

В.М. Коваль<sup>1</sup>, Т.А. Грошовий<sup>2</sup>

## Дослідження впливу питомого тиску пресування і режимів роботи установки псевдозрідженого шару на властивості таблеток цинку аспарагіату

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,

<sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

**Ключові слова:** таблетки, цинк аспарагіат, питомий тиск пресування, установка псевдозрідженого шару, основні показники таблеток.

**Ключевые слова:** таблетки, цинк аспарагіат, удельное давление прессования, установка псевдооживленного слоя, основные показатели таблеток.

**Key words:** pills, zinc aspartate, specific pressing pressure, installation of the boiling layer, key indicators of pills.

Наведено результати впливу питомого тиску пресування на основні показники таблеток. Вивчено вплив режимів роботи установки псевдозрідженого шару на стиранисть таблеток-ядер цинку аспарагіату.

Приведены результаты влияния удельного давления прессования на основные показатели таблеток. Изучено влияние режимов работы установки псевдооживленного слоя на истираемость таблеток-ядер цинка аспарагината.

The results of the specific pressing pressure impact on the key indicators of pills was shown in this article. Influence of operation conditions adjustments of the boiling layer on abrasion resistance of core-tablets with zinc aspartate.

Останнім часом збільшилась кількість повідомлень, що свідчать про проблему дефіциту цинку при різних патологічних станах [1,2,6–8]. Раніше розглянуто доцільність створення вітчизняного таблетованого лікарського засобу і вивчено вплив 25 допоміжних речовин на основні фармако-технологічні показники таблеток цинку аспарагіату [4]. Для відібраних кращих допоміжних речовин встановлено оптимальне співвідношення в складі таблеток цинку аспарагіату [5].

При виробництві таблеток у промислових умовах при оптимальному складі компонентів визначальний вплив на процес пресування та властивості отриманих таблеток має тиск пресування. Вважається, що оптимальними властивостями характеризується таблеткова маса, яку можна пресувати в широких діапазонах зміну тиску, а отримані при цьому таблетки відповідають вимогам Державної Фармакопеї України [3]. Запропоновані таблетки-ядра цинку аспарагіату, отримані методом прямого пресування, чутливо реагують на режими пресування.

### Мета роботи

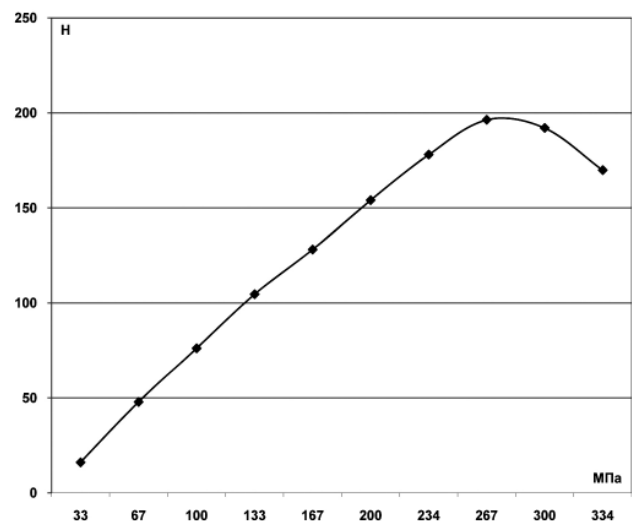
Вивчення впливу тиску пресування та режимів роботи установки псевдозрідженого шару на властивості таблеток цинку аспарагіату.

### Матеріали і методи дослідження

Таблетки цинку аспарагіату запропонованого складу [5] пресували при питомому тиску в межах 33–334 МПа. У зазначеному інтервалі питомого тиску отримані таблетки цинку аспарагіату мали силу виштовхування менше 5 МПа, що вказує на оптимальне рішення складу таблеток.

Вплив тиску пресування на стійкість таблеток цинку аспарагіату до роздавлювання наведено на *рис. 1*.

Вплив тиску пресування на час розпадання таблеток цинку аспарагіату наведено на *рис. 2*.



*Рис. 1.* Вплив тиску пресування на стійкість таблеток цинку аспарагіату до роздавлювання.

Випробування таблеток цинку аспарагіату на стиранисть проводили в установці псевдозрідженого шару за температури 80°C протягом 3 хв.

Вплив питомого тиску пресування на стиранисть таблеток цинку аспарагіату в установці псевдозрідженого шару наведено на *рис. 3*.

