

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чушовим

УДК 517:615.23:615.453.6.014.21

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК ПУЛЬМОНОЛОГІЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ

Д.І.Дмитрієвський, І.І.Басакіна, Н.А.Гербіна

Національний фармацевтичний університет

Представлені результати досліджень впливу 12-ти допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості гранулятів та основні показники якості комбінованих шипучих таблеток пульмонологічного призначення, отриманих методом вологої грануляції.

Розробка та створення нових ефективних лікарських засобів для лікування захворювань бронхолегеневої системи залишаються одним з пріоритетних завдань сучасної медицини та фармації. Це питання набуває особливого значення, враховуючи ту обставину, що на теперішній час на фармацевтичному ринку України спостерігається негативна тенденція до підвищення насиченості та питомої ваги аналогів і дженериків [1, 7]. У сучасних умовах конкурентоспроможність лікарських засобів визначається направленістю їх дії, актуальністю, а також рівнем якості і співвідношенням ціна-якість. З метою комплексного підходу до лікування захворювань органів дихання доцільним є створення вітчизняного комбінованого лікарського препарату на основі ацетилицистеїну, амброксолу гідрохлориду, сальбутамолу сульфату і кислоти аскорбінової [11, 14-19], а для підвищення біологічної доступності лікарського засобу варто розробити раціональну лікарську форму — шипучі таблетки, що, в свою чергу, дозволить поповнити асортимент ліків пульмонологічного призначення новими ефективними та доступними препаратами.

При створенні умов для виробництва конкурентоспроможних твердих лікарських форм суттєве значення має науково обґрунтований підбір якісних допоміжних речовин. Тому метою даної роботи було проведення дослідження впливу допоміжних речовин на якість готових шипучих таблеток для обґрунтування оптимального складу та раціональної технології лікарської форми.

Матеріали та методи

На підставі попередніх досліджень технологічних і фізичних властивостей діючих речовин

було встановлено, що отримання шипучих таблеток даного складу методом прямого пресування неможливе. Тому таблетки готували методом сумісного вологого гранулювання всіх компонентів (діючих, допоміжних речовин та газотворюючої системи) з використанням у якості гранулюючого агента неводного розчину зв'язуючої речовини. Цей метод дозволяє спростити технологію та підвищити стабільність препарату завдяки зменшенню питомої поверхні контакту та реакційної здатності компонентів лікарської форми [2, 8, 10, 13, 20]. Перелік допоміжних речовин, які були використані при створенні таблеток, наведено у табл. 1. Враховуючи ту обставину, що шипуча лікарська форма потребує швидкого розчинення при додаванні води, було обрано допоміжні речовини, які забезпечують швидке змочування та проникнення води всередину таблетки, викликаючи шипучу реакцію всього об'єму таблетки [8, 10, 12]. З метою зменшення помилки експерименту був застосований метод математичного планування експерименту — трифакторний дробний план на основі латинського квадрату 4×4, який дозволяє при проведенні 16 дослідів встановити вплив 12-ти допоміжних речовин на фоні добрих у статистичному значенні властивостей [3, 9]. Відгуками служили плинність, насипна густина грануляту, його кут природного укусу, стійкість до роздавлення, стираність і розпадання отриманих таблеток, які оцінювали за загальноприйнятими методиками [4, 5, 6].

Результати та їх обговорення

Матриця планування експерименту та отримані результати наведені у табл. 2.

Результати досліджень підлягали дисперсійному аналізу. Отримані дані показали, що на насипний об'єм та кут природного укусу грануляту впливають фактори $A > C > B$, на його плинність — $C > A > B$ при взаємодії між ними та незначущості фактора B . На міцність таблеток у найбільшій мірі впливають фактори C і A , на стираність — лише фактор A . Слід зауважити, що при визначенні часу

Таблиця 1
Допоміжні речовини, які вивчалися
при створенні таблеток

Фактори	Рівні факторів
А. Структуро-утворюючі речовини	a ₁ — сорбіт; a ₂ — маніт; a ₃ — глюкоза; a ₄ — лактоза
В. Зв'язуючі речовини	b ₁ — 5% спиртовий розчин ПВП с/м; b ₂ — 5% спиртовий розчин Kollidon 90; b ₃ — 5% спиртовий розчин Plasdone S630; b ₄ — 5% спиртовий розчин Kollidon 25
С. Опудрюючі речовини	c ₁ — кислота фумарова; c ₂ — поліетиленоксид-4000 (ПЕО-4000); c ₃ — лейцин; c ₄ — гліцин.

