

## ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МАСИ ДЛЯ ТАБЛЕТУВАННЯ НА ОСНОВІ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСІЙ

Ковалевська І.В., Рубан О.А.

*Національний фармацевтичний університет. м. Харків*

**Вступ.** Відомо, що провідну роль у патогенезі цукрового діабету мають вільні радикали, які викликають окисний стрес рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом ( $\alpha$ ,  $\gamma$ , та  $\delta$ ), які регулюють ліпідний метаболізм, глюкозний та енергетичний гомеостаз. Тому перспективним напрямком у підтриманні глікемічного контролю та попередженні розвитку діабетичних ускладнень є включення до схем лікування антиоксидантів, які представлені, головним чином, вітамінами та кофакторами ферментів. За даними літератури варті уваги кверцетин та тіоктова кислота, які є безпечними, покращують стан антиоксидантного захисту, нормалізують рівень глюкози та ліпідів у крові, сприяють покращенню функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози.

Дуже низька розчинність у воді кверцетину і тіоктової кислоти є проблемою при розробці складу і технології препаратів, особливо в тих випадках, коли необхідно підтримувати прийнятну біодоступність при пероральному введенні, яка сильно залежить від розчинності у водному середовищі шлунково-кишкового тракту [2].

Застосування твердих дисперсій є одним з основних напрямків удосконалення пероральної біодоступності, погано розчинних у воді активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), де розчинення може обмежувати швидкість ступеня усмоктування [3].

Процес одержання маси для таблетування з рідким компонентом складається з формування вологої маси та утворення її частинок. Рідкий компонент повинний зв'язати частинки абсорбентів шляхом заповнення їх міжчасткового простору, набухання та регулювання в'язкості розчину. Саме це обтяжує процес отримання маси з рідким компонентом як на стадії фармацевтичної розробки, так і в промислових умовах. Тому для визначення раціональної технології необхідно визначити фармакотехнологічні показники маси для таблетування.

**Об'єктами дослідження** були маси для таблетування на основі твердих дисперсій з кверцетином (зразок №1) та тіоктовою кислотою (зразок №2). У ході роботи були визначені насипна густина до і після ущільнення, в'язкість рідкого компонента твердої дисперсії, кут укусу та кут обрушення за методиками, які наведені у Державній Фармакопеї України II видання, були розраховані коефіцієнти однорідності та вібраційного ущільнення [1].

**Результати та їх обговорення.** Коефіцієнт однорідності опосередковано характеризує розміри, форму частинок та коефіцієнт вібраційного ущільнення. Для його визначення були виготовлені зразки твердих дисперсій при різній температурі, яка відповідає різній в'язкості рідкого компонента. В'язкість визначали за допомогою віскозиметра MYR-3000. Результати визначення коефіцієнту однорідності представлені на рис. 1.

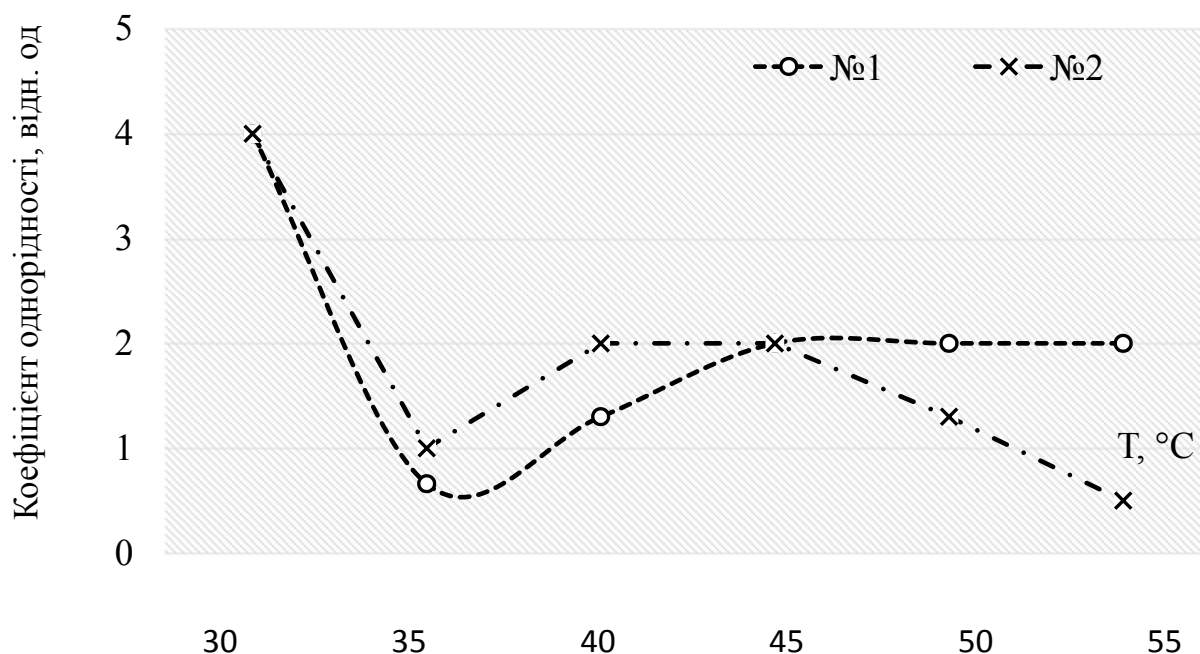


Рис. 1 Значення коефіцієнту однорідності у залежності від в'язкості розчину твердої дисперсії з кверцетином

Залежно від температури змінювалася в'язкість рідкого компоненту окремих зразків. Значення температури, яка відповідає кожному показнику в'язкості рідкого компоненту зразків твердих дисперсій наведена у таблиці 1.

