

УДК 615.014.21: 615.011

О. В. ТРИГУБЧАК

/Публічне акціонерне товариство «Фармак», Київ, Україна/

Дослідження оптимальних умов виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином

Резюме

Фармако-технологічні показники таблеток, зокрема їх висота, стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання, залежать від прикладеного зусилля пресування, а також від форми таблеток.

Мета дослідження – вивчити вплив форми таблеток і зусилля пресування на показники якості таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином.

Матеріали та методи. При проведенні досліджень використано порошок кислоти ацетилсаліцилової виробництва Shandong Xihua Pharmaceutical Co. Ltd., Китай, та порошок аторвастатину кальцію виробництва Biocon Limited, Індія. За допомогою роторного таблет-преса Korsch XL100 отримано двоопуклі та плоскоциліндричні таблетки діаметром 8 мм при різному зусиллі пресування. В ході експерименту проведено фармако-технологічні випробування таблеток, побудовано графічні залежності.

Результати. Встановлено вплив форми таблеток і зусилля пресування на фармако-технологічні показники. За показниками висоти таблеток, стійкості до роздавлювання, стираності і розпадання вибрано оптимальні параметри таблетування.

Висновки. Для промислового серійного виробництва двоопуклих таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином діаметром 8 мм рекомендовано налаштувати таблетувальну машину на зусилля пресування 9 кН.

Ключові слова: оптимальні параметри пресування таблеток, форма таблеток, зусилля пресування, фармако-технологічні показники таблеток

Створення таблеток є складним технологічним процесом. Одним із визначальних етапів їх виробництва є процес пресування, від якого залежить якість отриманих таблеток [1]. Процес пресування таблеток визначається вільним тиском на пуансон, боковим тиском на стінки матриці, коефіцієнтом зовнішнього тертя пресованої таблетки до стінки матриці, температурою пресованого матеріалу [2].

Підвищення питомого тиску веде до зменшення об'єму пор, утворення часткових зв'язків між частинками, збільшення міцності та продовження часу розпадання таблеток. Тиск пресування впливає не лише на якісні показники таблеток (міцність, розчинність тощо), а й на зношуваність, довготривалість прес-інструменту таблетувальної машини. Між міцністю, тиском пресування і відносною густиною, твердістю матеріалу існує лінійна залежність.

Речовини із яскраво вираженою пластичною деформацією мають позитивне значення параметра ущільнення матеріалу, тоді як у крихких речовин цей параметр наближається до нуля [1].

Для вивчення впливу деформації на пористість та міцність зроблено висновок про те, що для прогнозування стійкості таблетки до роздавлювання недостатньо лише значення пористості, критичним показником також є зусилля пресування.

Стійкість до роздавлювання зростає при збільшенні тиску пресування, має експоненціальну залежність з пористіс-

тю таблеток і описується рівнянням Ryskewitch Duckworth [3]. Залежно від профілю зсуву зусилля пресування для кожної таблетки була розрахована крива ущільнення [4].

При поясненні складної поведінки порошків при таблетуванні Osei-Yeboah et al. використовували поняття зони скріплення та міцності з'єднання [5].

Для визначення механізмів ущільнення порошку залежно від тиску пресування запропоновано найпоширеніші математичні моделі Купера та Ітона у 1962 році, Хекеля у 1961 році, а також Кавакіта в 1956 році. За допомогою рівнянь Купера та Ітона можна оцінити заповнення пустот і перегрупування частинок залежно від їх розміру і ступеня агломерації, а також за рахунок пластичної деформації або фрагментації частинок.

Взаємозв'язок між силою тиску пресування і густиною маси для таблетування описується рівнянням Хекеля. Кавакіта запропонував емпіричне рівняння, що описує зміну ступеня ущільнення порошків залежно від прикладеного тиску [1].

