



DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.4.14368>

УДК 615.015.14:615.453.6:615.225

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ БІСОПРОЛОЛУ ФУМАРАТУ З ІНДАПАМІДОМ

Н. В. Маланчук, М. Б. Демчук, **Т. А. Грошовий**

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

malanchuc_nv@tdmu.edu.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
04.10.2023

Після доопрацювання / Revised:
31.10.2023

Прийнято до друку / Accepted:
03.11.2023

Ключові слова:

антигіпертензивні лікарські засоби;
таблетки;
пряме пресування;
бісопрололу фумарат;
індапамід;
допоміжні речовини;
фармако-технологічні показники.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні показники маси для таблетування та таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом.

Матеріали і методи. Для фармацевтичної розробки таблеток були обрані субстанції бісопрололу фумарату та індапаміду; 27 допоміжних речовин із груп розпушувачів, ковзних речовин, змащуючих речовин, наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози та багатофункціональних наповнювачів. Для вивчення впливу ДР використовували п'ятифакторний експеримент на підставі греко-латинського куба другого порядку.

Таблетки отримували методом прямого пресування. Дослідження властивостей маси для таблетування і показників якості таблеток проводили згідно з вимогами Державної Фармакопеї України. Також оцінювали процес пресування таблеток та їх зовнішній вигляд. Висновки щодо вибору оптимальних ДР робили за допомогою функції бажаності.

Результати й обговорення. Результати дослідження свідчать, що на текучість маси для таблетування, її насипну густину та густину після усадки, кут природного укусу та оцінку процесу пресування найбільше впливали ковзні речовини, а саме Neusilin US 2, а також зразки багатофункціональних наповнювачів (MagGran або Cellactose 80) та наповнювачів на основі МКЦ (Vivarig марки 200 або 302). Кращі показники стійкості до роздавлювання та стираності таблеток забезпечували ковзні речовини, а саме Syloid 244 FP. Розпушуючі речовини, а саме натрію кроскармеллоза, мала визначальний вплив на час розпадання таблеток.

Для прийняття рішення про вибір оптимальних ДР використано узагальнений показник – функцію бажаності.

Висновки. Вивчено вплив 27-ми ДР на фармако-технологічні показники маси для таблетування та таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом. Установлено, що оптимальні показники якості таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом були отримані при використанні натрій крохмаль гліколяту марки VivaStar, Neusilin US 2, ПЕГ-6000, Prosolv EASY tab SP і SacheLac 80. Результати цього дослідження є основою для визначення оптимального кількісного співвідношення допоміжних речовин у складі таблеток з використанням регресійного аналізу.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) та пов'язані з нею ускладнення залишаються однією з основних проблем сучасної медицини. Це зумовлено декількома факторами: по-перше, значною поширеністю АГ; по-друге, труднощами у профілактиці та діагностиці ранніх стадій АГ, особливо серед молодих людей; по-третє, перешкодами в досягненні цільового АТ, обумовленими низькою прихильністю до лікування, побічними ефектами антигіпертензивних лікарських засобів та існуванням факторів навколишнього середовища, що потенціюють підвищення АТ [1–3].

Результати проведеного анкетного опитування [4] свідчать, що 95,1 % опитаних респондентів визнали за доцільне створення нових комбінацій препаратів для лікування АГ, виділивши наступні комбінації: раміприл / індапамід; бісопролол / індапамід; метопролол / раміприл / індапамід; раміприл / амлодипін / індапамід.

Комбінація β-адреноблокаторів (β-АБ) з діуретиком є однією з можливих комбінацій. β-АБ модулює такі можливі наслідки застосування діуретика, як тахікардія, гіпокаліємія та активація ренін-ангіотензивної системи. Діуретик може усунути затримку натрію, зумовлену використанням β-АБ [5].

Індапамід і бісопролол широко використовуються як діуретик тіазидного типу та високоселективний блокатор β1-адренорецепторів. Поєднання цих двох препаратів визнано прийнятним, що може значно збільшити антигіпертензивну ефективність без посилення побічних ефектів [6].

Для індапаміду і бісопрололу добова доза та біодоступність їхніх відповідних пероральних препаратів є досить близькими. Отже, щоб отримати очікуваний терапевтичний ефект, не потрібно пролонгувати дію одного з них [7]. Тому актуальною є розробка складу та технології комбінованого таблетованого засобу на основі бісопрололу фумарату з індапамідом.

Мета роботи. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні показники маси для таблетування та таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом з метою вибору кращих ексципієнтів для обґрунтування складу таблеток, отриманих методом прямого пресування.

Матеріали і методи. Для фармацевтичної розробки таблеток були обрані субстанції бісопрололу

фумарату (Syria Lifescience Ltd.) та індапаміду (KMP. RD. Dev. Lab. Com.17.In). Для розробки складу та технології таблеток вивчали основні фармако-технологічні показники порошків бісопрололу фумарату та індапаміду. Одержані дані, що наведені у таблиці 1, свідчать, що обрані субстанції характеризуються поганою текучістю, низькою насипною густиною та високими значеннями кута природного укусу. Тому важливим етапом розробки таблеток є раціональний вибір якісних факторів, а саме допоміжних речовин (ДР) та відповідної технології.

