

УДК 615.453.64:615.072

ВПЛИВ РІЗНИХ МАРОК KOLLIDON® НА ТЕХНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТАБЛЕТОК*Рубан О.А., Хохлова Л.М., Колісник Т.Є.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Вступ. Створення ефективних лікарських препаратів (ЛП) вимагає застосування широкого кола допоміжних речовин (ДР). Ці сполуки можуть значною мірою впливати на фармакологічну активність лікарських речовин: підсилювати дію активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) або знижувати їх активність, змінювати характер дії за рахунок комплексоутворення, молекулярних реакцій, інтерференції та ін. [2, 3].

Серед багатьох ДР можна виділити похідні вінілпіролідону, які мають різноманітні властивості та відносяться до різних функціональних груп (загущувачі, пролонгатори, зв'язувальні та плівкоутворювальні речовини, солюбілізатори, стабілізатори та ін.). Однією з найвідоміших фірм-виробників похідних вінілпіролідону є фірма BASF (Німеччина), яка випускає свою продукцію під торговою назвою Kollidon® з середини минулого століття [4].

Нерозчинні марки Kollidon® (кресповідони) застосовуються, здебільшого, як комплексоутворювальні речовини, які покращують розпадання у воді твердих лікарських форм та розчинення АФІ. Водорозчинні марки (повідони) можуть виконувати функцію загущувачів, стабілізаторів суспензій, зв'язувальних та плівкоутворювальних речовин у виробництві таблеток, пластирів та ін. У кожному випадку застосування допоміжних речовин Kollidon® у різних галузях фармацевтичної промисловості необхідно керуватися відомими результатами досліджень фізико-хімічних та технологічних властивостей, враховуючи обрані концентрації та специфічні особливості конкретної лікарської форми, що розробляється.

Різнманітні властивості, притаманні групі допоміжних речовин, що випускаються під маркою Kollidon®, висувають необхідність систематизації даних щодо їхніх фізико-хімічних та технологічних характеристик, які визначають спосіб та напрям їх використання.

Мета роботи – дослідження впливу різних марок допоміжних речовин – похідних вінілпіролідону на показники якості твердих лікарських засобів, зокрема, таблеток.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження слугували повідони марок Kollidon® 30 і Kollidon® 90 F та кресповідони марок Kollidon® CL і Kollidon® CL-M, а також модельні таблетки, що містили зазначені допоміжні речовини.

Модельні таблетки одержували на однопуансонному таблетковому пресі моделі НТМ-01Е (Маріупольський завод технологічного обладнання, Україна).

Фармакотехнологічні випробування показників якості модельних таблеток (стійкості до роздавлювання, стираності та часу розпадання) проводили за методиками Державної фармакопеї України (ДФУ). [1].

Стійкість таблеток до роздавлювання визначали на тестері твердості таблеток (тип Monsanto) згідно методики п. 2.9.8 ДФУ [1].

Стираність таблеток визначали на однолопатевому фріабіляторі згідно п. 2.9.7 ДФУ [1].

Час розпадання модельних таблеток встановлювали за методикою п. 2.9.1 ДФУ [1] на тестері розпадання моделі VJ-2 фірми MINHUA Pharmaceutical Machinery Co. Ltd. (Китай). Як середовище використовували воду очищену з температурою $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$.

Основні результати. Відомо, що більшість АФІ погано пресуються, тому найчастіше застосовуваним методом одержання таблеток є вологе гранулювання. Одержані гранули характеризуються доброю сипкістю та пресуємістю, що у кінцевому рахунку дозволяє виготовляти таблетки з належними показниками якості.

При одержанні модельних таблеток методом вологої грануляції застосовували допоміжні речовини марки Kollidon[®] – водорозчинні (Kollidon[®] 30, Kollidon[®] 90 F) та водонерозчинні (Kollidon[®] CL, Kollidon[®] CL-M) відповідно як зв'язувальні та дезінтегрувальні агенти. Виготовляли модельні таблетки такого складу:

Аскорбінова кислота	– 500,0 мг;
Зв'язувальна речовина (водорозчинна марка Kollidon [®])	– 8,8 мг;
Дезінтегрант (нерозчинна марка Kollidon [®])	– 15,9 мг;
Магнію стеарат	– 5,3 мг.

Технологія виготовлення таблеток полягала у наступному. Аскорбінову кислоту просіювали крізь сито з розміром отворів 1,0 мм та при перемішуванні зволожували 8 % водним розчином зв'язувальної речовини. Вологу масу гранулювали крізь сито з розміром отворів 1,5 мм, після чого висушували у сушарці поличкового типу за температури $(45 \pm 5)^\circ\text{C}$. Висушені гранули калібрували за допомогою сита з отворами розміром 1,0 мм. Гранули опудрювали сумішшю дезінтегранту та ковзної речовини і піддавали таблетуванню на лабораторному таблетковому пресі з матрицею діаметром 12 мм та плоскоциліндричними пуансонами.

Отримані таблетки досліджували за технологічними показниками якості – стійкості до роздавлювання, стираності та часом розпадання. Результати випробувань наведено на рис. 1.

Згідно з рис. 1а, вплив на стійкість таблеток до роздавлювання має не тільки зв'язувальна речовина, але й дезінтегрант. Так, значення цього показника були вищими для таблеток, що містили Kollidon[®] 90 F як зв'язувальну речовину та Kollidon[®] CL-M як дезінтегрант. Якщо різниця у впливі водорозчинних марок пов'язана із збільшенням в'язкості (а отже – склеювальних властивостей), то у випадку дезінтегрантів різниця впливу може бути пояснена дрібнішим розміром часток Kollidon[®] CL-M в порівнянні з Kollidon[®] CL, що ймовірно призводить до більш щільного компактування часток та отримання міцніших таблеток.

