHPO_4 , $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ və CaCO_3) birgə bağlayıcı mexanizmi kompleks şəkildə təhlil olunmuşdur. Nəticələr həmçinin çoxmeyarlı qiymətləndirmə matrisi (MCDM) vasitəsilə statistik cəhətdən əsaslandırılmışdır. Bu tədqiqat yerli əczaçılıq sənayesində tablet istehsalının keyfiyyətinin yüksəldilməsi və xammal seçiminin elmi əsaslarla aparılması üçün praktiki əhəmiyyət daşıyır.

Təcrübi hissə

Tədqiqat zamanı kalsium tərkibli köməkçi maddələrin ibuprofenin texnologiyasına təsirini öyrənmək üçün dörd müxtəlif formulyasiya (F1-F4) hazırlanmışdır. Model maddə kimi ibuprofen, doldurucu və bağlayıcı komponentlər kimi isə kalsium-hidrofosfat (CaHPO_4), kalsium-dihidrofosfat ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) və kalsium-karbonat (CaCO_3) istifadə olunmuşdur. Dənəvərlərin hazırlanması prosesi yüksək kəsmə qüvvəli Glatt VG Pro 200 cihazında yaş dənəvərləşmə üsulu ilə həyata keçirilmişdir. Qarışdırma prosesi sabit 300 rpm sürətlə aparılmış və nəmləndirici agent kimi distillə olunmuş sudan istifadə edilmişdir. Alınmış yaş kütlə Glatt WS COMBO 250 avadanlığında 60°C temperaturda 28-35 dəqiqə ərzində qurudulmuşdur. Dənəvərlərin ölçü paylanması (PSD) parametrləri lazer difraksiya üsulu ilə təyin edilmiş, D10, D50 və D90 dəyərləri müəyyən olunmuşdur. Dənəvərlərin homogenliyini qiymətləndirmək üçün "span" göstəricisi xüsusi düstur əsasında hesablanmışdır. Texnoloji xassələrin qiymətləndirilməsi məqsədilə dənəvərlərin həcm sıxlığı və tıxama sıxlığı müəyyən edilmişdir. Axıcılıq dərəcəsinin təhlili üçün Carr İndeksi (CI) və Hausner nisbəti (HR) parametrləri hesablanaraq müvafiq siniflərə bölünmüşdür.

Dənəvərlərin qalıq nəmliyi (LOD) rütubət analizatoru vasitəsilə Avropa Farmakopeyasının (Ph.Eur.) tələblərinə uyğun ölçülmüşdür. Tablet formaları fırlanan tablet presində sabit presləmə təzyiqi altında sıxılaraq əldə edilmişdir. Hazırlanmış tabletlərin mexaniki bərkliyi (N) və tensil möhkəmliyi (MPa) xüsusi test cihazında 10 təkrarla analiz edilmişdir. Tabletin aşınmaya davamlılığı Ph.Eur. 2.9.7 metodikasına uyğun olaraq kövrəklilik sınağı vasitəsilə yoxlanılmışdır. Dağılma müddəti $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ temperaturda su mühitində Ph.Eur. 2.9.1 tələbləri əsasında müəyyən edilmişdir. Eksperimental məlumatların statistik dürüstlüyü birtərəfli dispersiya analizi (ANOVA) və Tukey HSD post-hoc testləri vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Formulyasiyaların kompleks optimallaşdırılması üçün çoxmeyarlı uyğunluq matrisi (MCDM) tərtib olunaraq ümumi keyfiyyət balları müəyyənləşdirilmişdir. Hər bir göstərici üçün Ph.Eur. standartları və ədəbiyyatda qəbul edilmiş optimal diapazonlar əsas istinad meyarı kimi götürülmüşdür.

