

I. A. Mazur^{1,2}, L. I. Kucherenko^{1,2}, O. S. Bidnenko¹, Ye. A. Portnaya^{1,2}

Selection of disintegrants for wet granulation method of "Angiolin" tablets

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,

²SPA «Farmatron», Zaporizhzhia, Ukraine

Key words: Angiolin, Disintegrants, Tablets, Wet Granulation.

Every year there are about 9.4 million people who die from cardiovascular diseases. Among them, 51 % of people are dying from stroke, and 45 % – from coronary heart disease. Today disease of the cardiovascular system is the number 1 problem in the world and in Ukraine. Annually cardiovascular disease kills more than 500 thousands of Ukrainians; it is about 1370 people every day. According to the State Statistics Service, about half of the deaths in 2016 in Ukraine had been caused by cardiovascular diseases. In comparison with 2015, the death rates have not changed in Ukraine. This shows low culture of prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular disease among Ukrainians.

Aim of our work is the selection of disintegrants to produce tablets "Angiolin" by wet granulation method with an active compound content of 200 mg.

Materials and methods. 6 Disintegrants have been studied, most of which were presented in market only in recent years and were not used in the pharmaceutical tableting technology.

Results. The disintegrants were studied in the experiment: a₁ – potato starch, a₂ – croscarmellose sodium, a₃ – polyplasdone XL 10, a₄ – carboxymethyl starch sodium, a₅ – microcrystalline cellulose (MCC) burst, a₆ – Likotab P. The effect of disintegrants on the technological characteristics of "Angiolin" tablets has been studied and the possibility of their use by wet granulation method has been confirmed.

Conclusion. The selected disintegrant, namely sodium croscarmellose has showed better results and will be used for "Angiolin" tableting by wet granulation method in the future.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 97–100

Підбір розпушувачів при створенні таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції

I. A. Mazur, L. I. Kucherenko, O. S. Bidnenko, O. O. Portnaya

Щорічно від ССЗ помирає понад 500 тисяч українців, тобто в середньому кожен день гинуть 1370 чоловік. За даними Державної служби статистики, у 2016 році в Україні майже половину смертей зумовлено серцево-судинними захворюваннями. Порівнюючи з 2015 роком, показники смертності в Україні практично не змінилися. Це свідчить про низьку культуру профілактики, діагностики та лікування серцево-судинних захворювань серед українців.

У структурі загальної смертності українців за останні три роки захворювання серцево-судинної системи становлять 66 %, тоді як у більшості європейських країн цей показник не перевищує 50 %.

Україна входить до міжнародної спільноти країн, що поставили перед собою мету до 2025 року скоротити смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) на чверть.

Ішемічна хвороба серця – серед найнебезпечніших захворювань, на частку якого припадає один із найвищих відсотків смертності від захворювань системи кровообігу. Завдяки комбінації структурних фрагментів молекул співробітництва НВО «Фарматрон» спільно зі співробітниками Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора І. А. Мазура створили новий препарат катіонно-аніонної дії «Ангіолін».

Мета роботи – підбір розпушувачів з метою отримання таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції з вмістом діючої речовини 200 мг. У досліджах використали новітнє обладнання для визначення однорідності маси таблеток, стираності, міцності, часу розпадання та отримання таблеток.

Матеріали та методи. Досліджували 6 розпушувачів, більшість із них з'явилися на ринку допоміжних речовин останніми роками і не мають прикладів використання у фармацевтичній технології при створенні таблетованих препаратів.

Результати. Під час експерименту вивчили такі розпушувачі: a₁ – крохмаль картопляний, a₂ – натрію кроскармелоза, a₃ – поліпласдон XL 10, a₄ – натрію карбоксиметилкрохмаль, a₅ – мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) бурст, a₆ – лікотаб Р. Досліджений вплив розпушувачів на технологічні характеристики таблеток «Ангіолін».

Висновки. Відібраний розпушувач, а саме – натрію кроскармелоза, котрий показав найкращі результати та надалі використовуватиметься для отримання таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції

Ключові слова: Ангіолін, розпушувачі, таблетки, волога грануляція.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 97–100

Подбор разрыхлителей при создании таблеток «Ангиолин» методом влажной грануляции

I. A. Mazur, L. I. Kucherenko, A. S. Bidnenko, E. A. Portnaya

Ежегодно от ССЗ умирают более 500 тысяч украинцев, то есть в среднем каждый день погибает 1370 человек. По данным Государственной службы статистики, в 2016 году в Украине около половины смертей обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями. В сравнении с 2015 годом показатели смертности в Украине практически не изменились. Это говорит о низкой культуре профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний среди украинцев.