Враховуючи, що цинк в переважній більшості всмоктується у кишечнику, прийнято рішення про нанесення на таблетки кишковорозчинної оболонки. Одним з високоєфективних способів утворення плівки на таблетках є метод псевдозрідженого шару. Він дозволяє оптимізувати технологію покриття, наносити оболонку на таблетки різних форм і розмірів з плівкоутворюючих систем на водній основі. Однак при застосуванні цього методу таблетки повинні мати підвищену міцність до стирання.

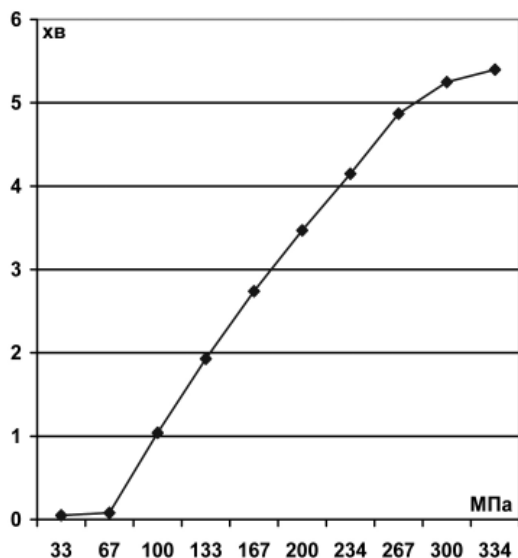


Рис. 2. Вплив тиску пресування на час розпадання таблеток цинку аспарагіату.

Тому визначення оптимальних режимів роботи установок псевдозрідженого шару необхідне, оскільки суттєво впливає на якість отриманої продукції. В процесі нанесення полімерної оболонки час циркуляції непокритих таблеток у камері, а також температура повітря можуть бути різними. Тому здійснено дослідження з вивчення впливу режимів роботи установки для покриття на стиранисть таблеток цинку аспарагіату.

Таблетки-ядра цинку аспарагіату, отримані методом прямого пресування, поміщали в попередньо прогріту до необхідної температури камеру лабораторної установки псевдозрідженого шару та залишали циркулювати протягом певного часу. Після цього установку зупиняли, таблетки-ядра вивантажували, видаляли з них пил, повторно зважували та визначали ступінь стиранисті таблеток-ядер цинку аспарагіату у відсотках.

З метою правильного встановлення оптимальних умов роботи установки псевдозрідженого шару використовували метод математичного планування – симетричний композиційний ортогональний план другого порядку [9]. Перелік факторів та їх рівні, вивчені при дослідженні таблеток-ядер цинку аспарагіату на стиранисть у псевдозрідженому наведено в *табл. 1*.

Як параметр оптимізації обраний відсоток стиранисті таблеток-ядер цинку аспарагіату (у). Матрицю планування експерименту та результати дослідження стійкості

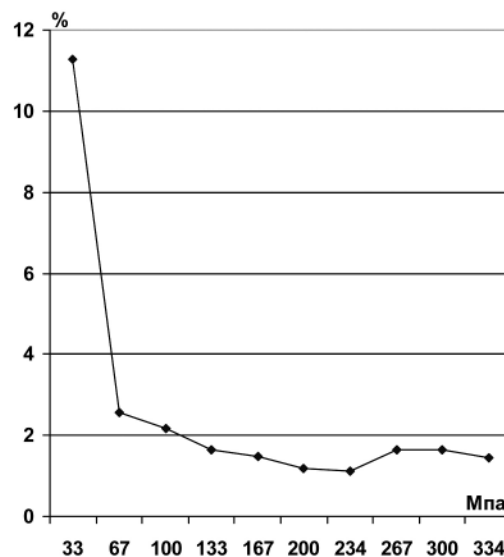


Рис. 3. Вплив тиску пресування на стиранисть таблеток цинку аспарагіату в установці псевдозрідженому шарі.

таблеток-ядер цинку аспарагіату до стирання наведено в *таблиці 2*.