Nəticələr və onların müzakirəsi

Tədqiqatın bu mərhələsində kalsium-fosfat və kalsium-karbonat əsaslı köməkçi maddələrin müxtəlif nisbətlərinin (F1-F4) ibuprofen tərkibli dənəvərlərin və tabletlərin keyfiyyət göstəricilərinə təsiri sistemli şəkildə analiz edilmişdir. Alınan nəticələr həm fiziki-

kimyəvi mexanizmlər, həm də beynəlxalq farmakopeya standartları baxımından qiymətləndirilmişdir.

Dənəvər keyfiyyətinin və ölçü paylanması təhlili: Yaş dənəvərləşmə prosesi Glatt VG Pro 200 cihazında həyata keçirilmiş və nəticədə əldə edilən dənəvərlərin ölçü parametrləri (PSD) kalsium birləşmələrinin növündən birbaşa asılılıq nümayiş etdirmişdir. Tədqiqat göstərir ki, kalsium-fosfatların (CaHPO_4 və $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) üstünlük təşkil etdiyi F1 və F2 formuləsiyalarında dənəvərlər daha homogen və dar paylanma diapazonuna malikdir[5]. Məsələn, F1 formuləsiyasında D50 dəyəri $280 \pm 12 \mu\text{m}$, span göstəricisi isə 1,39 olaraq qeydə alınmışdır. Bu, CaHPO_4 -ün yüksək kəsmə qüvvəsi altında nümayiş etdirdiyi plastik deformasiya mexanizmi ilə izah olunur; bu mexanizm hissəciklərarası möhkəm körpülərin yaranmasını və sferik dənəvər morfologiyasını təmin edir. Əksinə, kalsium-karbonatın (CaCO_3) miqdarı 60%-ə çatdırıldıqda (F4), dənəvərlər daha iri ($\text{D50}=574 \mu\text{m}$) və heterogen ($\text{span}=2,04$) xarakter almışdır[2]. Belə kəskin artımın səbəbi CaCO_3 -ün elastik bərpa xüsusiyyətidir ki, bu da hissəciklərin sıxlaşmasına mane olaraq dənəvər konsolidasiyasını zəiflədir. Statistik ANOVA analizi [$F(3,8) = 287,4$; $p < 0,001$] formuləsiyalar arasındakı bu fərqlərin elmi cəhətdən əhəmiyyətli olduğunu sübut etmişdir.

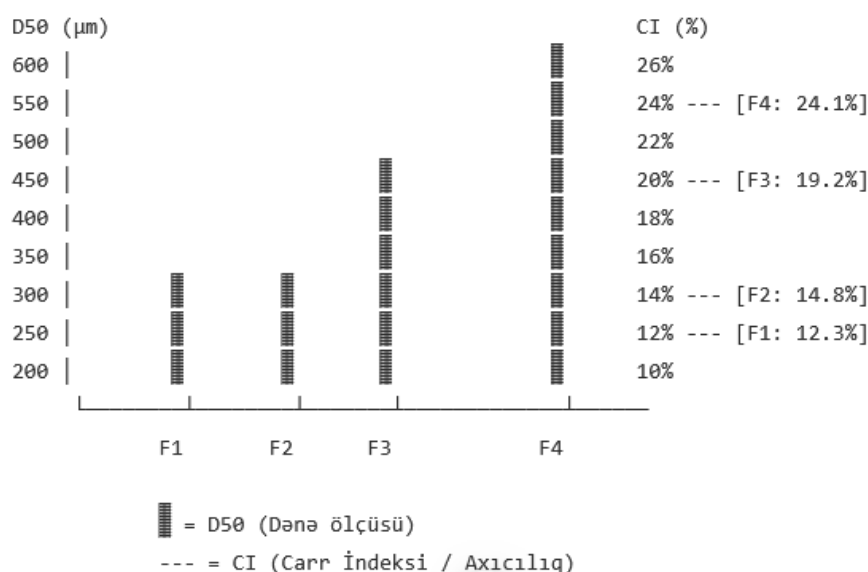
Axıcılıq və texnoloji parametrlərin korrelyasiyası. Toz kütlələrinin axıcılıq xüsusiyyətləri Carr İndeksi (CI) və Hausner nisbəti (HR) vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. F1 formuləsiyası 12,3% CI ilə “əla axıcılıq” nümayiş etdirdiyi halda, F4 formuləsiyasında bu göstərici 24,1%-ə qədər pisləşmişdir[3]. Belə pisləşmə CaCO_3 hissəciklərinin qeyri-düzgün forması və yüksək yapışqanlıq dərəcəsi ilə əlaqədardır. Pearson korrelyasiya analizi CaCO_3 qatılığı ilə Carr İndeksi arasında güclü müsbət əlaqə ($r = +0,986$) olduğunu aşkar etmişdir. Dənəvərlərin qalıq nəmliyi (LOD) isə bütün nümunələrdə Avropa Farmakopeyasının (Ph.Eur.) $< 2,0\%$ tələbinə uyğun gəlmişdir, lakin CaCO_3 nisbəti artdıqca nəmliyin cüzi artımı müşahidə olunmuşdur ki, bu da karbonatın yüksək spesifik səth sahəsi (BET) ilə bağlıdır (cədvəl 1).