Така сама різниця у впливі дезінтегрантів спостерігається і для показнику стираності таблеток, але тільки при використанні як зв'язувальної речовини Kollidon[®] 30 (рис. 1б). Таблетки, що містили Kollidon[®] 90 F, але різні дезінтегранти, мали практично однакові значення стираності.

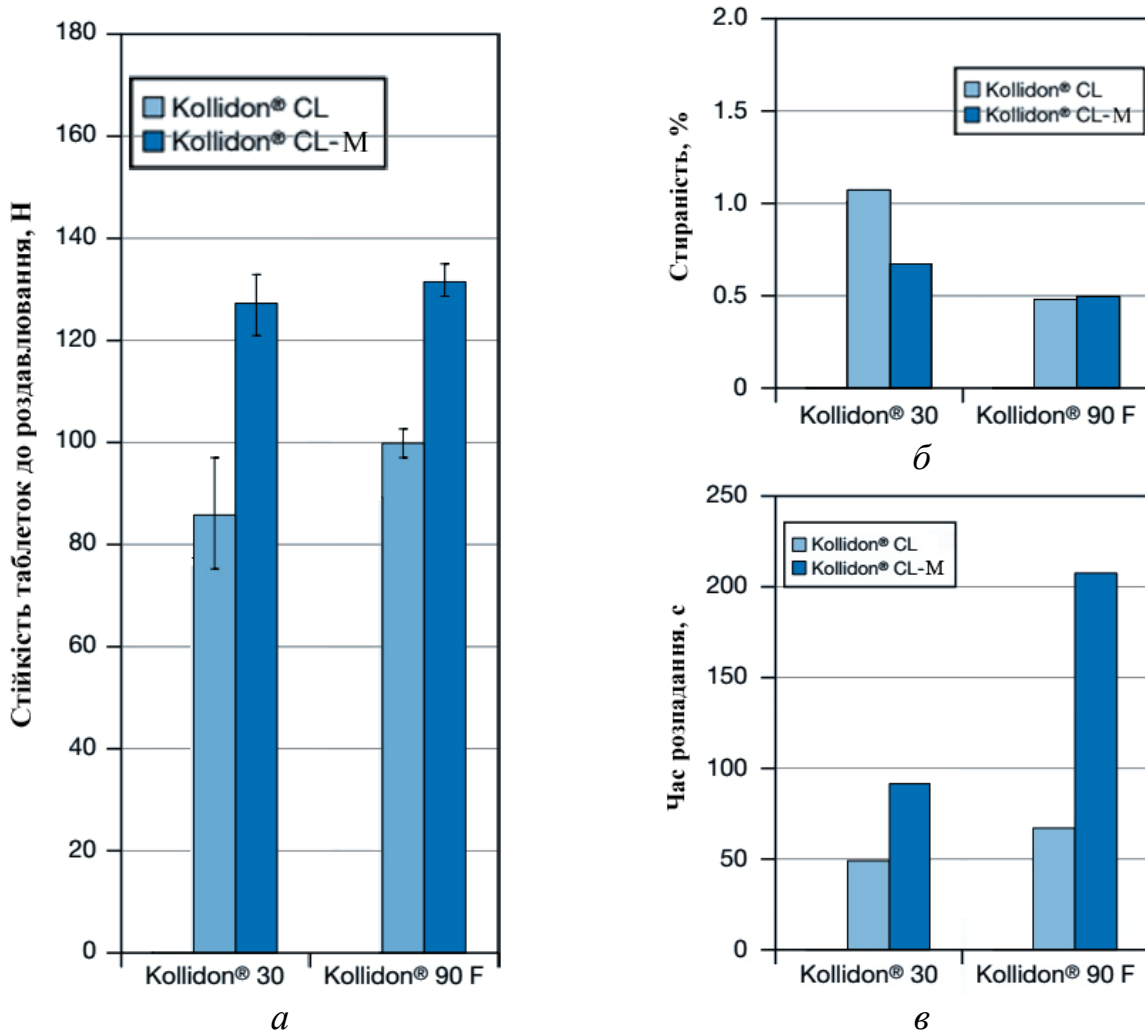


Рис. 1 Результати фармакотехнологічних випробувань модельних таблеток, що містять різні водорозчинні та нерозчинні марки Kollidon®: *а* – стійкість до роздавлювання, *б* – стиранисть, *в* – час розпадання

Відповідно до рис. 1*в* на час розпадання модельних таблеток впливав як тип дезінтегранту, так і тип зв'язувальної речовини. Найшвидше розпадалися таблетки, одержані з використанням менш в'язкого розчину зв'язувальної речовини Kollidon® 30 та дезінтегранту з частинками більшого розміру – Kollidon® CL, та навпаки – найдовше розпадалися таблетки з Kollidon® 90 F та Kollidon® CL-M.

Висновки. Досліджено вплив водорозчинних (Kollidon® 30, Kollidon® 90 F) та нерозчинних (Kollidon® CL, Kollidon® CL-M) марок Kollidon® при їх сумісній присутності у складі модельних таблеток на технологічні показники якості – стійкість до роздавлювання, стиранисть та час розпадання. Одержані результати можливо застосовувати при фармацевтичній розробці твердих лікарських форм для прогнозування впливу досліджених допоміжних речовин на показники якості таблетованих препаратів.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків:

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2016. 720 с.
3. Ковалевська І. В., Рубан О. А. Перспектива використання полімерів, як допоміжних речовин у виробництві твердих лікарських форм. *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2015. № 11/4. С. 4–8.
4. Jagtap P., Tagad R., Shendge R. A brief review on Kollidon. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019. Vol. 9. P. 493–500.