**Таблиця 2**  
**Матриця планування експерименту та результати дослідження стійкості таблеток цинку аспарагіату на стиранисть у псевдозрідженому шарі**

$x_1$	$x_2$	y
+	+	1,52
-	+	1,45
+	-	1,59
-	-	0,75
+ $\alpha$	0	1,14
- $\alpha$	0	0,67
0	+ $\alpha$	1,22
0	- $\alpha$	1,08
0	0	1,18
0	0	1,20
0	0	1,17
0	0	1,18
0	0	1,19
0	0	1,19
0	0	1,21
0	0	1,18

Таблиця 1

**Фактори, які вивчали при дослідженні стирання таблеток цинку аспарагіату в установці псевдозрідженого шару**

Фактори	Інтервали варіювання	Рівні факторів				
		Нижня зіркова точка «- $\alpha$ »	Нижній рівень «-»	Основний рівень «0»	Верхній рівень «+»	Верхня зіркова точка «+ $\alpha$ »
$x_1$ – температура повітря під газорозподільною решіткою, °C	5	72,9	75	80	85	87,1
$x_2$ – час стирання таблеток, с	30	48	60	90	120	132

### Результати та їх обговорення

Аналіз рис. 1 показав, що зі збільшенням тиску пресування таблеток цинку аспарагіату їх стійкість до роздавлювання суттєво підвищується і досягає максимального значення при питомому тиску 267 МПа. При подальшому підвищенні питомого тиску пресування механічна стійкість таблеток цинку аспарагіату не підвищується. Отримано криву процесу пресування таблеток, яка підтверджує, що здійснюється пластична деформація порошкової маси до певної межі прикладеного тиску. При подальшому збільшенні тиску пресування проходить руйнування частинок компонентів таблеток, і їх стійкість до роздавлювання зменшується.

З рис. 2 видно, що зі збільшенням питомого тиску пресування таблеток цинку аспарагіату час їх розпадання збільшується і досягає максимального значення 5,5 хв при тиску 334 МПа. За зазначеного тиску пресувати таблетки не доцільно, оскільки може відбутись механічна поломка пуансонів.

Отже, запропонований склад таблеток цинку аспарагіату характеризується оптимальними властивостями, оскільки забезпечуються необхідні фізичні показники з допустимим часом розпадання.

З рис. 3 видно, що вже при низькому тиску пресування (67 МПа) таблетки цинку аспарагіату залишалися цілісними у процесі випробування на стирання в установці псевдозрідженого шару. Зі збільшенням тиску пресування від 67 МПа до 234 МПа стираність таблеток в установці псевдозрідженого шару зменшується від 2,57% до 1,11%. Подальше збільшення тиску пресування не зменшує стираності таблеток цинку аспарагіату в установці псевдозрідженого шару.

В результаті експерименту й обробки експериментальних даних отримано рівняння регресії, що описує вплив досліджуваних факторів на стійкість таблеток-ядер цинку аспарагіату до стирання:

$$y = 1,21 + 0,15x_1 + 0,09x_2 - 0,26x_1x_2 - 0,11x_1^2 + 0,07x_2^2$$

Для перевірки адекватності отриманої моделі використано F-критерій. Значення розрахованого параметра  $F_{\text{експ}} = 3,51$  не перевищує критичного (табличного)  $F_{\text{табл}} = 3,64$ , тобто виконується нерівність  $F_{\text{експ}} < F_{\text{табл}}$ , звідси робимо висновок, що отримана математична модель є адекватною досліджуваному процесу.

Характер впливу вивчених факторів визначається величинами і значеннями коефіцієнтів рівняння регресії. Згідно рівняння регресії, зі збільшенням температури повітря під газорозподільною решіткою і часу циркуляції таблеток у камері їх стираність підвищується. Статистична значущість парного коефіцієнта та квадратичних коефіцієнтів вказує, що збільшення стираності таблеток

цинку аспарагіату залежить від того, на яких рівнях вивчаються досліджувані фактори. Так, при вивченні фактора  $x_2$  на основному рівні ( $x_1 = 90$  с), зі збільшенням температури повітря під газорозподільною решіткою від 79,2 до 87,1°C стираність таблеток цинку аспарагіату підвищується від 0,78 до 1,2%.

Для детальнішого впливу досліджуваних факторів на стійкість таблеток-ядер цинку аспарагіату до стирання будували лінії рівного виходу в системі координат  $x_1, x_2$  (рис. 4).