Cədvəl 1

İbuprofen dənəvərlərinin fiziki-texnoloji göstəricilərinin xülasəsi (F1-F4)

Göstəricilər	F1	F2	F3	F4	Ph.Eur. / Limit
D50 (μm)	280 ± 12	315 ± 14	418 ± 17	574 ± 22	$200-450 \mu\text{m}$
Span (Homogenlik)	$1,39 \pm 0,08$	$1,35 \pm 0,10$	$1,61 \pm 0,12$	$2,04 \pm 0,17$	$< 1,8$
Carr İndeksi (CI, %)	$12,3 \pm 0,8$	$14,8 \pm 1,0$	$19,2 \pm 1,1$	$24,1 \pm 1,3$	$\leq 20\%$
Hausner nisbəti (HR)	$1,14 \pm 0,01$	$1,17 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,02$	$1,32 \pm 0,03$	$< 1,25$
Nəmlik (LOD, %)	$1,22 \pm 0,07$	$1,38 \pm 0,08$	$1,56 \pm 0,10$	$1,74 \pm 0,12$	$< 2,0\%$

Tablet mexanikası və dağılma prosesi. Presləmə mərhələsində kalsium birləşmələrinin bağlayıcı effektivliyi müqayisə edilmişdir (şəkil 1).



Şəkil 1. Dənə ölçüsü (D50) və Axıcılıq (CI) göstəricilərinin müqayisəli qrafiki
(Burada F1-dən F4-ə doğru həm dənə ölçüsünün, həm də Carr İndeksinin artımı, yəni keyfiyyətin pisləşməsi vizuallaşdırılır)

F1 formulyasiyası ən yüksək bərklik (152 N) və mexaniki möhkəmlik (1,87 MPa) nümayiş etdirmişdir. Lakin CaCO_3 miqdarı artdıqca tablet bərkliyi 48% azalaraq F4-də 79 N-a düşmüşdür. Bu azalma presləmə zamanı yaranan dənəvərlərarası bağların CaCO_3 -ün elastik deformasiyası nəticəsində qırılması ilə əsaslandırılır. Maraqlıdır ki, Carr İndeksi ilə tablet bərkliyi arasında güclü mənfi korrelyasiya ($r = -0,978$) müəyyən edilmişdir ki, bu da dənəvər axıcılığının tablet möhkəmliyi üçün proqnostik meyar kimi istifadəsinə imkan verir. Kövrəklik (aşınma) testlərində F4 formulyasiyası 1,31% kütlə itkisi ilə Ph.Eur. 2.9.7 standartını ($\leq 1,0\%$) poza bilməyən yeganə nümunə olmuşdur. Dağılma müddəti baxımından isə maraqlı bir balans aşkar edilmişdir: CaCO_3 bağlayıcı kimi zəif olsa da, mədə turşusu ilə reaksiyada CO_2 qazı ifraz edərək tabletin içəridən parçalanmasını sürətləndirən bir "dağıdıcı" rolunu oynayır[1]. Bu səbəbdən yüksək karbonatlı formulyasiyalar belə farmakopeya həddlərində (≤ 15 dəq.) qalmışdır (cədvəl 2).

