

**Математичне планування експерименту з вибору допоміжних речовин таблеток
з екстрактом листя чорниці**

Колісник Т.Є., Рубан О.А.

Кафедра заводської технології ліків

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

kolisnyktatyana@gmail.com

Обґрунтований вибір оптимального складу та технології лікарського препарату (ЛП) передбачає дослідження та порівняння багатьох факторів, що потенційно можуть впливати на показники якості розроблюваного засобу. Як правило, це вимагає проведення великого числа експериментів. Методами оптимізації фармацевтичних досліджень, що дозволяють значно скоротити кількість дослідів, час експерименту та витрати діючих та допоміжних речовин, є застосування математичного планування експерименту [1].

Наразі нами проводяться дослідження з розробки складу та технології таблеток з екстрактом листя чорниці для лікування цукрового діабету 2 типу у формі матриксних таблеток пролонгованої дії. Попередньо було експериментально здійснено вибір речовин-пролонгаторів. Для цього методом вологої грануляції виготовлялися та досліджувалися в умовах *in-vitro* модельні таблетки з різним складом пролонгаторів. У ході досліджень основною технологічною проблемою виявилось досягнення відповідної міцності розроблюваних таблеток. При цьому було помічено, що факторами, які впливають на міцність таблеток екстракту листя чорниці, є тип зв'язуючої речовини у гранулюючому розчині, залишкова вологість грануляту після сушки та фракційний склад таблеткової маси. З метою обґрунтованого вибору допоміжних речовин та технології таблеток з визначеним складом пролонгаторів було вирішено використати математичне планування експерименту.

Вибір рівнів перелічених факторів здійснювався на основі наступних міркувань. Згідно [2] найчастіше оптимальні зв'язуючі властивості можуть бути досягнені при використанні 5-20% розчинів низькомолекулярного полівінілпіролідону (ПВП). Іншим зв'язуючим агентом, що досить часто застосовується при виготовленні багатьох ЛП, є крохмальний клейстер. Втім, оптимальна температура приготування клейстеру може відрізнятися для крохмалів різного походження, що впливатиме на в'язкість клейстеру. Цього недоліку можна уникнути, якщо використовувати модифіковані крохмалі, зокрема частково прежелатинізований крохмаль (діапазон концентрацій у гранулюючому розчині – 10-15%). Такий крохмаль містить фракцію, що розчинна вже в холодній воді, в той час як водонерозчинна фракція полегшує дезінтеграцію таблеток. Відносно новою зв'язуючою речовиною у фармацевтичній технології є гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) низької в'язкості (5-10% розчини). Хоча застосування ГПМЦ дає таблетки з помірною міцністю, її

перевагою у порівнянні з ПВП є відсутність ефекту цементування у процесі зберігання [2]. Уникнути цементування, пов'язаного з високою гігроскопічністю ПВП, також можна при використанні кополімеру ПВП з полівінілацетатом, що випускається під маркою Plasdone S-630 та може застосовуватись для вологої грануляції у вигляді 5-20% розчинів.

Відомо, що підвищення вмісту залишкової вологи грануляту поліпшує його пресуємість [3]. Однак надмірний вологовміст є небажаним для гігроскопічних субстанцій, у тому числі рослинних екстрактів. Попередні дослідження показали, що необхідну міцність таблеток з екстрактом листя чорниці можна досягти при вологовмісті грануляту 4% та вище.

Дані літератури також свідчать про те, що пресуємість гранулятів може бути покращена за рахунок збільшення площі поверхні гранул при зменшенні їх розмірів [3]. Водночас наявність у грануляті різних за розмірами фракцій сприяє рівномірному заповненню порожнеч між гранулами та дозволяє одержати таблетки із задовільною міцністю. Зазвичай розмір гранул для подальшого таблетування коливається від 0,1 до 3 мм залежно від типу використовуюваного обладнання [2]. Таким чином, маємо наступні фактори та їх рівні, вплив яких на міцність розроблюваних таблеток підлягає дослідженню (табл. 1).

Таблица 1

Фактори	Рівні факторів
<i>A</i> – зв'язуючі речовини	<i>a</i> ₁ – 15% розчин ПВП (Kollidon 25) <i>a</i> ₂ – 13% розчин частково прежелатинізованого крохмалю (Starch 1500) <i>a</i> ₃ – 8% розчин ГПМЦ (Metocel E5 Premium LV) <i>a</i> ₄ – 15% розчин Plasdone S-630
<i>B</i> – залишкова вологість грануляту, %	<i>b</i> ₁ – 4,0 <i>b</i> ₂ – 4,5 <i>b</i> ₃ – 5,0 <i>b</i> ₄ – 5,5
<i>C</i> – фракційний склад таблеткової маси, мм	<i>c</i> ₁ – суміш рівних кількостей гранул розміром 0,5; 1,0; 2,0 <i>c</i> ₂ – суміш рівних кількостей гранул розміром 0,5; 1,0 <i>c</i> ₃ – 1,0 <i>c</i> ₄ – 0,5

Список літератури:

1. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий [та ін.]. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.
2. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 3rd ed. / ed. by D. M. Parikh. – Boca Raton, FL, USA: Taylor & Francis Group, LLC, 2009. – 676 p.
3. Kaerger J. S. Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose / J. S. Kaerger, S. Edge, R. Price // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2004. – Vol. 22. – P. 173–179.