Для отримання експериментальних серій таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом використовували ДР із різними технологічними характеристиками, які об'єднані у 5 груп та рекомендуються для використання при отриманні таблеток методом прямого пресування. Перелік ДР, які вивчали при створенні таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом, наведено в таблиці 2.

Для вивчення п'яти факторів, з яких три фактори, включаючи фактор А (тип розпушувача), фактор В (тип ковзної речовини) та фактор С (тип змашуючої речовини) були вивчені на трьох рівнях, а дві групи факторів, зокрема, фактор D та фактор E, вивчалися на дев'яти рівнях, використовували п'ятифакторний експеримент на підставі греко-латинського куба другого порядку [8]. Кожна серія дослідів реалізована у двох повторностях.

Маси для таблетування готували за загальними правилами змішування багатокомпонентних порошків мас. Пресування таблеток здійснювали на лабораторному однопуансонному таблетному пресі при тиску 40 Н. Середня маса таблеток бісопрололу з індапамідом становила 0,15 г. Для вибору оптимального діаметра таблеток із середньою масою 0,15 г визначали насипний об'єм суміші для таблетування. При цьому необхідно враховувати, що висота таблетки повинна становити 30–45 % від її діаметра. Експериментально на ручному пресі було встановлено, що при використанні пуансонів із діаметром 7 мм одержані таблетки мали необхідну висоту.

Маси для таблетування досліджували за такими фармако-технологічними властивостями, як текучість, насипна густина та густина після усадки, індекс Кара, кут природного укусу [9]. Після цього пресували

Таблиця 1

Фармако-технологічні показники речовин бісопрололу фумарату та індапаміду

Назва показника	Значення для бісопрололу фумарату	Значення для індапаміду
Текучість, г/с	0,83±0,037	1,68±0,04
Кут природного укусу, град.	39±0,5	52±0,8
Насипна густина, V_0 , г /мл	0,259±0,002	0,329±0,002
Густина після усадки, V_{1250} , г/мл	0,387±0,004	0,341±0,003

Таблиця 2

Допоміжні речовини, які вивчали при розробці складу таблеток бисопрололу фумарату з індапамідом

Фактори	Рівні факторів
А – розпушувачі	a ₁ – натрій кроскармелоза
	a ₂ – натрій крохмаль гліколят VivaStar
	a ₃ – крохмаль прежелатинізований
В – ковзні речовини	b ₁ – кальцію силікат Florite PS-200
	b ₂ – Syloid 244 FP
	b ₃ – Neusilin US2
С – змащуючі речовини	c ₁ – ПЕГ 6000
	c ₂ – магнію стеарат
	c ₃ – натрію стеарил фумарат
D – наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози	d ₁ – Vivapur 102
	d ₂ – Vivapur 112
	d ₃ – Vivapur 302
	d ₄ – Vivapur 200
	d ₅ – Vivapur 12
	d ₆ – Vivapur 14
	d ₇ – Prosolv EASY tab SP
	d ₈ – Prosolv SMCC 50
	d ₉ – Prosolv SMCC 90
Е – наповнювачі багатфункціональні	e ₁ – лактоза моногідрат 200
	e ₂ – Ludipress
	e ₃ – Pearlitol 200 SD
	e ₄ – Sachelac 80
	e ₅ – Cellactose 80
	e ₆ – Emdex
	e ₇ – Emcompress
	e ₈ – MagGran
	e ₉ – сахароза Compri O

таблетки з діаметром пуансонів 7 мм і масою 0,15 г та оцінювали процес таблетування. Отримані таблетки досліджували за такими фармако-технологічними показниками як: однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стиранисть та розпадання [9]. Висновки щодо вибору оптимальних ДР робили за допомогою функції бажаності.

Результати й обговорення. Експериментальні дані піддавали статистичній обробці методом дисперсійного аналізу. Результати виражали за допомогою ранжованих рядів переваг та стовпчикових діаграм, що показують вплив конкретних ексципієнтів на досліджуваній показник якості. Результати дослідження фармако-технологічних показників наведені в таблиці 3.

Результати дисперсійного аналізу показали, що значний вплив на текучість одержаних мас для та-

блетування мають усі фактори. Враховуючи експериментально отримані значення F-критерію їх вплив можна проілюструвати таким ранжованим рядом: B > E > D > C > A.

Порівняння допоміжних речовин у групі ковзних речовин (В) дає наступний ряд переваг: Neusilin US 2 (b₃) > Florite PS-200 (b₁) > Syloid 244 FP (b₂). Маси для таблетування, до складу яких входили Neusilin US 2 та Florite PS-200, характеризувалися близькими значеннями текучості: 12,61 с / 100 г та 16,55 с / 100 г відповідно.

У групі Е (наповнювачі багатфункціональні) найкращі показники текучості забезпечувало введення Cellactose 80 (11,59 с / 100 г), який має перевагу над MagGran (13,17 с / 100 г), Emdex (13,81 с / 100 г), Sachelac 80 (14,37 с / 100 г), Emcompress (18,76 с / 100 г) та іншими досліджуваними речовинами.