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. Фармако-технологічні показники таблеток, зокрема їх форма і висота, стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання, залежать від прикладеного зусилля пресування. У статті Ю. А. Равлів зі співавторами

наведені результати вивчення впливу питомого тиску пресування на стійкість таблеток до роздавлювання, стираність, розпадання.

Це дозволило встановити істотну залежність якості досліджуваних таблеток від прикладеного тиску пресування і вибрати оптимальні режими таблетування [6].

Залежно від прикладеної сили пресування отримують таблетки з різними фармако-технологічними властивостями [2]. Вважають, що оптимальними властивостями характеризується таблетна маса, яку можна пресувати в широких діапазонах зміни тиску, а отримані при цьому таблетки відповідають вимогам Державної Фармакопеї [7].

Мета дослідження – вивчити вплив форми таблеток і зусилля пресування на показники якості таблеток ацетилсаліцилової кислоти (АСК) з аторвастатином.

Матеріали та методи дослідження

При проведенні досліджень використано порошок кислоти ацетилсаліцилової виробництва Shandong Xihua Pharmaceutical Co. Ltd., Китай, та порошок аторвастатину кальцію виробництва Bioson Limited, Індія. За допомогою роторного таблет-преса Korsh XL-100 фірми Glatt, Німеччина, отримано двоопуклі та плоскоциліндричні таблетки діаметром 8 мм при різному зусиллі пресування.

Для оптимізації параметрів пресування з таблетної маси оптимального складу таблетували двоопуклі таблетки діаметром 8 мм при різному зусиллі пресування в діапазоні від 5 кН до 32 кН.

При нижчому прикладеному тиску таблетки розсипалися, а верхня межа вибрана, оскільки при 32 кН таблет-прес працював зі стуком, що свідчить про високий основний тиск. Паралельно отримували таблетки плоскоциліндричної форми.

У ході експерименту проведено загальні (зовнішній вигляд, висота таблеток) та фармако-технологічні випробування таблеток (стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання) [7, 8].

У досліджах використали сучасне обладнання для визначення стійкості до роздавлювання та геометричних розмірів (ERWEKA TBH-525 WTO, Німеччина), стираності (ERWEKA TAR 200, Німеччина), розпадання (ERWEKA ZT 33, Німеччина). На основі отриманих результатів побудовано графічні залежності.

Результати та їх обговорення

Зовнішній вигляд двоопуклих і плоскоциліндричних таблеток показано на рисунку 1.

Вплив зусилля пресування на висоту таблеток АСК з аторвастатином відображено на рисунку 2.

Аналіз залежності висоти двоопуклих та плоскоциліндричних таблеток від зусилля пресування (рис. 2) свідчить, що при збільшенні зусилля пресування висота таблеток зменшується, причому крива для плоскоциліндричних таблеток знаходиться на 1 мм нижче від аналогічної для двоопуклих таблеток.

Вплив зусилля пресування на стійкість таблеток до роздавлювання зображено за допомогою кривої на рисунку 3.

Отримана крива процесу пресування таблеток показує, що пластична деформація порошкової маси здійснюється до певної межі прикладеного зусилля. Аналіз рисунка показує, що із збільшенням зусилля пресування стійкість до роздавлювання суттєво підвищується і досягає максимального значення при зусиллі 18 кН для двоопуклих і 23 кН для плоскоциліндричних таблеток.

При цьому міцність таблеток зростає від 34 Н до 88 Н для двоопуклих і від 54,4 Н до 93,6 Н для плоскоциліндричних. В подальшому підвищення зусилля пресування не підвищує стійкості таблеток АСК з аторвастатином. У даному випадку відбувається руйнування частинок компонентів таблеток і їх стійкість до роздавлювання зменшується.

Вплив зусилля пресування на стираність таблеток АСК з аторвастатином показано на рисунку 4.

