

## ВПЛИВ ПИТОМОГО ТИСКУ ПРЕСУВАННЯ НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК АНТРАЛЮ

**Ключевые слова:** таблетки Антралю, фармакотехнологічні показники, тиск пресування, стираність, висота таблеток, стійкість до роздавлювання, час розпадання

Останніми роками намітилася тенденція до зростання частоти розвитку захворювань гепатобіліарної системи, які характеризуються прогресуючим перебігом і несприятливим медико-соціальним прогнозом. Відомо, що за останні десятиріччя в Україні та інших країнах світу відзначається суттєве підвищення частоти захворюваності на хронічну патологію печінки та, поперед усього, на хронічний неалкогольний стеатогепатит, що нерідко сполучається з такою поширеною патологією обміну речовин як ожиріння [1, 2].

Створеному ПАТ «Фармак» вітчизняному лікарському засобу Антраль притаманний широкий спектр фармакологічної і терапевтичної активності, він має гепатопротекторну, пролонговану протизапальну, антиексудативну, антиоксидантну, болезаспокійливу, імуномодулювальну, жарознижувальну, капіляротекторну дію (зменшує мікроциркуляторні порушення) [3, 4, 5]. Препарат сприяє зменшенню астеновегетативних порушень, диспептичного синдрому, покращує апетит, нормалізує сон. Антраль – ефективний гепатопротектор для лікування пацієнтів з хронічним гепатитом різної етіології, який чинить дезінтоксикаційну, імуномодулювальну та противірусну дію відносно вірусів гепатиту А, В та Е [6, 7, 8, 9].

Антраль є координаційним з'єднанням алюмінію з амінокарбоновою кислотою. Субстанція Антралю – це порошок світло-жовтого із зеленуватим відтінком кольору, легко розчинний у диметилформаміді, помірно розчинний у хлороформі, практично нерозчинний у воді, 96%-му етанолі, ацетоні і гексані. Субстанцію Антралю відносять до погано розчинних гідрофобних речовин. За біофармацевтичною системою класифікації може бути віднесена до 2/4 класу сполук [10, 11].

Для твердих лікарських форм із діючими речовинами такого типу визначальним є показник якості – розпадання [12]. Величина цього показника має взаємно протилежний зв'язок зі стираністю, стійкістю до роздавлювання, які можуть також залежати від тиску пресування.

Нерозчинність Антралю у воді спонукає до створення раціональної таблетованої лікарської форми з вибором сучасних допоміжних речовин та оптимальної технології, за якої забезпечуються необхідні біофармацевтичні показники [12].

Одним із визначальних етапів виробництва таблеток є процес пресування, від якого залежить якість утворених таблеток [13–17]. Відповідальним моментом у регулюванні якості таблеток є вибір оптимального тиску пресування. Процес пресування таблеток визначається вільним тиском на пуансонах, боковим тиском на стінки матриці, коефіцієнтом зовнішнього тертя пресованої таблетки до стінки матриці, температурою пресованого матеріалу. В опублікованих працях показано вплив тиску пресування на фармакотехнологічні показники таблеток [18, 19, 20].

**Метою** роботи було дослідження впливу питомого тиску пресування на основні фармакотехнологічні показники таблеток Антралю – висоту, стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання.

## Матеріали та методи дослідження

Для виконання експерименту використано таблеткову масу Антралю оптимального якісного складу. Для пресування таблеток використовували ручний таблетковий прес зі зразковим (взірцевим) манометром 1 класу. Пресували таблетки Антралю діаметром 11 мм, двоопуклої форми, з діаметром кривизни 0,75. Таблетки Антралю пресували при питомому тиску в межах 33,3–400 МПа.