Таблиця 3

Матриця планування експерименту і результати дослідження фармако-технологічних показників маси для таблетування з біспрололом фумаратом та індапамідом

№ серії	Фактор					Досліджуваний відгук (показник)									
	A	B	C	D	E	y_1	y_1^1	y_2	y_2^1	y_3	y_3^1	y_4	y_4^1	y_5	y_5^1
1	a_1	b_1	c_1	d_1	e_1	49,62	52,95	0,362	0,363	0,539	0,538	32,71	32,65	43	45
2	a_1	b_2	c_1	d_5	e_2	29,05	29,71	0,438	0,437	0,567	0,568	22,89	22,93	38	40
3	a_1	b_3	c_1	d_9	e_3	8,86	10,67	0,389	0,388	0,501	0,5	22,20	22,55	28	30
4	a_2	b_1	c_1	d_2	e_4	9,14	10,00	0,375	0,376	0,501	0,5	25,00	24,95	35	34
5	a_2	b_2	c_1	d_6	e_5	13,43	15,14	0,437	0,438	0,553	0,552	20,83	20,80	36	35
6	a_2	b_3	c_1	d_7	e_6	7,05	8,00	0,438	0,437	0,583	0,584	25,00	25,04	37	35
7	a_3	b_1	c_1	d_3	e_7	10,86	11,14	0,404	0,403	0,552	0,553	26,94	26,99	40	41
8	a_3	b_2	c_1	d_4	e_8	13,24	13,62	0,477	0,478	0,701	0,7	31,86	31,81	38	37
9	a_3	b_3	c_1	d_8	e_9	21,90	25,05	0,420	0,421	0,584	0,583	27,96	27,91	37	39
10	a_1	b_1	c_2	d_4	e_9	6,76	9,81	0,421	0,420	0,583	0,584	27,91	27,96	35	36
11	a_1	b_2	c_2	d_8	e_7	37,90	38,57	0,396	0,397	0,584	0,583	32,08	32,02	40	43
12	a_1	b_3	c_2	d_3	e_8	9,14	10,00	0,539	0,538	0,677	0,678	20,50	20,53	41	43
13	a_2	b_1	c_2	d_5	e_3	10,29	10,38	0,420	0,421	0,526	0,525	20,00	19,96	36	35
14	a_2	b_2	c_2	d_9	e_1	131,52	133,62	0,396	0,396	0,553	0,552	28,26	28,39	45	43
15	a_2	b_3	c_2	d_1	e_2	11,43	12,29	0,438	0,437	0,553	0,552	20,65	20,98	34	33
16	a_3	b_1	c_2	d_6	e_6	8,00	8,48	0,427	0,428	0,553	0,552	22,64	22,60	36	35
17	a_3	b_2	c_2	d_7	e_4	23,81	24,57	0,457	0,456	0,617	0,618	26,05	26,09	39	41
18	a_3	b_3	c_2	d_2	e_5	9,24	9,33	0,421	0,420	0,525	0,526	19,96	20,00	40	39
19	a_1	b_1	c_3	d_7	e_5	9,81	12,57	0,345	0,344	0,4565	0,457	24,42	24,64	37	36
20	a_1	b_2	c_3	d_2	e_6	25,43	25,90	0,478	0,477	0,617	0,618	22,65	22,69	43	41
21	a_1	b_3	c_3	d_6	e_4	9,24	9,43	0,477	0,477	0,637	0,636	25,00	25,12	37	36
22	a_2	b_1	c_3	d_8	e_8	16,48	16,57	0,447	0,446	0,601	0,6	25,50	25,79	39	37
23	a_2	b_2	c_3	d_3	e_9	28,38	32,38	0,500	0,501	0,678	0,677	26,14	26,11	41	39
24	a_2	b_3	c_3	d_4	e_7	7,05	7,05	0,526	0,525	0,677	0,678	22,42	22,45	34	32
25	a_3	b_1	c_3	d_9	e_2	22,38	22,67	0,376	0,375	0,5	0,501	24,95	25,00	32	34
26	a_3	b_2	c_3	d_1	e_3	55,14	57,33	0,421	0,420	0,588	0,589	28,52	28,57	42	43
27	a_3	b_3	c_3	d_5	e_1	24,38	26,86	0,437	0,438	0,619	0,617	29,17	29,24	42	44

Примітки: y_1 і y_1^1 – текучість маси для таблетування першої і другої серій відповідно, с/100 г; y_2 і y_2^1 – насипна густина маси для таблетування першої і другої серій відповідно, г/см³; y_3 і y_3^1 – густина після усадки маси для таблетування першої і другої серій відповідно, г/см³; y_4 і y_4^1 – індекс Кара маси для таблетування першої і другої серій відповідно, %; y_5 і y_5^1 – кут природного укоси маси для таблетування першої і другої серій відповідно.

Серед ДР на основі МКЦ (фактор D) найбільший вплив на показник текучості мали МКЦ марки Vivapur 200 (d_4), Vivapur 14 (d_6) та Prosolv EASY tab SP (d_7).

Вплив різних груп ДР на насипну густину маси для таблетування ілюструє наступний ранжований ряд: $B > D > E > C > A$. Ряд переваг для групи ковзних речовин (фактор B) можна зобразити наступним чином: Neusilin US 2 (b_3) > Syloid 244 FP (b_2) > Florite PS-200 (b_1).

Лідером серед ДР на основі МКЦ (фактор D) є Vivapur 302 (d_3), якому поступилися інші речовини. При дослідженні насипної густини мас для таблетування було встановлено, що серед наповнювачів багатofункціональних (фактор E), використання речовини MagGran (0,488 г/см³) забезпечило найкращі показники досліджуваного фактора. Близькими за значеннями насипних густин були порошкові маси з Emdex (0,458 г/см³), саха-

розою Comprі O (0,447 г/см³) та Emcompress (0,442 г/см³).