Аналіз наведених даних щодо залежності стираності таблеток від зусилля пресування (рис. 4) свідчить, що вже при низькому зусиллі пресування (5 кН) таблетки залишались цілими в процесі випробування на стираність. Із збільшенням зусилля пресування від 5 кН до 8,9 кН стираність двоопуклих таблеток зменшується від 0,13 % до 0,055 %. Для плоскоциліндричних таблеток екстремум відмічено в точці 21 кН.

Стабільні значення стираності двоопуклих таблеток на рівні $0,052 \pm 0,002$ % спостерігаються при зміні зусилля пресування в діапазоні від 9 кН до 22 кН. Для плоскоциліндричних таблеток ($0,078 \pm 0,001$ %) цей інтервал знаходиться в межах від 21 кН до 29 кН. Подальше збільшення зусилля пресування дещо підвищує стираність таблеток, що є результатом деформації частинок. Для двоопуклих таблеток відмічено ліміт деформації в точці 28,3 кН, а подальше підвищення зусилля пресування супроводжується зниженням стираності таблеток.

Залежність часу розпадання таблеток від зусилля пресування показано на рисунку 5.

Аналіз даних щодо впливу зусилля пресування на розпадання таблеток АСК з аторвастатином показав, що всі таблетки, отримані при пресуванні під зусиллям 5–32 кН, розпадаються у допустимих ДФУ нормах до 25 хвилин.

Під дією зусилля пресування від 5 кН до 7 кН розпадання двоопуклих таблеток інтенсивно зростало в межах 3–12 хвилин.

Подальше підвищення зусилля пресування супроводжувалося поступовим подовженням часу розпадання таблеток до 25 хвилини. Для плоскоциліндричних таблеток зміна зусилля

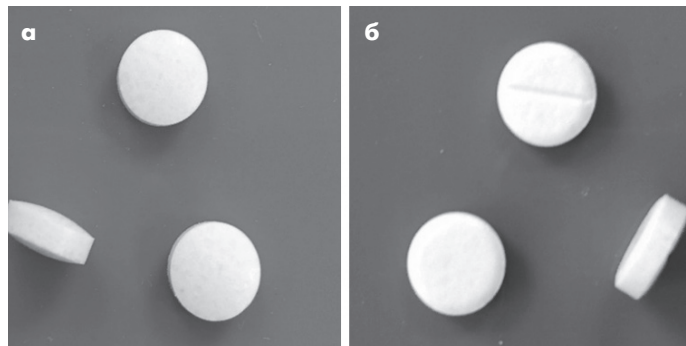


Рис. 1. Зовнішній вигляд двоопуклих (а) і плоскоциліндричних (б) таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином

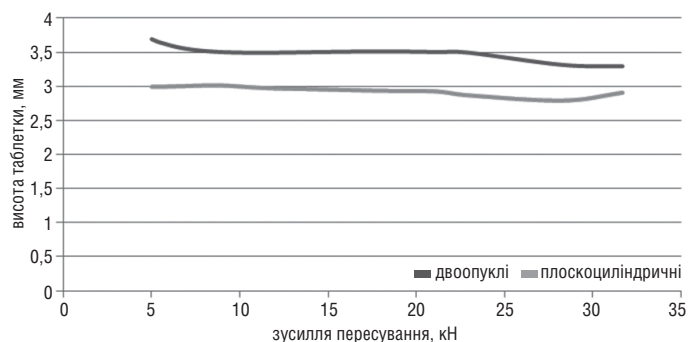


Рис. 2. Залежність висоти двоопуклих та плоскоциліндричних таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином від зусилля пресування

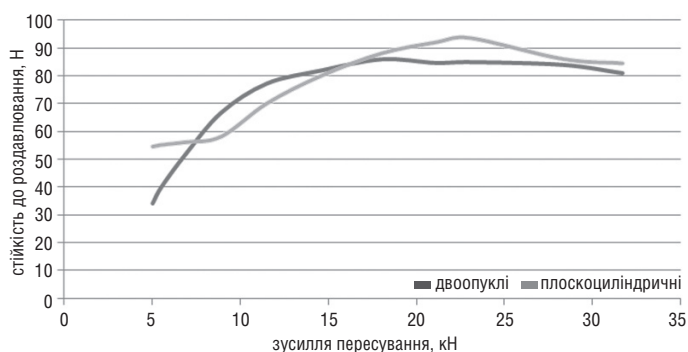


Рис. 3. Вплив зусилля пресування на стійкість таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином до роздавлювання