розпадання таблеток всі три фактори статистично незначущі, що дозволяє стверджувати про отриманий близький за значенням результат при використанні будь-якої речовини. При цьому варто зазначити, що час розпадання всіх серій має оптимальне значення, яке не перевищує 4 хв, при фармакопейній нормі — 5 хв.

На наступному етапі було проведено множинні порівняння отриманих результатів за допомогою критерію Дункана і відібрано кращі з них.

Так наприклад, при вивченні показника насипної густини грануляту ряд переваг для рівнів

фактора А можна розмістити в такій послідовності: маніт > сорбіт = глюкоза = лактоза. Вплив фактора С на цей же показник має наступну залежність: лейцин > кислота фумарова > ПЕО-4000 = гліцин.

Найбільший вплив на плинність гранулятив чинить вид опудрюючих речовин. Отримані результати вказують на те, що кращі показники плинності зафіксовані при опудрюванні кислотою фумаровою, лейцином та гліцином, дещо гірший результат має додавання ПЕО-4000. При введенні речовин групи А ряд переваг відображається наступною послідовністю: маніт = глюкоза = лактоза > сорбіт. При цьому слід відмітити, що плинність усіх гранулятив знаходиться у межах 10-16 с на 100 г зразка, що відповідає оптимальним технологічним властивостям (не менше 5-6 г/с).

Ефективність впливу рівнів фактора А на показник кута природного укусу грануляту відображається наступним ранжованим рядом: маніт > сорбіт = лактоза > глюкоза; для фактора С найкращі результати мають кислота фумарова, лейцин і гліцин.

Проведені дослідження показника стираності таблеток дозволили встановити, що найбільший вплив на досліджувану характеристику таблеток має вид наповнювача (фактор А), при цьому одразу три речовини сорбіт, маніт і глюкоза мають значну перевагу над лактозою.

Таблиця 2

Трифакторний дробний план експерименту на основі латинського квадрату 4×4 та результати досліджень таблеток

№ серії	А	В	С	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	D
1	a ₁	b ₁	c ₁	14,41	0,43	39,8	69,66	0,10	2,41	0,52
2	a ₂	b ₁	c ₂	12,26	0,48	37,2	50,40	0,12	1,72	0,80
3	a ₃	b ₁	c ₃	11,26	0,46	41,6	32,34	0,52	1,20	0,47
4	a ₄	b ₁	c ₄	11,24	0,38	38,4	41,16	0,96	1,42	0,38
5	a ₁	b ₂	c ₂	15,47	0,40	37,2	46,20	0,12	1,31	0,44
6	a ₂	b ₂	c ₁	10,88	0,50	33,4	81,70	0,09	2,13	0,87
7	a ₃	b ₂	c ₄	10,52	0,43	37,4	78,30	0,13	2,07	0,84
8	a ₄	b ₂	c ₃	12,20	0,48	37,6	13,52	0,48	1,10	0
9	a ₁	b ₃	c ₄	14,53	0,41	36,4	95,94	0,17	2,31	0,60
10	a ₂	b ₃	c ₃	10,89	0,49	34,2	50,70	0,19	3,05	0,64
11	a ₃	b ₃	c ₁	13,98	0,43	39,2	24,78	0,20	2,30	0,40
12	a ₄	b ₃	c ₂	15,89	0,40	41,0	23,88	0,40	2,09	0
13	a ₁	b ₄	c ₃	14,03	0,44	35,2	62,94	0,14	3,38	0
14	a ₂	b ₄	c ₄	12,76	0,44	32,2	111,72	0,44	1,33	0,89
15	a ₃	b ₄	c ₂	16,15	0,36	44,4	10,02	0,46	1,04	0
16	a ₄	b ₄	c ₁	12,12	0,44	37,8	60,80	1,18	1,23	0

Примітки: y₁ — плинність грануляту, с/100г зразка; y₂ — насипна густина грануляту, г/мл; y₃ — кут природного укусу грануляту, град; y₄ — стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₅ — стираність таблеток, %; y₆ — розпадання таблеток, хв; D — функція бажаності.

Порівняння середніх значень показників стійкості таблеток до роздавлювання показало, що лідируючі позиції серед опудрюючих речовин займає гліцин, тоді як найгірші схожі результати мають лейцин, кислота фумарова та ПЕО-4000. При введенні структуроутворюючих речовин маємо наступну залежність: $a_1 = a_2 > a_3 = a_4$, тобто найбільш стійкі таблетки до роздавлювання отримано при використанні поліолів (сорбіту і маніту), а найгірший результат — при використанні глюкози і лактози.

