

ВИВЧЕННЯ РЕЖИМІВ ПИТОМОГО ТИСКУ ПРЕСУВАННЯ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

© О. В. Тригубчак

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: наведено результати впливу питомого тиску пресування на показники стираності, стійкості до роздавлювання та розпадання таблеток на основі кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування. Обґрунтовано вибір раціонального режиму таблетування з метою отримання таблеток, що відповідають вимогам Державної Фармакопеї України.

Ключові слова: тиск пресування, таблетки, кислота ацетилсаліцилова, метод прямого пресування.

Вступ. При виготовленні таблеток методом прямого пресування одним з визначальних напрямків дослідження технології таблеток залишається вивчення процесу одержання готової лікарської форми. На ефективність пресування впливає ряд факторів: величина питомого тиску, властивості та склад матеріалу, розміри матеріалу, тривалість процесу таблетування. Вплив виробничих факторів можна встановити при дослідженні основних фармако-технологічних показників таблеток, які визначають стабільність препарату, швидкість вивільнення діючої речовини з лікарської форми, інтенсивність всмоктування, терапевтичну ефективність [1].

У попередніх дослідженнях було вивчено вплив природи та кількостей допоміжних речовин на основні фармако-технологічні показники таблеток кислоти ацетилсаліцилової. Для відібраних кращих допоміжних речовин встановлено їх оптимальне співвідношення в складі таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г [2, 3], кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г [4, 5] і таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном [6, 7]. При оптимальному складі компонентів визначальний вплив на процес пресування та властивості отриманих таблеток має питомий тиск пресування у промислових умовах. Як відомо, від зміни тиску пресування залежать фармако-технологічні показники таблеток, що визначають якість виготовленої продукції.

У масштабах промислового виробництва, щоб уникнути відбракування, необхідно не лише налаштувати оптимальні режими таблетування, а й знати властивості таблеток при можливих коливаннях питомого тиску пресування в діапазоні близького робочому. Вважають, що оптимальними властивостями характеризується маса для таблетування, яку можна пресувати в ши-

роких діапазонах зміни тиску, а отримані при цьому таблетки відповідають вимогам Державної Фармакопеї України [8].

Тому метою дослідження було вивчити вплив тиску пресування на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

Методи дослідження. Кишково-розчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г отримали методом прямого пресування при дії питомого тиску в діапазоні 10–160 кг с/см². Запропоновані склади таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г і таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном пресували при показниках тиску в межах 10–130 кг с/см². Подальше збільшення тиску таблетування було неможливим, оскільки могла відбутись механічна поломка пуансонів. У зазначених інтервалах питомого тиску отримані таблетки мали силу виштовхування менше 15 кг с/см², що вказує на оптимальне рішення складу таблеток.

У процесі дослідження отримані таблетки випробували на стираність, стійкість до роздавлювання і час розпадання згідно з вимогами Державної Фармакопеї України [8]. При визначенні часу розпадання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г спочатку використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої, а після 120 хв випробування середовище змінювали на фосфатний буферний розчин при значенні рН 6,8. Розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г і таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в поєднанні з тіотріазоліном здійснювали у водному середовищі.

Результати й обговорення. Таблетки на основі кислоти ацетилсаліцилової запропонованих складів чутливо реагували на режими пресування. Результати дослідження стираності залежно від тиску пресування відображено на рисунку 1.

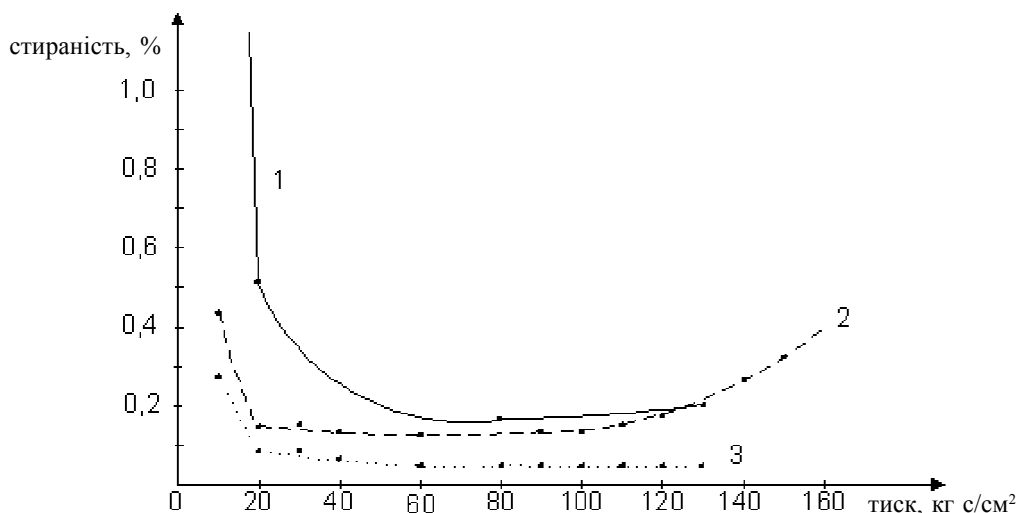


Рис. 1. Залежність стираності таблеток (1 – таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г; 2 – кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г; 3 – таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном) від тиску пресування.