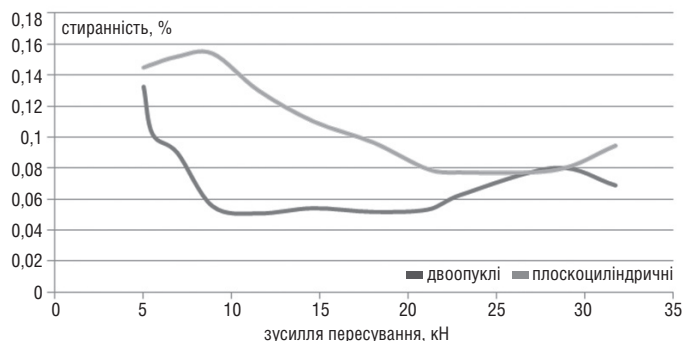


Рис. 4. Залежність стираності таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином від зусилля пресування

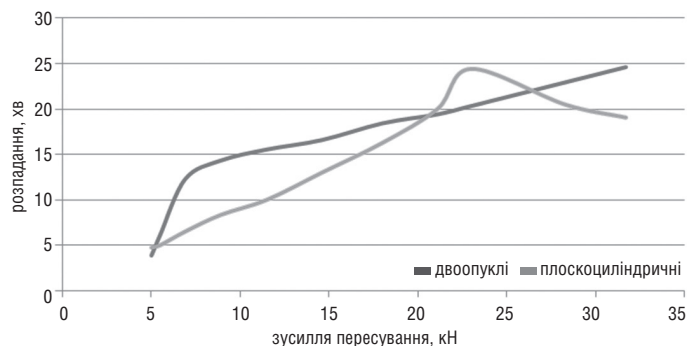


Рис. 5. Вплив зусилля пресування на розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином

пресування від 5 кН до 23 кН супроводжувалася збільшенням часу розпадання до 25 хвилин.

В інтервалі вищого зусилля пресування розпадання поступово знижується до 19 хв, що можна пояснити деформацією частинок.

Висновки

Встановлено вплив форми таблеток на їх фармако-технологічні показники. Проведені дослідження дозволили підтвердити суттєву залежність якості досліджуваних таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином від прикладеного зусилля пресування і вибрати оптимальні режими таблетування.

З цією метою вибирали інтервал тиску пресування, при якому можна отримати таблетки з найкращими фармако-технологічними параметрами з мінімальними коливаннями значень.

Тому для промислового серійного виробництва двоопуклих таблеток діаметром 8 мм рекомендовано налаштувати таблетувальну машину на зусилля пресування 9 кН, що, при допустимих відхиленнях S_{rel} , буде супроводжуватись мінімальними змінами основних фармако-технологічних показників, однорідністю серії та відтворюваністю результатів від серії до серії.

Контроль оптимального зусилля пресування здійснюється непрямим методом за показниками висоти таблеток, стійкості до роздавлювання, стираності і розпадання.

Отже, на основі експериментальних досліджень підібрано оптимальні параметри пресування таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином.