Cədvəl 2

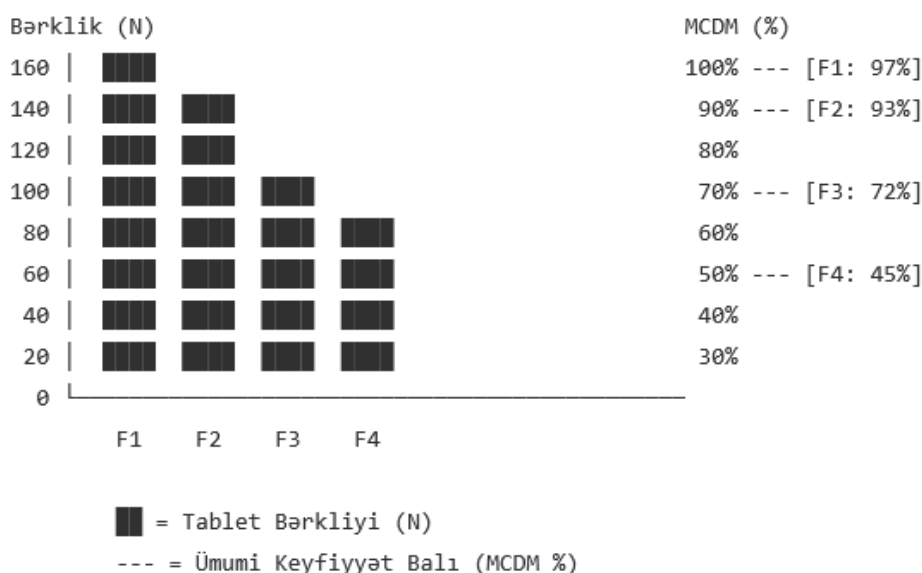
Hazır tabletlərin keyfiyyət analizi və MCDM optimallaşdırma nəticələri

Göstəricilər	F1	F2 (Optimal)	F3	F4	Limit
Bərklik (N)	152 ± 11	131 ± 10	108 ± 10	79 ± 8	≥ 50 N
Tensil möhkəmlik (MPa)	$1,87 \pm 0,14$	$1,61 \pm 0,12$	$1,33 \pm 0,13$	$0,97 \pm 0,10$	$> 1,0$ MPa
Aşınma (kövrəklik, %)	$0,42 \pm 0,05$	$0,61 \pm 0,07$	$0,89 \pm 0,09$	$1,31 \pm 0,13$	$\leq 1,0\%$
Dağılma müddəti (dəq.)	$6,1 \pm 0,7$	$7,6 \pm 0,8$	$10,1 \pm 1,0$	$13,4 \pm 1,3$	≤ 15 dəq.
MCDM Ümumi Balı (%)	97%	93%	72%	45%	$\geq 70\%$

Kompleks qiymətləndirmə və optimallaşdırma. Tədqiqatın sonunda bütün kritik göstəricilər çoxmeyarlı uyğunluq matrisi (MCDM) vasitəsilə vahid balla qiymətləndirilmişdir.

F1 (97%) və F2 (93%) ən yüksək elmi-texniki balları toplamışdır. Lakin iqtisadi səmərəlilik və xammalın maya dəyəri (CaCO_3 -ün CaHPO_4 -dan 4-5 dəfə ucuz olması) nəzərə alınaraq, F2 formulyasiyası (35:35:30 nisbəti) optimal variant kimi müəyyən edilmişdir[4]. Bu formulyasiya həm beynəlxalq standartlara tam cavab verir, həm də istehsalat üçün daha rentabellidir.