Як видно з рис. 1 та табл. 1, найбільш однорідна маса ( $R_0 = 2$ ) твердої дисперсії кверцетину отримується при температурі 45 – 50 °C, яка відповідає показнику в'язкості рідкого компоненту 91,3 - 83,4 мПа. Однорідність частинок твердої дисперсії з тіоктовою кислотою досягається при температурі рідкої суміші АФІ-ПЕО-6000 – 40 – 45 °C та в'язкості 49 – 56 мПа.

Інший показник, що впливає на технологічний процес – коефіцієнт вібраційного ущільнення, який визначають виходячи зі значень насипної густини, чим він вище, тим меншу сипкість має зразок, що досліджується.

Таблиця 1

Значення температури, яка відповідає показнику в'язкості рідкого компоненту

Значення температури, °C	30	35	40	45	50	55
В'язкість зразка №1, мПа	190,2	151,5	103,6	91,3	83,4	71,6
В'язкість зразка №2, мПа	112	89	56	49	31,9	30,2

Також він характеризує однорідність форми та розміру частинок, ступінь деформації, когезійні властивості тощо.

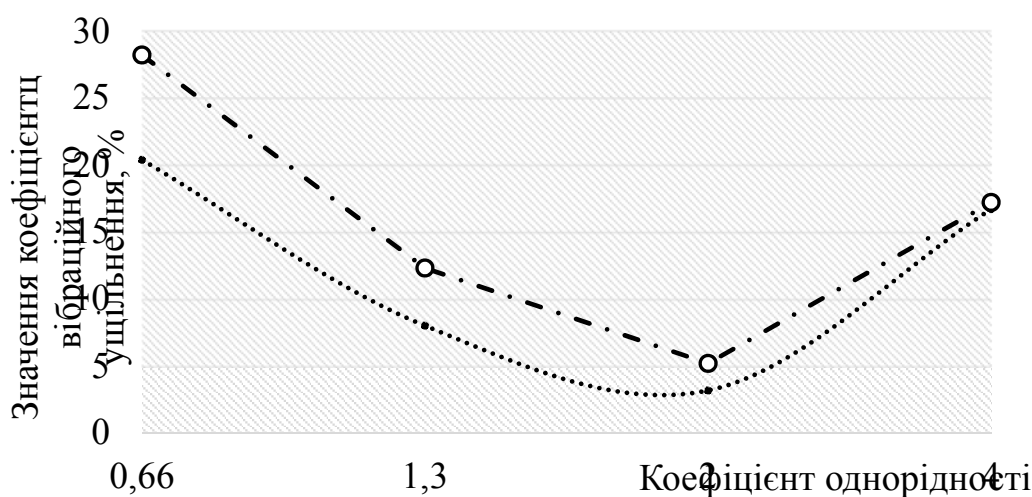


Рис. 2. Значення коефіцієнту вібраційного ущільнення у залежності від коефіцієнту неоднорідності

Одночасно були визначені кут укосу та кут обрушення (табл. 2) для встановлення класу сипкості, який є універсальною школою оцінювання сипкості в балах (метод Кара), що застосовується для сипких матеріалів.

Таблиця 2

#### Технологічні показники зразків твердих дисперсій

Показник	Оптимальне Значення/ бали	Показники зразків ТД / бали	
		№2	№1
Коефіцієнт вібраційного ущільнення	не більше 8% / 23	5,18 / 23	3,17 / 23
Коефіцієнт однорідності	2 / 23	2 / 23	2 / 23
Кут укосу	не більше 25° / 25	25,0±1,3 / 25	27,0±0,6 / 23
Кут обрушення	не більше 40° / 25	35±1 / 25	30±2 / 25

З урахуванням кута обрушення та кута укосу маса твердої дисперсії кверцетину, яка була отримана при температурі 45 – 50 °С, має значення 94 балів, тверда дисперсія тіоктової килоти – 96 (максимальне значення). Отже отриману масу можна віднести до I класу сипкості, який не потребує спонукачів потоку та додаткового обладнання.

Отже, за показниками коефіцієнтів однорідності, вібраційного ущільнення, куту укосу та обрушення була встановлена раціональна температура змішування рідкого компоненту твердої дисперсії з допоміжними речовинами. На підставі проведених досліджень запропонована технологія одержання твердих дисперсій, новизна якої підтверджена патентом України на винахід.

#### Список використаної літератури.

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Т. 1. 1135 с.
2. Ковалевская И. В. Перспективы использования антиоксидантов в медикаментозной терапии гипоксических состояний. Фармация Казахстана. 2014. № 8. С. 31-34.
3. Тверді дисперсії у технології лікарських засобів: Методичні рекомендації / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан – Х. НФаУ, 2018.- 34 с.