Враховуючи ту обставину, що при розгляданні ряду переваг по кожному з відгуків були отримані у деяких випадках суперечливі результати, нами для вибору оптимального складу було використано узагальнений показник — функцію бажаності. Для цього всі значення відгуків переводили у безрозмірні величини та проводили дисперсійний аналіз.

На основі порівняння отриманих середніх значень рівнів вивчених факторів, можна зробити висновки, що за сукупністю шістьох відгуків із використанням функції бажаності ряд переваг можна відобразити наступними залежностями: $a_2 > a_1 = a_3 > a_4$; $b_1 = b_2 = b_3 > b_4$; $c_4 > c_1 = c_2 = c_3$. Отже, для подальших досліджень було відібрано використання маніту у якості структуроутворюючої речовини, для опудрювання залишити гліцин, а із зразків зв'язуючих речовин — спиртові розчини ПВП с/м, Kollidon 90 і Plasdone S630.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено вплив 12-ти допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості шипучих таблеток пульмонологічного призначення.

2. Для подальших досліджень оптимального складу таблеток відібрано п'ять допоміжних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Басакіна І.І., Дмитрієвський Д.І. // *Укр. журн. клін. та лабор. медицини.* — 2009. — Т. 4, №3. — С. 15-19.
2. Беляцкая А.В. // *Фармація.* — 2008. — №3. — С. 38-39.
3. Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І. та ін. *Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації.* — Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. — 367 с.
4. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр".* — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. *Державна фармакопея України. Доп. 2 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр".* — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 620 с.
6. *Державна фармакопея України. Доп. 3 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр".* — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 280 с.
7. *Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.* — К.: МОРИОН, 2008. — 2270 с.
8. Кушнарєва М.А., Крячко Л.И., Оглодкова Т.Б. *Производство лекарств по GMP.* — М.: Медицинский бизнес, 2005. — 344 с.
9. Маркова О.В., Грошовий Т.А., Любін В.Й. та ін. // *Фармац. журн.* — 1992. — №5-6. — С. 59-63.
10. Шевченко А.М. *Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук: спец. 15.00.01 "Технология лекарств и организация фармацевтического дела"* / А.М.Шевченко. — Пятигорск, 2009. — 43 с.
11. Chung K.F., Pavord I.D. // *The Lancet.* — 2008. — Vol. 371, №19. — P. 1364-1371.
12. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-rd Ed. / Ed. by J.Swarbrick.* — New York / London: Informa Healthcare, 2007. — 4128 p.
13. Jivraj I.I., Martini L.G., Thomson C.M. // *Pharm. Sci. Technol.* — 2000. — №3 (2). — P. 58-63.
14. Kupczyk M., Kuna P. // *Pol. Mercuriusz Lek.* — 2002. — №12. — P. 248-252.
15. Ottonello L., Arduino N., Bertolotto M. et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 40, №4. — P. 736-742.
16. Patrick H., Patrick F. // *Med. Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 79, №2. — P. 361-372.
17. Pavord I.D., Chung K.F. // *The Lancet.* — 2008. — Vol. 371, №19. — P. 1375-1383.
18. Poole P.J., Black P.N. // *J. Respir. Med.* — 2003. — №2. — P. 367-370.
19. Yang B., Yao D.F., Ohuchi M. et al. // *Eur. Respir. J.* — 2002. — Vol. 19. — P. 952-958.
20. Yanze F.M., Duru C., Jacob M. // *Drug. Dev. and Ind. Pharm.* — 2000. — №26 (11). — P. 1167-1176.

УДК 517:615.23:615.453.6.014.21

ВИБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ

Д.И.Дмитриевский, И.И.Басакина, Н.А.Гербина
В статье представлены результаты исследований влияния 12-ти вспомогательных веществ на фармакотехнологические свойства гранулятов и основные показатели качества комбинированных шипучих таблеток пульмонологического назначения, полученных методом влажной грануляции.

UDC 517:615.23:615.453.6.014.21

THE CHOICE OF EXCIPIENTS FOR MANUFACTURING EFFERVESCENT PULMONOLOGICAL TABLETS WITH THE COMBINED PHARMACOLOGICAL ACTION BY WET GRANULATION METHOD

D.I.Dmitrievsky, I.I.Basakina, N.A.Gerbina
The results of investigation of influence of 12 auxiliary components on technological properties of granulates and basic quality parameters of combined effervescent pulmonological tablets obtained by wet granulation are presented in the article.