В структуре общей смертности украинцев за последние 3 года заболевания сердечно-сосудистой системы составляют 66 %, в то время как в большинстве европейских стран этот показатель не превышает 50 %.

Украина входит в международное сообщество стран, которые поставили перед собой цель к 2025 году сократить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на четверть.

Ишемическая болезнь сердца – в числе самых опасных заболеваний, на долю которого приходится один из наивысших процентов смертности от заболеваний системы кровообращения. Благодаря комбинации структурных фрагментов молекул сотрудники НПО «Фарматрон» совместно с научными работниками Запорожского государственного медицинского университета под руководством профессора И. А. Мазура создали новый препарат катионно-анионного действия «Ангиолин».

Цель работы – подбор разрыхлителей с целью получения таблеток «Ангиолина» методом влажной грануляции с содержанием действующего вещества 200 мг. В опытах были использованы новейшее и современное оборудование для определения однородности массы таблеток, стираемости, прочности, времени распада и получения таблеток.

Материалы и методы. Исследовали 6 разрыхлителей, большинство из которых появились на рынке вспомогательных веществ в последние годы и не имеют примеров использования в фармацевтической технологии при создании таблетированных препаратов.

Результаты. При проведении эксперимента изучены следующие разрыхлители: a_1 – крахмал картофельный, a_2 – натрия кроскармеллоза, a_3 – полипласдон XL 10, a_4 – натрия карбоксиметилкрахмал, a_5 – микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) бурст, a_6 – ликотаб P. Исследовано влияние разрыхлителей на технологические характеристики таблеток «Ангиолин».

Выводы. Отобран разрыхлитель, а именно – натрия кроскармеллоза, который показал лучшие результаты и в дальнейшем будет использован в получении таблеток «Ангиолин» методом влажной грануляции.

Ключевые слова: Ангиолин, разрыхлители, таблетки, влажная грануляция.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 97–100

Every year there are about 9.4 million people who die from cardiovascular diseases. Among them, 51 % of people are dying from stroke, and 45 % – from coronary heart disease. Today the disease of the cardiovascular system is number 1 problem in the world, and in Ukraine. Annually cardiovascular disease kills more than 500 thousands of Ukrainians; it is about 1370 people every day [7]. According to the State Statistics Service, about half of the deaths in 2016 in Ukraine had been caused by cardiovascular diseases. In comparison with 2015, the death rates have not changed in Ukraine. This shows low culture of prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular disease among Ukrainians [7].

For the last 3 years the cardiovascular diseases make up 66 % in general structure of mortality among Ukrainians while in most European countries, this figure does not exceed 50 % [9].

Ukraine is among the countries of the international community, which set a goal to reduce mortality from cardiovascular diseases (CVD) in the quarter in 2025.

In our previous studies, we have selected the best excipients for “Angiolin” tableting by wet granulation method. “Angiolin”

met all the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine in pharmaco-technological indices [5,6]. But due to the fact that some pharmaco-technological indices of selected tablet series were at threshold limit, we proposed to introduce disintegrant into these series [1].

Therefore, **aim of our study** is the selection of disintegrants in “Angiolin” tableting by wet granulation method.

Materials and methods

We use the newest and modern equipment to determine the uniformity of the tablet mass, friability, hardness, disintegration time and the production of tablets.

The 6 disintegrants have been studied, most of which were presented in market in recent years and were not used in the pharmaceutical technology in tableting [2,3,10].

Results and discussion

Ingredients per tablet: 0.2 of Angiolin, 0.0256 of powdered sugar, 0.0128 of MCC burst, 0.0128 of disintegrant, 0.0528 of MCC 101, the 15 % concentration of MCC, 0.0032 of calcium stearate, 0.0128 of MCC 200.

Table 1

Single-balanced plan and the study results of powder masses and tablets (S)-2,6-diaminohexane acid 3-methyl-1,2,4- triazolyl-5- thioacetate

N	Disintegrant	y_1	y_1'	y_1''	y_2	y_2'	y_2''	y_3	y_3'	y_3''	y_4	y_4'	y_4''	y_5	y_5'	y_5''	y_6	y_6'	y_6''
1	Starch potato	5	5	5	5	5	5	2.20	2.46	2.01	42.5	40.1	43.5	0.38	0.36	0.35	13.3	13.5	14.5
2	Croscarmellose sodium	4	5	5	5	5	5	4.04	3.64	3.87	27.0	25.0	28.0	0.72	0.77	0.78	6.5	6.0	5.5
3	Polyplasdone XL 10	4	5	5	4	5	5	2.72	2.60	2.98	34.0	37.0	35.0	0.26	0.27	0.29	18.6	17.1	16.5
4	Carboxymethyl starch sodium	4	5	5	4	5	4	2.73	2.45	2.97	65.6	62.6	60.7	0.35	0.34	0.38	15.0	14.1	15.5
5	MCC burst	4	5	4	4	4	5	2.61	2.96	2.44	121.7	125.7	128.6	0.19	0.15	0.14	10.4	9.5	10.5
6	Likotab P	4	5	5	5	5	5	3.45	3.76	3.21	130.8	131.8	133.0	0.16	0.14	0.19	12.0	12.5	13.4