З рисунка 1 випливає, що таблетки кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г, отримані методом прямого пресування, при дії питомого тиску 10 кг/см² не витримували випробування на стираність. Зі збільшенням тиску пресування від 20 до 60 кг/см² стираність таблеток зменшується від 0,51 до 0,21 %. Подальше збільшення тиску пресування не зменшує стираності досліджуваних таблеток (лінія 1).

При низькому тиску пресування (10 кг/см²) кишково-розчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г і таблетки-ядра кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном залишались цілими після випробування на стираність та

відповідали фармакопейним вимогам (0,43 і 0,27 % відповідно). При пресуванні кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г під дією питомого тиску 20-100 кг/см² стираність коливалася в межах 0,12-0,17 %, проте подальше підвищення тиску приводить до поступового збільшення втрати маси при стиранні до 0,38 % (лінія 2). Показники питомого тиску пресування в інтервалі 20–130 кг/см² забезпечують стираність таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном в діапазоні від 0,08 до 0,04 % (лінія 3).

Вплив тиску пресування на стійкість таблеток до роздавлювання наведено на рисунку 2.

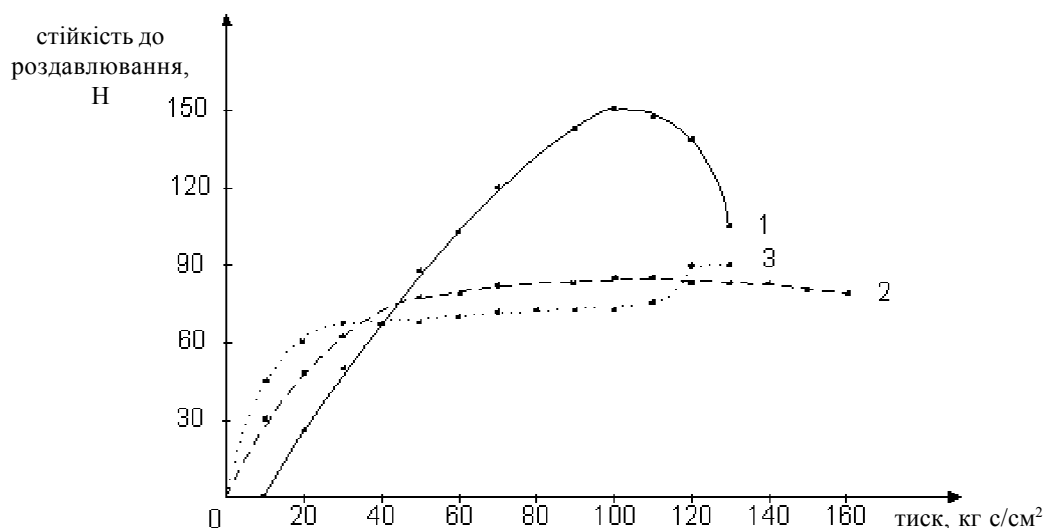


Рис. 2. Вплив тиску пресування на стійкість таблеток до роздавлювання: 1 – таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г; 2 – кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г; 3 – таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном.

За результатами дослідження таблеток на основі кислоти ацетилсаліцилової отримано криву процесу пресування, яка підтверджує, що здійснюється пластична деформація порошкової маси до певної межі прикладеного тиску (рис. 2). Максимальне значення досліджуваного показника 153 Н досягли при отриманні таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г під дією питомому тиску 100 кг с/см^2 . При подальшому збільшенні тиску пресування проходить руйнування частинок компонентів таблеток і їх стійкість до роздавлювання зменшується до 109 Н (лінія 1).

Для кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г відносно стабільна механічна міцність (79–88 Н) досягається при дії питомого тиску вище 40 кг с/см^2 (лінія 2).