Одержані таблетки контролювали за такими показниками якості: стираність (ДФУ 1.2, п. 2.9.7, С. 146) – випробування здійснювали на пристрої барабанного типу з однією лопаттю моделі TAR 200 (Ервека, Німеччина); висота та стійкість до роздавлювання – випробування виконували згідно з методикою ДФУ, п. 2.9.8 (С. 161) на приладі Тестер (визначення геометричних розмірів та стійкості до роздавлювання таблеток) моделі ТВН 450 (Ервека, Німеччина); розпадання – дослідження робили згідно з методикою, наведеною в ДФУ, 1.2 п. 2.9.1. (С. 131) на приладі для визначення розпадання таблеток моделі ZT 33 (Ервека, Німеччина). За результатами експерименту будували лінійні графічні залежності.

## Результати дослідження та обговорення

Фізичні та технологічні властивості порошку Антралю вказують на необхідність використання під час створення таблеток методу вологої грануляції.

У вивченому інтервалі значень таблетки Антралю мали силу виштовхування менше 5 МПа, що вказує на оптимальне рішення складу таблеток.

Вплив тиску пресування на висоту таблеток Антралю подано на рис. 1

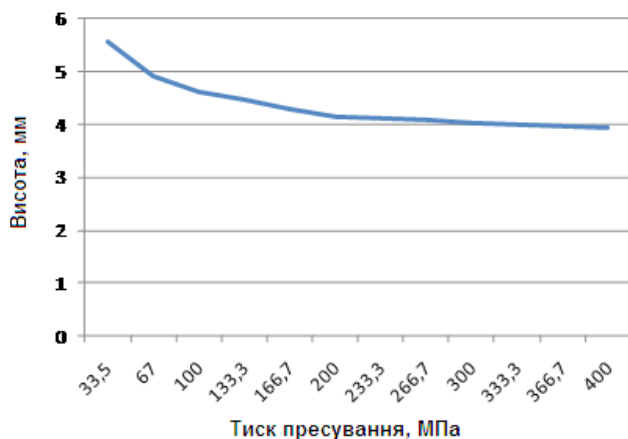


Рис.1. Вплив тиску пресування на висоту таблеток Антралю

Аналіз рис. 1 свідчить, що у разі збільшення тиску пресування від 33,5 до 300 МПа висота таблеток знижується, а після 300 МПа висота набуває більш стабільного характеру і практично не змінюється.

Вплив тиску пресування на стійкість таблеток Антралю до роздавлювання наведено на рис. 2.

Як випливає з рис. 2, у разі збільшення значення тиску пресування в інтервалі від 33,5 до 400 МПа спостерігається лінійне підвищення стійкості таблеток Антралю до роздавлювання. Ця величина коливається від 22,7 до 253,8 Н. Це свідчить про те, що розроблений склад таблеток чутливо реагує на прикладений тиск пресування і гранули мають високу деформаційну характеристику.

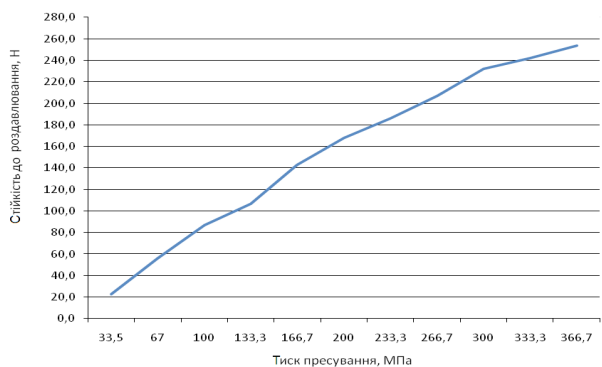


**Рис. 2. Вплив тиску пресування на стійкість таблеток Антралю до роздавлювання**

Вплив тиску пресування на стираність таблеток Антралю наведено на рис. 3. Найбільше значення стираності спостерігали у таблетках, які пресували за питомого тиску 33,5 МПа. Збільшення питомого тиску пресування з 133,3 МПа до 200 МПа призводить до зменшення цього показника з 0,52% до 0,34%.

Подальше підвищення тиску пресування призводить до погіршення цього показника якості, але дає змогу отримувати таблетки Антралю, які задовольняють вимоги ДФУ по досліджуваному відгуку, з показником стираності в середньому 0,44% [12].