Notes: y_1, y_1', y_1'' – process of pressing tablets in first, second and third series of experiments, respectively, points; y_2, y_2', y_2'' – tablets appearance in first, second and third series of experiments, respectively, points; y_3, y_3', y_3'' – uniformity of tablets mass in first, second and third series of experiments respectively, %; y_4, y_4', y_4'' – hardness of tablets in first, second and third series of experiments respectively, H; y_5, y_5', y_5'' – friability of tablets in first, second and third series of experiments respectively, %; y_6, y_6', y_6'' – disintegration of tablets in first, second and third series of experiments respectively, min.



The 6 disintegrants have been studied in the experiment: a¹ – potato starch, a² – croscarmellose sodium, a³ – polyplasdone XL 10, a⁴ – carboxymethyl starch sodium, a⁵ – microcrystalline cellulose (MCC) burst, a⁶ – likotab P.

The experimental design matrix for one-way balanced plan scheme and the study results of powder and tablets mass are shown in *Table 1*. The analysis of variance was conducted according to the experimental studies results (*Table 1*) [4].

On the basis of the analysis of variance we came to the conclusion about the effect of the studied disintegrants on pharmaco-technological properties of the powder mass and “Angiolin” tablets [8].

The figure shows the effect of disintegrants on the uniformity of “Angiolin” tablet mass.

The best indexes were observed using potato starch, which takes precedence over MCC burst, carboxymethyl sodium, polyplasdone XL 10, likotab P, croscarmellose sodium. It should be noted that the uniformity of obtained tablets mass met the pharmacopoeia standards for all species of studied disintegrants (*Fig. 1*).

Next, we considered the effect of disintegrants the on the tablet hardness.

The analysis of figure showed that the effectiveness of disintegrants can be illustrated by the following several advantages: likotab P, MCC burst, sodium carboxymethyl, potato starch, polyplasdone XL 10, croscarmellose sodium. The likotab P is the leader among the substances of the studied group (*Fig. 2*).

The study of the effect of disintegrants on tablet friability was conducted.

The analysis of figure showed that studied excipients can be placed according to the effect on tablet friability in the following sequence: MCC burst> likotab P> polyplasdone XL 10>sodium carboxymethyl>potato starch>croscarmellose sodium. MCC burst showed the best results, while sodium croscarmellose showed the highest percentage of tablet friability (*Fig. 3*).

Next, we considered the effect of disintegrants the on the disintegration.

«Angiolin» tablets, which contain croscarmellose sodium, were fastest disintegrated. The mentioned disintegrant has a significant advantage over others such as likotab P, MCC burst, sodium carboxymethyl, starch potato, polyplasdone XL 10 (*Fig. 4*).

Findings:

1. The effect of disintegrants on the technological characteristics of “Angiolin” tablets was studied and the possibility of their production by wet granulation was confirmed.

2. The selected disintegrant, namely sodium croscarmellose showed better results and will be used for “Angiolin” tableting by wet granulation method in the future.

Challenges for further study: in future we will select and develop quantitative formula of the “Angiolin” tablets.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Bidnenko, O. S., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., & Moriak, Z. B. (2016) Vybir ratsionalnykh dopomizhnykh rechovyh dla stvorenia tabletok «Anhiolin» metodom volohoi hranuliatsii [Choice of rational excipients for making tablets «Angiolina» by wet granu-

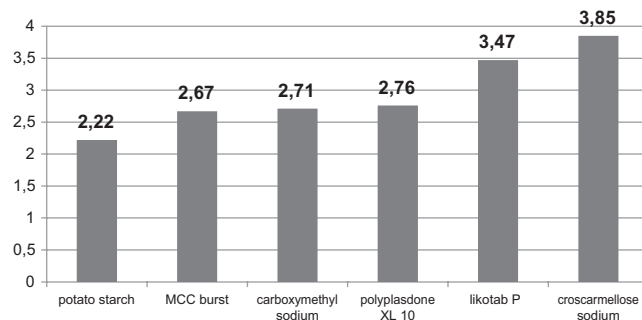


Fig. 1. The effect of disintegrants on the uniformity of “Angiolin” tablet mass.