Ранговий порядок впливу досліджуваних факторів на густину після усадки має такий вигляд: $B > E > D > C > A$. Найкращу усадку мали маси для таблетування, до складу яких як ковзні речовини (фактор В) входили Syloid 244 FP і Neusilin US 2, які характеризувалися близькими значеннями – 0,606 г/см³ та 0,595 г/см³ відповідно.

Згідно з результатами дослідження впливу рівнів фактора Е (наповнювачі багатофункціональні) на густину після усадки, найкращі значення отримали при використанні MagGran (0,66 г/см³), який мав перевагу над іншими рівнями даного фактора.

Серед рівнів фактора D (речовини на основі МКЦ) найбільший вплив на густину після усадки забезпечували Vivapur 200 (0,653 г/см³), Vivapur 302 з близьким значенням 0,639 г/см³, які мають перевагу над іншими ДР з цієї групи.

Результати дисперсійного аналізу показують, що за впливом на показники індексу Кара вивчені групи ДР можна розмістити в такий ряд: $E > B > A > D > C$.

Серед вивчених наповнювачів багатофункціональних (фактор Е) оптимальні значення індексу Кара забезпечують: Cellactose 80 (21,78 %) та Ludipress (22,9 %). Найкращі значення індексу Кара з групи ковзних речовин (фактор В) забезпечує Neusilin US2 (23,71 %), який переважає над Florite PS-200 (24,24 %) та Syloid 244 FP (26,59 %).

Ранжований ряд переваг досліджуваних факторів на кут природного укусу має такий вигляд: $B > E > D > A > C$.

Neusilin US2 забезпечував найменший показник кута природного укусу серед вивчених наповнювачів з групи ковзних речовин (фактор В), що становив 36,72°. У групі багатофункціональних наповнювачів за впливом на кут природного укусу перевагу мали Ludipress (e₂), Pearlitol 200 SD Manitol (e₃) та SacheLac 80 (e₄).

Результати дослідження фармако-технологічних властивостей маси для таблетування на основі бісопрололу фумарату з індапамідом вказують на можливість отримання таблеток методом прямого пресування.

Отримані маси для таблетування пресували на таблетпресі, отримуючи таблетки з діаметром 7 мм та середньою масою 0,15 г. У процесі пресування таблеток на основі бісопрололу фумарату з індапамідом проводили оцінку процесу пресування за п'ятибальною шкалою. Процес пресування оцінювали за такими критеріями: засипка матриці, зусилля виштовхування таблеток з матриці, налипання маси до прес-інструменту. У всіх досліджуваних серіях маса і таблетки не підліпають до прес-інструменту, таблетки виштовхуються без особливого зусилля.

За ефективністю впливу досліджуваних факторів на процес пресування мас для таблетування бісо-

прололу фумарату з індапамідом ряд переваг має наступний вигляд: $B > E > D > C$, при незначущості фактора А.

На процес таблетування мас для таблетування найбільший вплив з групи ковзних речовин (фактор В) мав Neusilin US 2. Ряд переваг впливу рівнів фактора Е (наповнювачі багатофункціональні) виглядає наступним чином: SacheLac 80 (e₄) = Cellactose 80 (e₅) > сахароза Comprі O (e₉) = Ludipress (e₂) > Emdex (e₆) > Emcompress (e₇) > Pearlitol 200 SD Manitol (e₃) > MagGran (e₈) > лактоза моногідрат 200 (e₁).

Отримані таблетки досліджували за такими фармако-технологічними показниками: однорідність маси (y₇), стійкість до роздавлювання (y₈), стираність (y₉), розпадання (y₁₀). Висновки щодо вибору оптимальних ДР робили за допомогою функції бажаності (D).

Матрицю планування експерименту та результати дослідження фармако-технологічних показників таблеток наведено в таблиці 4.

Результати статичного аналізу експериментальних даних із вивчення впливу досліджуваних факторів та їхніх рівнів на однорідність маси таблеток показали, що характер впливу вивчених факторів ілюструє така послідовність: $D > E > B > res$ при статистичній незначущості факторів А та С.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що у групі наповнювачів на основі целюлози мікрокристалічної (фактор D) найменші значення відхилень від середньої маси забезпечувала МКЦ 14 (2,42 %), який значно поступались Prosolv EASY tab SP (2,92 %) та Prosolv SMCC 50 (2,97 %) та ін.

Серед наповнювачів багатофункціональних (фактор Е) найкращі показники однорідності маси таблеток забезпечував SacheLac 80 (2,20 %), який має значну перевагу над іншими речовинами з цієї групи. Серед рівнів фактора В (ковзні речовини) виділився Florite PS-200.

Вплив факторів на показник стираності таблеток можна продемонструвати в такій послідовності: $B > E > A > D > C$.

Графічне зображення впливу ковзних речовин (фактор В) на стираність таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом проілюстровано на рисунку 1.