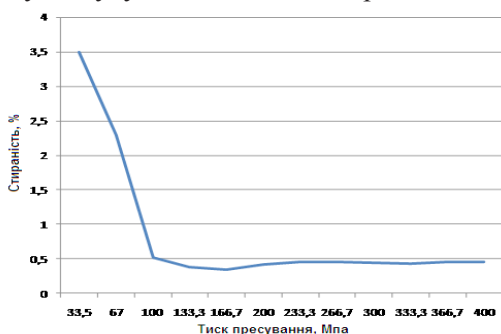


**Рис. 3. Вплив тиску пресування на стираність таблеток Антралю**

На рис. 4 подано вплив тиску пресування на розпадання таблеток Антралю.

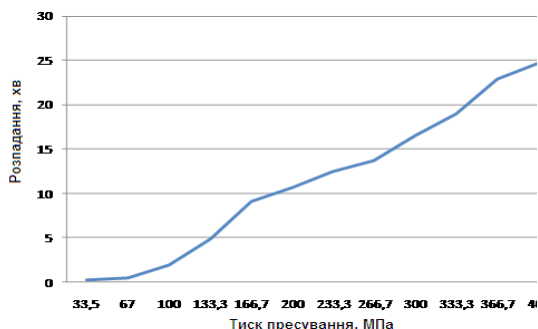


**Рис. 4. Вплив тиску пресування на розпадання таблеток Антралю**

Як випливає з рис. 4, таблетки Антралю, спресовані при значеннях питомого тиску пресування до 67 МПа, розпадаються протягом 1 хв. Збільшення тиску пресування з 100 до 200 МПа чинить збільшення часу розпадання до 10 хв. Подальше підвищення питомого тиску пресування до 333 МПа призводить до збільшення часу розпадання до 20 хв. Подальше підвищення тиску пресування до 400 МПа призводить до одержання таблеток Антралю з показником розпадання більше 20 хв.