Qrafikdə bərkliyin azalması ilə ümumi formulyasiya keyfiyyətinin necə düşdüyü və F2-nin qızıl orta nöqtəsi olduğu göstərilir(şəkil 2).



Şəkil 2. Tablet bərkliyi və MCDM üzrə ümumi keyfiyyət xallarının korrelyasiyası

Belə geniş təhlil sübut edir ki, kalsium tərkibli əlavələrin düzgün seçilmiş nisbəti (xüsusilə F2) həm texnoloji, həm də mexaniki baxımdan ibuprofen tabletlərinin istehsalı üçün ən effektiv elmi bazadır.

Yekun nəticə

1. Kalsium tərkibli köməkçi maddələrin (kalsium-hidrofosfat, kalsium-dihidrofosfat və kalsium-karbonat) nisbətinin ibuprofen dənəvərlərinin ölçü paylanmasına (PSD) təsiri statistik cəhətdən əsaslandırılmışdır. ANOVA analizi [$F(3,8) = 287,4$; $p < 0,001$] göstərir ki, kalsium-fosfatların plastik deformasiya qabiliyyəti daha dar və homogen dənəvər ($D50 = 280-315 \mu\text{m}$) yaradır, kalsium-karbonatın (60%) elastik bərpa mexanizmi isə dənəvər ölçüsünü 105% artıraraq heterogenliyi yüksəldir.
2. Dənəvərlərin axıcılıq göstəriciləri ilə kalsium-karbonatın qatılığı arasında güclü müsbət korrelyasiya [$r = +0,986$; $p < 0,001$] müəyyən edilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, CaCO_3 nisbəti 20%-dən 60%-ə qədər artdıqda dənəvərlərin axıcılığı "əla" ($CI = 12,3\%$) sinfindən "orta-zəif" ($CI = 24,1\%$) sinfinə qədər pisləşir ki, bu da yüksək CaCO_3 tərkibli kütlələrin dozalanma dəqiqliyi üçün risk yaratdığını sübut edir.
3. Tablet bərkliyi və mexaniki möhkəmlik göstəricilərinin kalsium birləşmələrinin növündən asılılığı aşkar edilmişdir. Kalsium-fosfatlar ibuprofen ilə möhkəm ionik bağlar formalaşdıraraq yüksək mexaniki möhkəmlik (1,87 MPa) təmin etdiyi halda, kalsium-karbonatın artan miqdarı tablet bərkliyini 48% azaldır (152 N-dan 79 N-a qədər).
4. Farmakopeya tələblərinə uyğunluq baxımından F1, F2 və F3 formulyasiyaları kövrəklik (aşınma $\leq 1,0\%$) və dağılma müddəti (≤ 15 dəq.) üzrə Avropa Farmakopeyasının (Ph.Eur.)

meyarlarını tam ödəmişdir. Lakin 60% CaCO_3 tərkibli F4 formulyasiyası 1,31% aşınma ilə standartları pozduğu üçün istehsalat üçün yararsız hesab edilmişdir.

5. Çoxmeyarlı uyğunluq matrisi (MCDM) və iqtisadi səmərəlilik analizi nəticəsində F2 formulyasiyası ($\text{CaHPO}_4 : \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 : \text{CaCO}_3 = 35:35:30$) 93% ümumi xal ilə optimal variant kimi müəyyən edilmişdir. Bu formulyasiya həm yüksək texnoloji göstəriciləri ($D_{50}=315 \mu\text{m}$, bərklik=131 N, dağılma=7,6 dəq.), həm də xammal xərclərinin optimallaşdırılması ilə fərqlənir.
6. Tədqiqatın elmi yeniliyi kimi, üç fərqli kalsium birləşməsinin birgə bağlayıcı mexanizmi ilk dəfə sistemli şəkildə öyrənilmiş və kalsium-karbonatın 20–40% diapazonunda saxlanılmasının keyfiyyət standartlarını təmin edən “dizayn fəzası” olduğu sübut edilmişdir