Ранжований ряд переваг наповнювачів багатофункціональних (фактор Е) на стираність таблеток має такий вигляд: Ludipress (0,091 %) > MagGran (0,106 %) > Cellactose 80 (0,121 %) > Emdex (0,135 %) > Pearlitol 200 SD Manitol (0,14 %) > сахароза Comprі O (0,178 %) > Emcompress (0,205 %) > SacheLac 80 (0,208 %) > лактоза моногідрат 200 (0,235 %). У досліджуваних групах факторів А, D та С «лідерами» за впливом на стираність таблеток стали натрію крохмаль гліколят (a₂), Prosolv EASY tab SP (d₇), магній стеарат (c₂).

При проведенні дисперсійного аналізу встановлено, що для стійкості таблеток до роздавлювання зна-

Таблиця 4

Матриця планування та результати дослідження фармако-технологічних показників таблеток бісопрололу з індапамідом

№	A	B	C	D	E	y_6	y_6^1	y_7	y_7^1	y_8	y_8^1	y_9	y_9^1	y_{10}	y_{10}^1	D	D ¹
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	1	2	4,54	3,87	42,33	41,33	0,17	0,19	0,3	0,35	0,0	0,00
2	a ₁	b ₂	c ₁	d ₅	e ₂	5	4	4,12	3,43	124,66	121,66	0,12	0,13	4,5	5,06	0,9	0,89
3	a ₁	b ₃	c ₁	d ₉	e ₃	5	4	4,60	3,32	186,33	196,33	0,19	0,21	3,65	5,1	0,89	0,90
4	a ₂	b ₁	c ₁	d ₂	e ₄	5	5	1,55	1,43	95,33	88,33	0,21	0,23	4,03	4,52	0,9	0,90
5	a ₂	b ₂	c ₁	d ₆	e ₅	5	5	2,55	2,05	154,00	144,00	0,07	0,08	9,83	11,38	0,77	0,73
6	a ₂	b ₃	c ₁	d ₇	e ₆	5	5	3,69	3,52	112,33	111,00	0,03	0,04	10,25	10,75	0,71	0,70
7	a ₃	b ₁	c ₁	d ₃	e ₇	5	4	4,93	3,65	65,66	76,33	0,26	0,28	6,67	8,11	0,67	0,75
8	a ₃	b ₂	c ₁	d ₄	e ₈	2	3	4,54	3,74	109,66	118,00	0,05	0,06	3,28	4,42	0,0	0,48
9	a ₃	b ₃	c ₁	d ₈	e ₉	5	5	2,98	2,65	99,03	98,00	0,32	0,34	35,45	36,88	0,0	0,00
10	a ₁	b ₁	c ₂	d ₄	e ₉	5	5	3,46	2,86	81,7	76,33	0,13	0,15	10,08	10,63	0,66	0,66
11	a ₁	b ₂	c ₂	d ₈	e ₇	1	2	2,41	2,22	101,33	94,46	0,03	0,04	1,05	1,03	0,00	0,00
12	a ₁	b ₃	c ₂	d ₃	e ₈	5	4	4,88	3,76	102,36	94,46	0,13	0,15	0,9	0,95	0,84	0,85
13	a ₂	b ₁	c ₂	d ₅	e ₃	5	5	3,30	3,12	81,16	84,43	0,11	0,100	7,75	8,13	0,87	0,87
14	a ₂	b ₂	c ₂	d ₉	e ₁	1	2	3,44	3,21	83,93	82,43	0,30	0,31	4,51	4,81	0	0
15	a ₂	b ₃	c ₂	d ₁	e ₂	3	4	4,48	3,86	105,10	106,3	0,11	0,10	7,3	7,59	0,72	0,85
16	a ₃	b ₁	c ₂	d ₆	e ₆	4	4	2,65	2,06	102,00	95,46	0,19	0,21	23,07	23,42	0,0	0,00
17	a ₃	b ₂	c ₂	d ₇	e ₄	5	5	2,73	2,32	73,93	78,53	0,17	0,18	1,91	2,26	0,88	0,89
18	a ₃	b ₃	c ₂	d ₂	e ₅	5	5	3,75	3,34	91,40	93,63	0,15	0,16	7,62	8,06	0,85	0,86
19	a ₁	b ₁	c ₃	d ₇	e ₅	5	5	2,76	2,47	74,00	82,00	0,14	0,13	2,04	2,28	0,9	0,91
20	a ₁	b ₂	c ₃	d ₂	e ₆	3	2	4,46	3,52	82,06	95,00	0,16	0,18	1,94	2,33	0,74	0,00
21	a ₁	b ₃	c ₃	d ₆	e ₄	5	5	2,79	2,43	60,03	82,86	0,22	0,24	0,4	0,5	0,87	0,90
22	a ₂	b ₁	c ₃	d ₈	e ₈	2	3	4,06	3,47	70,56	76,10	0,12	0,13	1,55	1,85	0,0	0,74
23	a ₂	b ₂	c ₃	d ₃	e ₉	3	2	4,94	3,67	94,23	98,40	0,06	0,07	9,12	9,73	0,59	0,00
24	a ₂	b ₃	c ₃	d ₄	e ₇	5	5	2,51	2,20	83,83	83,56	0,32	0,30	1,05	1,23	0,92	0,93
25	a ₃	b ₁	c ₃	d ₉	e ₂	4	5	2,72	2,52	96,08	97,66	0,04	0,05	15,74	17,17	0,0	0,00
26	a ₃	b ₂	c ₃	d ₁	e ₃	1	2	3,73	3,21	107,16	100,96	0,11	0,12	17,25	17,12	0,0	0,00
27	a ₃	b ₃	c ₃	d ₅	e ₁	2	3	4,70	4,21	71,83	70,56	0,23	0,21	3,8	4,52	0,0	0,69