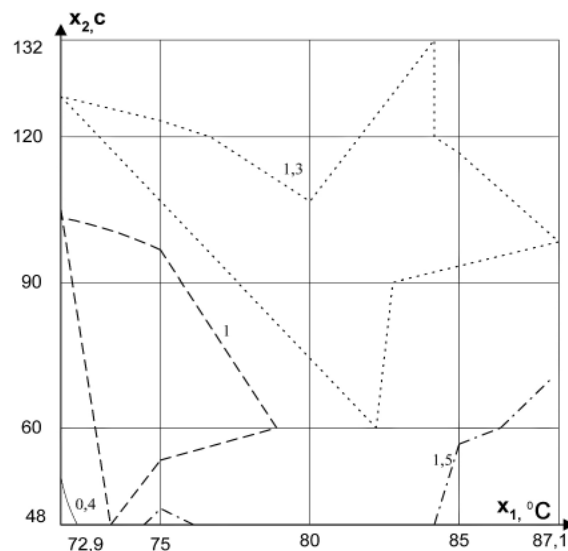


Рис. 4. Лінії рівного виходу стираності таблеток цинку аспарагіату в системі координат  $x_1, x_2$ .

З рисунку видно, що зі збільшенням температури повітря під газорозподільною решіткою та часу циркуляції таблеток-цинку аспарагіату їх стираність збільшується. Найменше значення стираності (менше 0,4%) таблеток-ядер цинку аспарагіату отримали при вивченні факторів  $x_1$  та  $x_2$  на нижній зірковій точці.

Отже, щоб стираність таблеток-ядер цинку аспарагіату при їх покритті в установці псевдозрідженого шару була мінімальною, необхідно проводити прогрівання та знесення таблеток при температурі 73°C протягом 48 с, після чого можна подавати розчин для покриття.

### Висновки

Вивчено вплив питомого тиску пресування на стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання таблеток цинку аспарагіату.

За допомогою математичного планування експерименту досліджено вплив режимів роботи установки псевдозрідженого шару. Встановлено оптимальні умови роботи установки для досягнення мінімальних значень стираності таблеток-ядер цинку аспарагіату.

### Список літератури

1. Бельмер С.В. Микроэлементы, пребиотики, кишечная микрофлора, иммунитет / С.В. Бельмер // Педиатрия: Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2009. – Т. 87, №3. – С. 92–94.
2. Вольбин С.В. Роль цинку в патогенезі та лікуванні пацієнтів з вугровою висипкою / С.В. Вольбин // Практична медицина. – Львів: Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького ПП «ПМ». – 2006. – Т. XII, №2. – С. 21–25.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид. – Х.: РІРЕГ-2001. – 556 с.

4. Коваль В.М. Дослідження з вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток цинку аспарагіату/ В.М. Коваль, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2010. – №4. – С. 38–43.
5. Коваль В.М. Оптимізація складу і технології таблеток цинку аспарагіату / В.М. Коваль, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2011. – №1. – С. 32–35.
6. Коржинський Ю.С. Проблема дефіциту цинку у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями/ Ю.С. Коржинський, А.Є. Лісний // Львівський медичний часопис. Acta Medica Leopoliensia. Журнал. – 2009. – Т. 15, №2. – С. 56–57.
7. Коржинський Ю.С. Роль цинку в нормі та при патології / Ю.С. Коржинський, А.Є. Лісний // Здоров'я ребенка. – 2009. – №1. – С. 88–90.
8. Лазарева Т.С. Биологическая роль цинка при хронической патологии кишечника / Т.С. Лазарева, М.Г. Афраймович // Российский педиатрический журнал. – 2007. – №1. – С. 39–42.
9. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко, Л.В. Вронська, С.М. Гурєєва. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
10. Пикуза О.И. Эффективность применения сульфата цинка в комплексной терапии у детей школьного возраста / О.И. Пикуза, Т.Б. Мороз, А.М. Закирова // Российский педиатрический журнал. – 2005. – №3. – С. 51–54.
11. Червак Н. Полівітамінний комплекс із підвищеним вмістом цинку, заліза та з лецитином в профілактиці інфекційних ускладнень у гінекологічній практиці / Н. Червак, О. Ткачук, В. Яворський // Ліки України. – 2005. – №2. – С. 87–88.

**Відомості про авторів:**

Коваль В.М., здобувач, асистент каф. фармації ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Грошовий Т.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

**Адреса для листування:**

Коваль Василь Миколайович. 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, ВНМУ ім. М.І. Пирогова, каф. фармації.

Тел.: (097) 711 35 99.

E-mail: koval\_vm@ukr.net

Надійшла в редакцію 20.12.2011 р.