Збільшення тиску пресування таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном суттєво підвищує їх стійкість до роздавлювання, під

впливом питомого тиску 30 кг с/см^2 механічна міцність досягає 68 Н. При дії тиску пресування $40\text{--}100 \text{ кг с/см}^2$ стійкість таблеток-ядер до роздавлювання залишається на рівні 76–80 Н. Подальше підвищення тиску таблетування приводить до поступового підвищення стійкості до роздавлювання до 90Н (лінія 3).

Важливим фармако-технологічним показником таблеток є розпадання. Для твердих дозованих форм визначення часу розпадання дозволяє оцінити поведінку діючої речовини, контролювати стадії технологічного процесу і зміни в процесі виробництва, проаналізувати якість готового лікарського засобу, вивчити стабільність, визначити властивості діючої речовини, параметри лікарської форми і технологічного процесу, що є критичними. Вплив тиску пресування на час розпадання таблеток на основі кислоти ацетилсаліцилової наведено на рисунку 3.

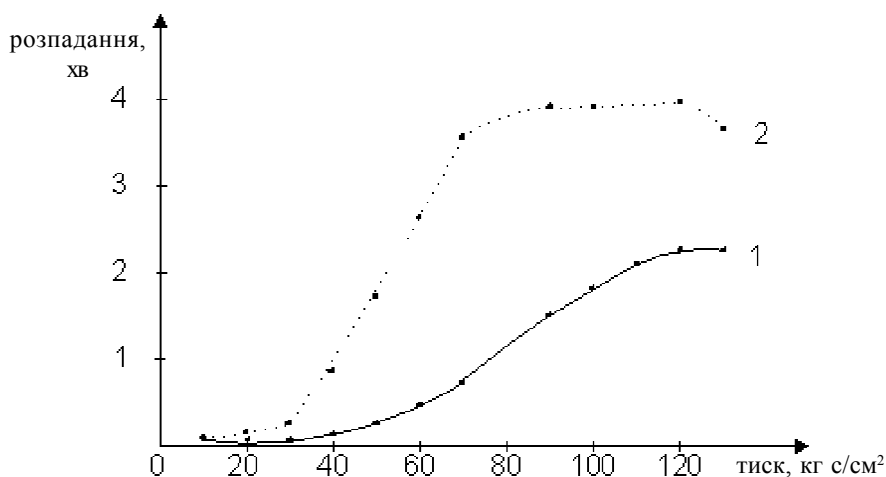


Рис. 3. Діаграми зміни часу розпадання таблеток (1 – таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г; 2 – таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном) залежно від тиску пресування.

Лінія 1 на рисунку 3 демонструє поступове збільшення часу розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г від 4 с до 3,5 хв залежно від тиску таблетування. Збільшення питомого тиску пресування таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном підвищує час їх розпадання і при тиску 120 кг с/см^2 досягає максимального значення 3 хвилини 58 с (лінія 2). Отже, запропоновані склади таблеток кислоти ацетилсаліцилової характеризується оптимальними властивостями, оскільки забезпечуються необхідні фізичні показники з допустимим часом розпадання.

Після перебування кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г у розчині кислоти хлористоводневої 0,1 М Р впродовж 120 хв усі таблетки залишалися твердими. Їх розпадання визначали у середовищі

фосфатного буферного розчину з рН 6,8. Вплив тиску пресування на час розпадання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г наведено на рисунку 4.

Аналіз рисунка 4 показав, що зі збільшенням питомого тиску пресування від 10 до 60 кг с/см^2 таблетки на основі кислоти ацетилсаліцилової у лужному середовищі розпадалися від 2 до 37 хвилин. Збільшення докладеної сили в процесі таблетування характеризується суттєвим подовженням часу розпадання досліджуваних таблеток і при дії питомого тиску пресування вище 80 кг с/см^2 кишково-розчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г не розпадаються впродовж 3 годин.

Отже, при високому тиску утворюються крупніші агломерати кислоти ацетилсаліцилової, зростає стійкість таблеток до роздавлювання,