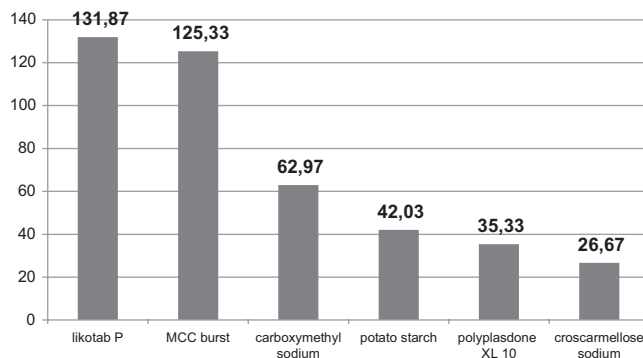


Fig. 2. The effect of disintegrants on the “Angiolin” tablet hardness.

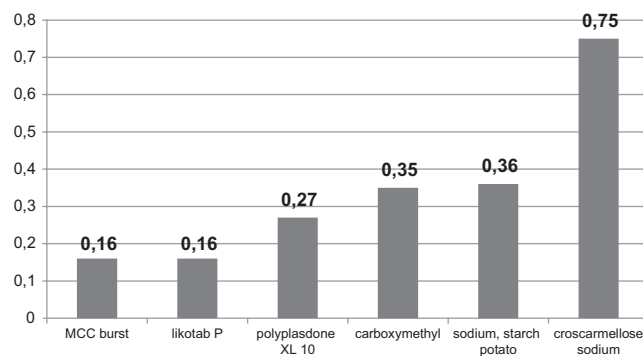


Fig. 3. The effect of disintegrants on the “Angiolin” tablet friability.

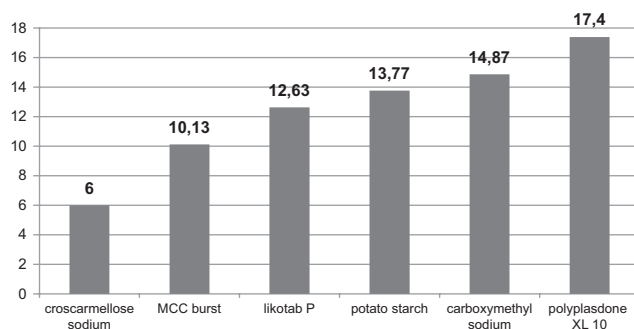


Fig. 4. The effect of disintegrants on the “Angiolin” tablet disintegration.

lation]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2(38), 16–21. [in Ukrainian].
 2. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2016). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv. [in Ukrainian].



3. Kovalenko, V. N. (Ed) (2012) *Kompendium. Lekarstvennye preparaty 2012 [Compendium. Drugs 2012]*. Kharkiv. [in Ukrainian].
4. Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I. (2008) Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning experiment in scientific research in pharmacy]. Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].
5. Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Voloshin, N. A. (2007) *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropnye drugs]*. Zaporozhzhе. [in Ukrainian].
6. Mazur, I. A., Belenichev, I. F., Kucherenko, L. I., Bukhtiyarova, N. V., Georgievskij, G. V., Pavlyuk, I. V., & Steblyuk, V. S. (2012) Podkhody k razrobotke i sozdaniyu metabolitotropnyh preparatov – proizvodnykh 1,2,4-triazola [Approaches for development and the creation metabolitotropnyh drugs – 1,2,4-triazole]. *Farmakom*, 3, 78–82. [in Ukrainian].
7. Kornatskyi, V. M., Dorohoi, A. P., & Manoilenko, T. S. (2012) Sertsevo-sudynna zakhvoriuvanist v Ukraini ta rekomendatsii shchodo pokrashchannia zdorovia v suchasnykh umovakh [Cardiovascular morbidity in Ukraine and recommendations to improve health in modern conditions]. *Analitychno-statystychnyi posibnyk*. Kyiv. [in Ukrainian].
8. Kucherenko, L. I., Khromilova, O. V., Moriak, Z. B., Tkachenko, H. I., & Vaschenko, O. V. (2014) Stage control of tablets manufacturing. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 31–34. [in Ukrainian].
9. Andersson, B., Strömblad, S. O., Lomsky, M., & Waagstein, F. (1999). Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol. *Eur. Heart. J.*, 20, 575–580.
10. (2007) European Pharmacopoeia. Council of Europe. Strasbourg.

Information about authors:

Mazur I. A., Dr.hab., Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bidnenko O. S., Teaching Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: bidnenko2012@gmail.com.

Portnaya Ye. A., Ph.D., Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів

Мазур І. А., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Бідненко О. С., асистент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна,

E-mail: bidnenko2012@gmail.com.

Портна О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Мазур И. А., д-р фарм. наук, профессор каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бидненко А. С., ассистент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: bidnenko2012@gmail.com.

Портная Е. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Поступила в редакцию 03.10.2016 г.