## Висновок

За результатами дослідження встановлено, що питомий тиск пресування 200 МПа забезпечує одержання таблеток Антралю зі стійкістю до роздавлювання 143 Н, стираністю менше 0,45% та часом розпадання до 10 хв, висота таблеток становить 4,16 мм. Подальше збільшення питомого тиску пресування призводить до покращення стійкості таблеток до стираності та роздавлювання, що також спричинює і збільшення часу розпадання таблеток Антралю до 20 хв та вище.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Фадеенко Г. Д., Кравченко Н. А., Виноградова С. В. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 88–95.
2. Фролов В. М., Григорьева А. С. Клиническая эффективность Антраля при лечении заболеваний печени // Врачебная практика. – 2001. – № 3 (34). – С. 66–70.
3. Пат. № 65450 Україна А61К 9/20 (2006.01), А 61К 31/122 (2006.01), А 61К 33/06 (2006.01), А 61Р 1/16 (2006.01) Тверда лікарська форма, яка має гепатопротекторну дію / Жебровська Ф. І., Костюк Г. В., Гурєєва С. М. Заявник і патентовласник ПАТ «Фармак». – Заявл.: 12. 12. 2011; Опубл. 12. 12. 2011, Бюл. № 23/ 2011.
4. Прудникова І. В. Вплив комбінації «Гепаліну» та «Антралю» на показники перекисного окиснення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з ожирінням // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 6 (56). – С. 47–52.
5. Прудникова І. В. Вплив комбінації Гепаліну та Антралю на клітинну ланку імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з ожирінням // Укр. мед. альманах. – 2010. – № 3 (13). – С. 159–162.
6. Бабак О. Я., Фадеенко Г. Д., Колесникова Е. В. Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени // Consilium medicum Ukraina. – 2010. – № 5 (4). – С. 22–25.
7. Бородіна Т. В. Порівняльний аналіз ефективності антралю, тіотриазоліну, силібору, фламину та холосасу при ураженнях печінки різного генезу (експериментально-клінічне дослідження). Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 14.03.05 – фармакологія. – К., 1999. – 20 с.
8. Самогальська О. Е. Ефективність препарату «Антраль» при неалкогольній жировій хворобі печінки // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5 (49). – С. 85–88.
9. Фролов В. М., Григорьева А. С. Антраль – эффективный препарат для лечения заболеваний печени // Укр. мед. альманах. – 2003. – № 2 (34). – С. 65–68.
10. Головенко М. Я., Баула О. П., Борисюк І. Ю. Біофармацевтична класифікаційна система. – К., 2010. – 300 с.
11. Гурєєва С. М. Місце та роль біофармацевтичної класифікаційної системи і використання її як інструменту при створенні біоеквівалентних твердих лікарських форм // Укр. журн. лаб. клін. мед. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 6–10.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
13. Тригубчак О. В., Равлів Ю. А., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів // Фармац. часопис. – 2013. – № 2 – С. 137–141.
14. Kapil R. Bare, Yogeshkumar A. Biranwar, Hemant D. Salunke et al. Compression parameters involved in powder compression and manufacturing of tablet // Inter. J. Pharmac. Sci. Rev. Res. – 2011. – V. 7, N 2. – P. 73–79.
15. Ibrahim Y. K., Olurinola P. F. Comparative microbial contamination levels in wet granulation and direct compression methods of tablet production // Pharm. Acta. Helv. – 1991. – N 11. – P. 298–301.
16. McCormick D. Evolutions in direct compression // Pharmac. Technol. – 2005. – P. 52–62.
17. Sun C. Q. Grant Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs // Pharm. Res. – 2001. – N 18. – P. 274–280.
18. Коваль В. М., Грошовий Т. А. Дослідження впливу питомого тиску пресування і режимів роботи установки псевдозрідженого шару на властивості таблеток цинку аспарагіату // Актуальні питання фармац. мед. науки та практики. – 2012. – № 1. – С. 63–66.
19. Равлів Ю. А., Тригубчак О. В., Грошовий Т. А. Влияние давления прессования на фармакотехнологические свойства таблеток на основе криолиофилизированной ксенодермы свиньи // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 3 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy\\_full.php?id=1372](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/annotacy_full.php?id=1372)
20. Тригубчак О. В. Вивчення режимів питомого тиску пресування на фармакотехнологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової // Фармац. часопис. – 2012. – № 4. – С. 58–62.

Надійшла до редакції 09. 06. 2015.

ВЛИЯНИЕ УДЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК АНТРАЛЯ

**Ключевые слова:** таблетки Антраля, фармакотехнологические показатели, давление прессования, истираемость, высота таблеток, стойкость к раздавливанию, время распадаемости

А Н Н О Т А Ц И Я

Созданный ПАО «Фармак» отечественный препарат Антраль обладает широким спектром фармакологической и терапевтической активности и оказывает гепатопротекторное, пролонгированное противовоспалительное, антиэкссудативное, антиоксидантное, болеутоляющее, иммуномодулирующее, жаропонижающее, капилляропротекторное действие.

Антраль, является координационным соединением алюминия с аминокарбоновой кислотой. Субстанция относится к плохо растворимым гидрофобным веществам. По биофармацевтической системе классификации Антраль может быть отнесен к 2/4 классу соединений.

Для твердых лекарственных форм с действующими веществами такого типа определяющим является показатель качества – распадаемость. Величина этого показателя имеет взаимнопротивоположную зависимость с истираемостью, устойчивостью к раздавливанию, которые могут также зависеть от давления прессования.

Нерастворимость Антраля в воде побуждает к созданию рациональной таблетированной лекарственной формы с выбором современных вспомогательных веществ и оптимальной технологии, при которой обеспечиваются необходимые биофармацевтических показатели.

Ответственным моментом в регулировании качества таблеток является выбор оптимального давления прессования.

В статье отражено экспериментальное исследование влияния давления прессования на фармакотехнологические показатели качества таблеток Антраля. Для проведения эксперимента использована таблеточная масса Антраля оптимального качественного состава. Для прессования таблеток использовали ручной таблеточный пресс с образцовым манометром 1 класса. Прессовали таблетки Антраля диаметром 11 мм, двояковыпуклой формы, с диаметром кривизны 0,75, при удельном давлении в пределах 33,3–400 МПа.