Примітки: y_6 і y_6^1 – оцінка процесу пресування для першої і другої серій відповідно; y_7 і y_7^1 – однорідність маси таблеток для першої і другої серій відповідно, %; y_8 і y_8^1 – стійкість до роздавлювання таблеток першої і другої серій відповідно, Н; y_9 і y_9^1 – стиранисть таблеток першої і другої серій дослідів відповідно, %; y_{10} і y_{10}^1 – розпаданя таблеток першої і другої серій дослідів відповідно, хв; D і D¹ – функція бажаності для першої і другої серій дослідів відповідно.

чуцність факторів розташована в послідовності: B > C > E > D > A.

Таблетки, до складу яких входили Syloid 244 FP (b₂), характеризувалися найбільшими значеннями міцності. Враховуючи результати дисперсійного аналізу зроблено висновок, що «лідером» у групі змашуючих речовин (фактор С) є ПЕГ 6000. У групі наповнювачів багатofункціональних (фактор E) найкращі результати показав Pearlitol 200 SD Manitol (e₃), а найгірші ковзних моногідрат 200 (e₁).

Наступним важливим технологічним показником таблеток, не покритих оболонкою, є час, за який вони будуть розпадатися. Час розпаданя для комбінованих антигіпертензивних таблеток на основі бісопрололу та індапаміду в усіх проведених дослідях, окрім № 9, 16, 25 знаходився у межах до 15 хв. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних часу розпаданя таблеток свідчать, що статистично значущими за впливом на розпаданя таблеток є всі фактори, які можна розмістити в наступний ряд пере-

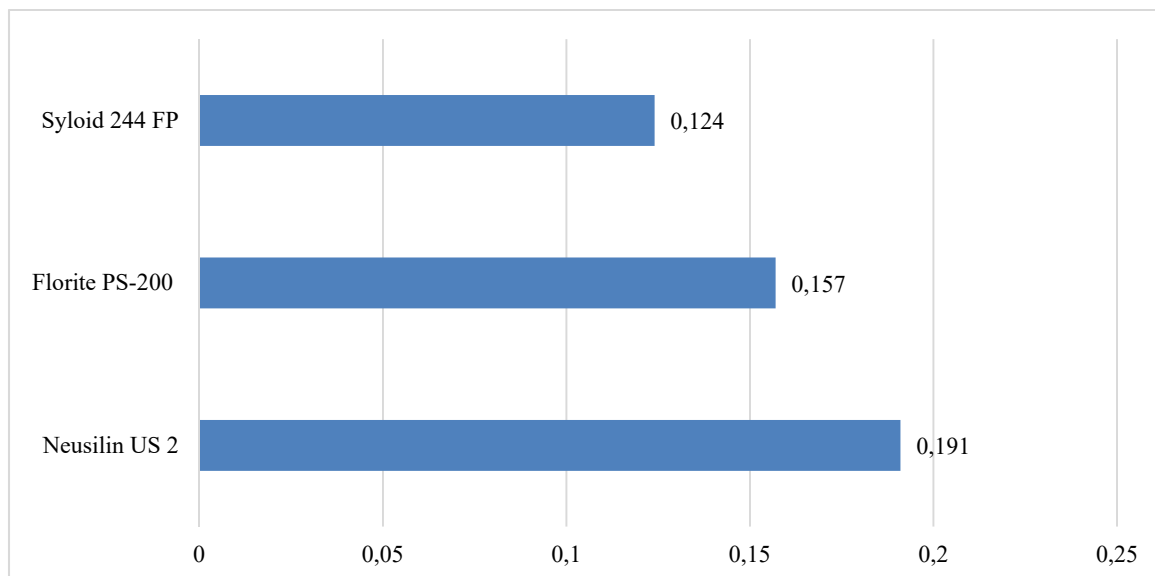


Рис. 1. Ранговий вплив ковзних речовин (фактор В) на стираність таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом.

ваг: $A > E > D > C > B$. Ранговий вплив розпушувачів (фактор А) зображено на рисунку 2.

Найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входила натрій кроскармеллоза (a_1). MagGran (e_6) та SacheLac 80 (e_4) з групи наповнювачів багатофункціональних (фактор Е) забезпечують найкращі показники розпадання, які мають перевагу над іншими досліджуваними речовинами.

Щодо ДР із групи змащуючих та ковзних речовин (фактори С та В), то найкращих результатів розпа-

дання – 6,09 хв та 6,19 хв відповідно, – було досягнуто при використанні натрій стеарилфумарату (c_3) та Syloid 244 FP (b_2).

Для подальших досліджень з вибору оптимального складу таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом з кожної групи ДР відбирали лідерів за вивченими показниками. За допомогою графічної функції бажаності перевели значення відгуків у безрозмірну функцію бажаності. Знайдені безрозмірні значення d підставляли у рівняння і отримували узагальнений показник D .