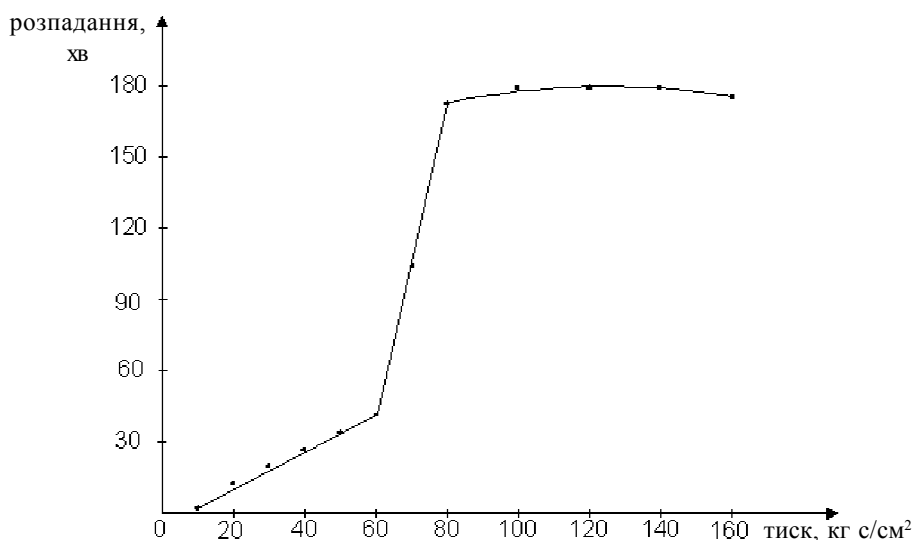


Рис. 4. Залежність часу розпадання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г у фосфатному буферному розчині рН 6,8 після перебування 120 хв у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої від тиску пресування.

збільшується час розпадання. Таким чином, високий тиск пресування може призвести до збільшення густини зв'язків між гранулами в таблетці (до згущення структури) і тим самим сповільнити розчинення таблетованих речовин при дезінтеграції таблетки, що, звичайно, зменшить біологічну доступність препаратів. Тому оптимальний тиск пресування для таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г повинен становити 90–120 кг с/см². Стабільні показники стираності, стійкості до роздавлювання і розпадання досягаються під дією питомого тиску 40–60 кг с/см². Для отримання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном доціль-

но встановити тиск пресування в діапазоні 60–120 кг с/см².

Висновки. 1. Вивчено вплив питомого тиску пресування на показники стираності, стійкості до роздавлювання та розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г, кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г та таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в поєднанні з тіотріазоліном.

2. Встановлено оптимальні режими таблетування, що контролюється непрямим методом за показниками стираності, стійкості до роздавлювання і розпадання.

Література

1. Белоусов В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
2. Пат. № u 2007 12543 МПК: А61 К 9/20, А 61 К 31/60 Спосіб виготовлення кислоти ацетилсаліцилової / Тригубчак О. В., Шалата В. Я., Вронська Л. В., Грошовий Т. А.; заявлено 12.11.2007. Рішення про видачу патенту від 12.12.2007.
3. Тригубчак О. В. Оптимізація складу і технології виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3 (11). – С. 46–49.
4. Пат. 85800 Україна, МПК7 А 61 К 9/20, А 61 К 31/616, А 61 Р 29/00. Спосіб виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової / Тригубчак О. В., Грошовий Т. А. – № а 2008 01669 ; заявл. 08.02.08; опубл. 25.02.09, Бюл. № 4.
5. Розробка оптимального складу кишково-розчин-

- них таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис 2011. – № 4. – С. 54–58.
6. Пат. UA 92872, МПК А61К 31/616, А61К 31/41, А61Р 7/02, А61Р 39/06. Комбінований антиагрегантний і антиоксидантний лікарський засіб / Левих А. Е., Мамчур В. Й., Мазур І. А., Кучеренко Л. І., Георгієвський Г. В., Тригубчак О. В. - № а200912967 ; заявл. 14.12.2009; опубл. 10.12.2010, Бюл. № 23, 2010 р. – 16 с.
7. Оптимізація складу і технології таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном / О.В. Тригубчак, Л.І. Кучеренко, Т.А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2011. – випуск XXIV, № 3. – С. 86–89.
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.

ИЗУЧЕНИЕ РЕЖИМОВ УДЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТКИ КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ

О. В. Тригубчак

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: представлены результаты влияния удельного давления прессования на показатели истираемости, устойчивости к раздавливанию и распаду таблеток на основе кислоты ацетилсалициловой, полученных методом прямого прессования. Обоснован выбор рационального режима таблетирования с целью получения таблеток, соответствующих требованиям Государственной Фармакопеи Украины.

Ключевые слова: давление прессования, таблетки, кислота ацетилсалициловая, метод прямого прессования.

STUDYING OF MODE OF SPECIFIC PRESSURE PRESSING ON PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF ACETYLSALICYLIC ACID TABLETS

O. V. Tryhubchak

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the results of specific pressure pressing impact on the performance of abrasion, resistance to crushing and disintegration of tablets based on acetylsalicylic acid, obtained by direct compression are presented. The choice of rational tableting to obtain tablets that meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine was substantiated.

Key words: pressure pressing, tablets, acetylsalicylic acid, direct compression method.