Полученные таблетки контролировали по таким показателям качества: истираемость (ГФУ 1.2, п. 2.9.7, С. 146) – испытание проводили на устройстве барабанного типа с одной лопастью модели TAR 200 (Ервека, Германия); высота и устойчивость к раздавливанию – испытание проводили в соответствии с методикой ГФУ, п. 2.9.8, С. 161 на приборе Тестер (определения геометрических размеров и устойчивости к раздавливанию таблеток) модели ТВН 450 (Ервека, Германия); распадаемость – исследование проводили по методике, приведенной в ГФУ, 1.2 п. 2.9.1., С. 131 на приборе для определения распадаемости таблеток модели ZT 33 (Ервека, Германия). Для отображения результатов эксперимента приведены линейные графические зависимости.

В результате проведенных исследований установлено, что удельное давление прессования 200 МПа обеспечивает получение таблеток Антраля со стойкостью к раздавливанию 143 Н, истираемостью меньше 0,45%, временем распадаемости до 10 мин при высоте таблеток – 4,16 мм. Дальнейшее увеличение удельного давления прессования приводит к улучшению устойчивости таблеток к истираемости и раздавливанию, что также вызывает и увеличение времени распадаемости таблеток Антраль до 20 мин и более.

**Key words:** tablets Antral, pharmaco-technological indexes, pressure of pressing, friction tablets, height of tablets, crushing strength, disintegration time

#### ABSTRACT

Created JSC «Farmak» domestic drug Antral has a wide range of pharmacological and therapeutic activity and has hepatoprotective, prolonged inflammatory, antiexudative, antioxidant, analgesic, immunomodulating, antipyretic, the capillary-protective effect.

Antral is coordinating with the aluminum compound amino carboxylic acid. Substance Antral refers to poorly soluble hydrophobic substances. According to biopharmaceutical classification system Antral can be attributed to 2/4 class of compounds.

For solid dosage forms of active ingredients of this type determining Quality index – disintegration. The value of this index has mutually opposite relationship with friction tablets, resistant to crushing, which can also depend on the pressure pressing.

Antral insolubility in water leads to the creation of a rational tablet dosage form of modern choice excipients and optimal process by which provided the necessary biopharmaceutical performance.

A crucial moment in the regulation of the quality of tablets is the selection of the optimum compaction pressure.

The article describes an experimental study of the effect of compacting pressure on pharmacotechnological parameters of quality of antral tablets. For the experiment used the tablet mass Antral optimal qualitative composition. For the compression of tablets using a tablet press with a hand-gauge model 1 class. Compressed tablets Antral with diameter 11 mm biconvex shape with a diameter of curvature of 0.75, at a pressure in the range 33.3–400 MPa.

The resulting tablets was monitored by the following indicators of quality: friction tablets (SPU 1.2, p. 2.9.7, P. 146) – a test carried out on the device drum one blade model TAR 200, Erweka, Germany; height and crush resistance – the test was carried out according to the procedure of SPU, p. 2.9.8, P. 161 on the device tester of the geometric dimensions and resistance to crushing tablets models TBH 450, Erweka, Germany; Disintegration – study was performed by the method described in paragraph 1.2 SPU 2.9.1., P. 131 on the device for determining the disintegration tablet model ZT 33, Erweka, Germany. Experimental results are displayed in the form of linear plots.

The studies found that the specific pressing pressure of 200 MPa produces tablets with Antral 143 H crush resistance, friction resistance is less than 0.45%, the disintegration time up to 10 minutes at the height of tablets – 4.16 mm.

A further increase in the specific pressing pressure leads to improved stability of the tablets to the friction tablets and crushing, and which also causes an increase in disintegration time of tablets Antral to 20 minutes or more.

*Електронна адреса для листування з автором: s.gureeva@farmak.ua*