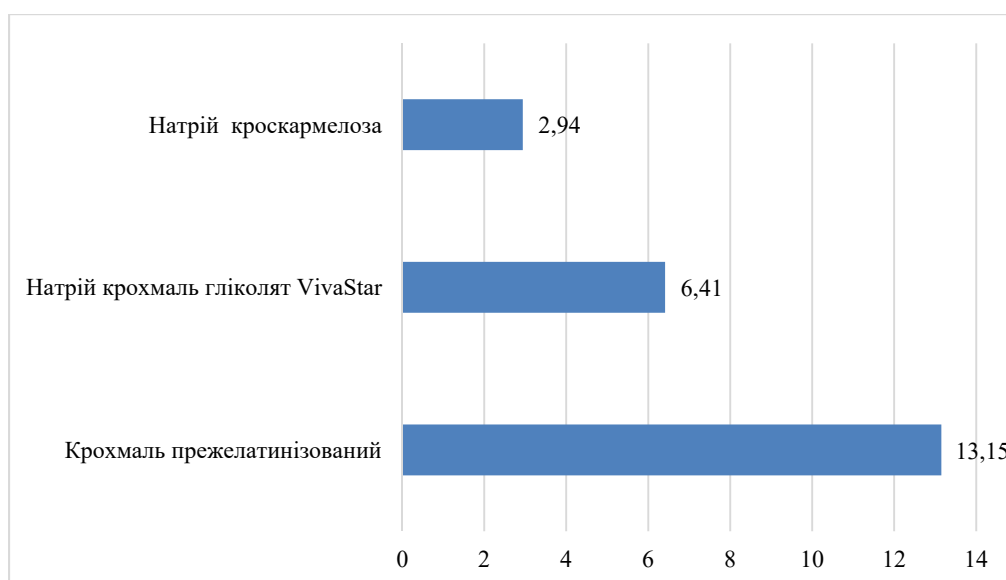


Рис. 2. Ранговий вплив розпушувачів (фактор А) на час розпадання таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом.

Результати дисперсійного аналізу показали, що домінуючий вплив на функцію бажаності мали розпушуючі речовини (фактор А), а саме натрій крохмаль гліколят марки VivaStar, який має значну перевагу над іншими досліджуваними представниками з цієї групи. Наступним фактором за ступенем впливу на узагальнений показник якості були ковзні речовини (фактор В). Серед цієї групи виділився Neusilin US 2. Серед наповнювачів багатофункціональних (фактор Е) «лідером» став SacheLac 80, якому незначно поступилася Cellactose 80. У групі наповнювачів на основі МКЦ (фактор D) за результатами середніх значень розрахованого відгуку кращі показники отримано при використанні Prosolv EASY tab SP.

У групі змащуючих речовин (фактор С) немає однозначного «лідера» за впливом на узагальнений показник якості. ПЕГ 6000 має невелику перевагу перед магній стеаратом.

Перспективним напрямком подальших досліджень є розробка оптимального складу комбінова-

них антигіпертензивних таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом. Результати цього дослідження є основою для визначення оптимального складу таблеток, з використанням регресійного аналізу для визначення кількісного співвідношення допоміжних речовин.

Висновки. Вивчено вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування та таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом. За результатами дисперсійного аналізу експериментальних даних та значень функції бажаності було обрано кращі допоміжні речовини для розробки складу комбінованих антигіпертензивних таблеток. Установлено, що оптимальні показники якості таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом були отримані при використанні натрій крохмаль гліколяту марки VivaStar, Neusilin US 2, ПЕГ-6000, Prosolv EASY tab SP і SacheLac 80.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

STUDY OF THE INFLUENCE OF EXCIPIENTS ON THE PHARMACO-TECHNOLOGICAL INDICATORS OF THE TABLETS OF BISOPROLOL FUMARATE AND INDAPAMIDE

N. V. Malanchuk, M. B. Demchuk, T. A. Hroshovyi

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
malanchuc_nv@tdmu.edu.ua

The aim of the work. Study of the influence of excipients on the pharmaco-technological parameters of powder masses and tablets of bisoprolol fumarate with indapamide.

Materials and Methods. Bisoprolol fumarate and indapamide powders; 27 excipients from the groups of disintegrants, sliding agents, lubricants, diluents based on microcrystalline cellulose (MCC) and multifunctional fillers were chosen for the pharmaceutical development of tablets. A five-factors experiment based on the Graeco-Latin cube of the second order was used to study the influence of excipients.

Tablets were obtained by direct compression. The study of the properties of the powder mixtures and the quality indicators of the tablets was carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The process of pressing tablets and their appearance were also evaluated. Conclusions regarding the selection of optimal excipients were made using the desirability function.

Results and Discussion. The results of the study show that the flowability, bulk and tapped density, the angle of repose of the powder mixtures and the evaluation of the pressing process were most affected by sliding agents, namely Neusilin US 2, as well as samples of multifunctional fillers (MagGran or Cellactose 80) and fillers based on MCC (Vivapur 200 or 302). Better indicators of hardness testing and friability of tablets were provided by sliding substances, namely Syloid 244 FP. Disintegrants, namely sodium croscarmellose, had a decisive effect on the time of disintegration of tablets. To make a decision on the selection of optimal excipients used a generalized indicator – the desirability function.