Список використаної літератури

1. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів / О. В. Тригубчак, Ю. А. Равлів, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 2. – С. 137-141.
2. Тригубчак О. В. Вивчення режимів питомого тиску пресування на фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової / О. В. Тригубчак // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 58-62.
3. The effect of mechanical strain on properties of lubricated tablets compacted at different pressures / P. Pawar, H. Joo, G. Callegari [et al.] // Powder Technology. – 2016. – Vol. 301. – P. 657-664.
4. Continuous stiffness mode nanoindentation response of poly (methyl methacrylate) surfaces / T. Iqbal, B. J. Briscoe, S. Yasin [et al.] // Chinese Journal of Polymer Science. – 2013. – Vol. 31, No. 8. – P. 1096-1107.
5. A critical Examination of the Phenomenon of Bonding Area – Bonding Strength Interplay in Powder Tableting / F. Osei-Yeboah, S.-Y. Chang, C. C. Sun // Pharmaceutical research. – 2016. – Vol. 33, Iss. 5. – P. 1126-1132.
6. Влияние давления прессования на фармако-технологические свойства таблеток на основе криофилизованной ксенодермы свиньи [Електронний ресурс] / Ю. А. Равлів, О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 3 – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1372
7. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
8. European Pharmacopoeia. 9th Edition / European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe. Strasbourg Cedex, France, 2016. – 4016 p.

Резюме

Исследование оптимальных условий изготовления таблеток ацетилсалициловой кислоты с аторвастатином

О. В. Тригубчак

Публичное акционерное общество «Фармак», Киев, Украина

Фармако-технологические показатели таблеток, в частности их высота, устойчивость к раздавливанию, истираемость и распадаемость, зависят от приложенного усилия прессования, а также от формы таблеток.

Цель исследования – изучить влияние формы таблеток и усилия прессования на показатели качества таблеток ацетилсалициловой кислоты с аторвастатином.

Материалы и методы. При проведении исследований использованы порошок ацетилсалициловой кислоты производства Shandong Xihua Pharmaceutical Co. Ltd., Китай, и порошок аторвастатина кальция производства Biocon Limited, Индия. С помощью роторного таблет-пресса Korsch XL100 получены двояковыпуклые и плоскоцилиндрические таблетки диаметром 8 мм при различном усилии прессования. В ходе эксперимента проведены фармако-технологические испытания таблеток, на основании результатов которых построены графические зависимости.

Результаты. Установлено влияние формы таблеток и усилия прессования на фармако-технологические показатели. По показателям высоты таблеток, устойчивости к раздавливанию, истираемости и времени распада выбраны оптимальные параметры таблетирования.

Выводы. Для промышленного серийного производства двояковыпуклых таблеток ацетилсалициловой кислоты с аторвастатином диаметром 8 мм рекомендуется настроить таблетную машину на усилие прессования 9 кН.

Ключевые слова: оптимальные параметры прессования таблеток, форма таблеток, усилие прессования, фармако-технологические показатели таблеток

Summary

Research of optimum manufacturing conditions acetylsalicylic acid tablets with atorvastatin

O. V. Tryhubchak

Public Joint Stock Company «Farmak», Kyiv, Ukraine

Pharmacological and technological parameters of tablets, in particular tablet height, crushing resistance, abrasion and disintegration, depend on the applied pressing force, as well as on the shape of the tablets.

The purpose of the study. To investigate the effect of tablet shape and compression force on the quality indices of tablets acetylsalicylic acid with atorvastatin.

Materials and methods. At the time of the research, powder of acetylsalicylic acid from Shandong Xihua Pharmaceutical Co. Ltd., China and atorvastatin calcium powder produced by Biocon Limited, India were used. With the help of the rotary tablet press Korsch XL100, biconvex and flat-cylindrical tablets with a diameter of 8 mm were obtained at different pressing forces. In the course of the experiment, pharmaco-technological tests of tablets were carried out, graphic dependencies were constructed.

Results. The influence of the shape of the tablets and the pressing force on the pharmaco-technological parameters was established. In terms of tablet height, crushing resistance, abrasion and decay time, optimal tableting parameters were chosen.

Conclusions. For the commercial production of biconvex tablets of acetylsalicylic acid with atorvastatin 8 mm in diameter, it is recommended to adjust the tablet machine for pressing forces of 9 kN.

Key words: optimal settings for tablet press, form of tablets, compression efforts, pharmaco-technological parameters of tablets