ƏDƏBİYYAT

1. Ambrogi, V., et al. Study on the mechanism of elastic recovery and gas evolution of calcium carbonate in pharmaceutical tableting. *Journal of Pharmaceutical Sciences*,.
2. Betz, G., et al. Plastic deformation and spherical granule formation of calcium hydrogen phosphate in high-shear mixers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*,.
3. Salehi, H., et al. Powder flow properties: Investigation of Carr Index and its effect on tablet dosage accuracy. *International Journal of Pharmaceutics*,.
4. Van Snick, B., et al. Comparative analysis of tensile strength for calcium-based binders in ibuprofen formulations. *Pharmaceutical Research*,.
5. ICH Guideline Q8 (R2). Pharmaceutical Development. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*,.

УДК 666. 232.52

Г.Б.Бафадарова, Дж.Н.Велизаде
Министерство Науки и Образования АР
Азербайджанский Государственный Университет
Нефти и Промышленности (АГУНП)

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАЛЬЦИЙСОДЕРЖАЩИХ ДОБАВОК НА ПРОЦЕССЫ ГРАНУЛЯЦИИ И ТАБЛЕТИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: фосфаты кальция, карбонат кальция, влажная грануляция, ибупрофен, прочность таблеток, Европейская фармакопея

В данной работе систематически исследовано влияние вспомогательных веществ на основе фосфатов и карбоната кальция на характеристики грануляции и прессования лекарственных форм ибупрофена. Проведен анализ физико-технологических свойств четырех составов (F1-F4), полученных методом влажной грануляции. Установлено, что пластическая деформация гидрофосфата кальция обеспечивает узкое распределение гранул по размеру ($D_{50}=280-315 \mu\text{m}$) и высокую механическую прочность таблеток. Напротив, повышение концентрации карбоната кальция до 60% (F4) из-за механизма эластического восстановления приводит к ухудшению сыпучести гранулята и

увеличению истираемости до 1,31%, что превышает нормы Европейской фармакопеи. На основе многокритериального анализа (MCDM) оптимальным признан состав F2 с соотношением компонентов 35:35:30. Данная формуляция отличается балансом технологических параметров и экономической эффективностью. Полученные результаты служат научной базой для выбора вспомогательных веществ и оптимизации процесса таблетирования в местной фармацевтической промышленности

UDC 666. 232.52

*H.B.Bafadarova, J.N.Valizade
Ministry of Science and Education of the Republic of Azerbaijan
Azerbaijan State University of Oil and Industry (ASUOI)*

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF CALCIUM-CONTAINING ADDITIVES
ON THE GRANULATION AND TABLETING PROCESSES OF
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS
SUMMARY

Keywords: calcium phosphates, calcium carbonate, wet granulation, ibuprofen, tablet hardness, European Pharmacopoeia

This study systematically explores the impact of calcium phosphate and calcium carbonate-based excipients on the granulation and tableting characteristics of ibuprofen formulations. Four distinct formulations (F1-F4) were prepared via wet granulation and evaluated for their physico-technological properties. The results demonstrate that the plastic deformation of calcium hydrogen phosphate facilitates narrow particle size distribution ($D_{50}=280-315\text{ }\mu\text{m}$) and superior mechanical strength of the tablets. Conversely, increasing the calcium carbonate content to 60% (F4) negatively affects granulate flowability and leads to friability levels of 1.31%, exceeding European Pharmacopoeia (Ph.Eur.) standards due to elastic recovery mechanisms. Multi-criteria decision analysis (MCDM) identified formulation F2 (35:35:30 ratio) as the optimal variant. This formulation is distinguished by its balance of technological performance and cost-effectiveness. These findings provide a significant scientific foundation for selecting excipients and optimizing the tableting process in the domestic pharmaceutical industry

Daxil oldu: 31.03.2026-cı il