Conclusions. The influence of the 27 excipients on the pharmaco-technological indicators of powder masses and tablets of bisoprolol fumarate with indapamide was studied. It was established that the optimal quality indicators of tablets with bisoprolol fumarate and indapamide were obtained when using sodium starch glycolate type VivaStar, Neusilin US 2, PEG-6000, Prosolv EASY tab SP and SacheLac 80. The results of this study are the basis for determining the optimal quantitative ratio of excipients in composition of tablets using regression analysis.

Key words: antihypertensive drugs; tablets; direct compression; bisoprolol fumarate; indapamide; excipients; pharmaco-technological indicators.

Перелік бібліографічних посилань

1. Сіренко Ю. М., Рековець О. Л., Радченко Г. Д. Артеріальна гіпертензія та стрес: С-тип артеріальної гіпертензії та резистентність до антигіпертензивної терапії. *Клінічні дослідження. Артеріальна гіпертензія*. 2022. Т. 15, № 3–4. С. 18–29. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.342>
2. Байгуш Ю. В., Слободянюк М. М. Дослідження асортименту та доступності блокаторів бета-адренорецепторів у роздрібному сегменті вітчизняного фармацевтичного ринку. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2016. Т. 2, № 1. С. 13–21.
3. Толочко В. М., Міщенко О. Я., Адонкіна В. Ю. Бета-адреноблокатори: дослідження асортименту, соціально-економічної доступності та обсягів споживання в Україні. *Scientific Journal «Science rise»*. 2015. № 12/4(17). С. 20–26.
4. Malanchuk N. V., Demchuk M. B. The study of doctors' attitude to the use of fixed combinations in the therapy of arterial hypertension. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9, № 2. С. 26–34. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.289>
5. Лазарев П. О. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії із застосуванням бета-блокаторів згідно з сучасними рекомендаціями. *Артеріальна гіпертензія*. 2022. Т. 15, № 3–4. С. 3–7. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.340>
6. Сайт Компендіум [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://compendium.com.ua>
7. Dual-directional regulation of drug permeating amount by combining the technique of ion-pair complexation with chemical enhancers for the synchronous permeation of indapamide and bisoprolol in their compound patch through rabbit skin. Wenting Song, Dongmei Cun, Peng Quan, et al. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015. Vol. 91. P. 59–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.01.025>
8. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Грошовий Т. А. та ін. Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. 368 с.
9. 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.

References

1. Sirenko YuM, Rekovets OL, Radchenko HD. Arterialna hipertenzia ta stres: S-tip arterialnoii hipertenziii ta rezystentnist do antyhipertenzivnoii terapii. *KLINICHNI DOSLIDZHENNIA. ARTERIALNA HIPERTENZIIA*. 2022;15(3-4):8-29. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.342>
2. Bayhush YuV, Slobodyanyuk MM. Doslidzhennia asortymentu ta dostupnosti blokatoriv beta-adrenoretseptoriv u rozdribunomu sehmenti vitchyznianoho farmatsevtichnoho rynku. *Sotsialna farmatsiia v okhroni zdorovia*. 2016;2(1):13-21.
3. Tolochko VM, Mishchenko OYa, Adonkina VYu. Beta-adrenoblokatory: doslidzhennia asortymentu, sotsialno-ekonomichnoii dostupnosti ta obsiahiv spozhyvannia v Ukraini. *Scientific Journal «Science rise»*. 2015;12/4(17):20-26.
4. Malanchuk NV, Demchuk MB. The study of doctors' attitude to the use of fixed combinations in the therapy of arterial hypertension. *Sotsialna farmatsiia v okhroni zdorovia*. 2023;9(2):26-34. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.289>
5. Lazaryev PO. Kombinovana terapiia arterialnoii hipertenziii z zastosuvannyam beta-blokatoriv z hidno z suchasnymy rekomendatsiiamy. *Arterialna hipertenzia*. 2022; 15(3-4):3-7. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.340>
6. Sait Kompendium [Elektronni resurs]. – Rezhym dostupu: <https://compendium.com.ua>
7. Wenting Song, Dongmei Cun, Peng Quan, Nannan Liu, Yang Chen, Hongxia Cui, Rongwu Xiang, Liang Fang. Dual-directional regulation of drug permeating amount by combining the technique of ion-pair complexation with chemical enhancers for the synchronous permeation of indapamide and bisoprolol in their compound patch through rabbit skin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;91:59–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.01.025>
8. Hroshovi TA, Martseniuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Hureeva SM. Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsiui. Ternopil: Ukrmedknyha, 2008. 368 s.
9. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / Derzhavne pidpriemstvo «Ukrayinskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – 2-he vyd. – Kharkiv : Derzhavne pidpriemstvo «Ukrayinskyi naukovyi farmakopeynyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. T. 1. 1128 s.

Відомості про авторів

Маланчук Н. В. – асистент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, Україна. E-mail: malanchuk_nv@tdmu.edu.ua ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0175-7502>.

Демчук М. Б. – канд. фармац. наук, доцент закладу вищої освіти кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, Україна. E-mail: pavljukm@tdmu.edu.ua ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9105-2302>.

Грошовий Т. А. – д. фармац. наук, професор. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>.

Information about the authors

Malanchuk N. V. – Assistant of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: malanchuc_nv@tdmu.edu.ua ORCID: (<https://orcid.org/0000-0002-0175-7502>).

Demchuk M. B. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: pavljukm@tdmu.edu.ua ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9105-2302>.

Hroshovyi T. A. – DSc (Pharmacy), Professor ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>.