

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615. 014: 615. 324: 599. 731.1-035.51

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ КРІОЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОДЕРМИ СВИНІ

©Ю. А. Равлів, Т. А. Groшовий, О. В. Тригубчак

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: методом регресійного аналізу встановлено вплив кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині, розроблено оптимальний склад готової лікарської форми.

Ключові слова: таблетки на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині, математичне планування експерименту, допоміжні речовини.

Вступ. Для розробки складу та технології таблеток обґрунтовано доцільність створення таблеток на основі кріоліофілізованої ксеродерми свині [1]. У попередніх дослідженнях вивчали вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток на основі кріоліофілізованої ксеродерми свині. Найкращі результати таблеток було отримано при використанні кріоліофілізованої ксенодерми з розміром частинок 1,0–1,5 мм, а також встановлено вплив 24 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині [5]. Після проведених подальших досліджень вибрано раціональні допоміжні речовини, а також вивчено вплив шести кількісних факторів на основні фармако-технологічні властивості таблеток [6].

Мета роботи – дослідження зміни фармако-технологічних показників таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині залежно від введеної кількості допоміжних речовин, враховуючи їх взаємодії. Досліджувані кількості допоміжних речовин (фактори) та їх рівні наведено в таблиці 1.

З метою покращення розпадання таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині вводили 6 % поліплазодону ХЛ 10. Як змащувальну речовину використовували магнію стеарату в кількості 1 % від середньої маси таблеток, яку доводили необхідною кількістю МКЦ 102. Після

ретельного змішування масу для таблетування пресували на таблетній машині ударного типу з діаметром пуансонів 10 мм.

Методи дослідження. Отримані таблетки випробовували згідно з фармакопейними вимогами [2]. Проводили випробування однорідності маси, стійкості до роздавлювання, стираності та розпадання таблеток. Матрицю планування експерименту [3] і результати досліджень таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині наведено в таблиці 2.

Для вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині використовували метод регресійного аналізу, що дозволяє побудувати математичні моделі – рівняння регресії, які описують процес зміни досліджуваного фармако-технологічного показника залежно від досліджуваних факторів [2]. Для автоматизації розрахунку використовували розроблену комп'ютерну програму в режимі Microsoft Excel.

Результати й обговорення. Вплив кількостей допоміжних речовин на однорідність маси таблеток демонструє таке рівняння регресії:

$$y_1 = 4,124 + 0,308x_1 + 0,232x_2 + 0,275x_3 + 0,189x_1x_3 - 0,715x_1^2 - 0,331x_2^2 - 0,441x_3^2.$$

У запропоновану та наступні моделі включили лише значущі коефіцієнти. Дане рівняння виявилось адекватним, оскільки $F_{\text{експ.}}$ становить

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, що вивчалися при розробці оптимального складу таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині

Фактор	Рівень фактора				
	- α	-1	0	+1	+ α
X ₁ – кількість неуселіну, %	0,66	1	1,5	2	2,34
X ₂ – кількість сорбіту, %	0,32	1	2	3	3,68
X ₃ – кількість просолву 90, %	6,59	10	15	20	23,41

Таблиця 2. Матриця планування експерименту і результати досліджень таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині

№ за/п	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄
1	+	+	+	4,15	68	0,73	16
2	-	+	+	2,50	54	0,79	13
3	+	-	+	2,84	63	0,65	16
4	-	-	+	2,21	38	0,90	12
5	+	+	-	2,91	56	0,65	17
6	-	+	-	2,43	38	0,84	11
7	+	-	-	2,37	62	0,74	12
8	-	-	-	2,08	30	0,98	12
9	+α	0	0	2,38	66	0,60	12
10	-α	0	0	1,69	27	0,93	10
11	0	+α	0	3,32	61	0,71	15
12	0	-α	0	2,92	49	0,78	13
13	0	0	+α	3,36	61	0,69	24
14	0	0	-α	2,26	43	0,97	12
15	0	0	0	3,99	57	0,78	18
16	0	0	0	3,90	57	0,75	24
17	0	0	0	4,13	56	0,71	20
18	0	0	0	4,38	57	0,79	18
19	0	0	0	4,29	56	0,77	20
20	0	0	0	4,08	56	0,79	26

Примітки: y₁ – однорідність маси таблеток, ±%; y₂ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₃ – стиральність таблеток, %; y₄ – розпадання, хв.

1,52 і це менше від табличного значення F_{0,05;10,5} = 4,74.

Однорідність маси таблеток, яку вивчали, фактори на основних досліджувальних рівнях становить 4,124 %. Відносно стандартне відхилення збільшується на 0,232–0,308 % при вивченні факторів на верхньому рівні. Незначне збільшення однорідності маси таблеток спостерігали при взаємодії факторів x₁ та x₃. При додаванні неуселіну на рівні зіркової точки спостерігали суттєве (на 0,715 %) зниження однорідності маси таблеток. Додавання x₂ та x₃ на рівні зіркових точок приводить до зниження однорідності маси таблеток.

Вплив кількостей допоміжних речовин на стійкість таблеток до роздавлювання ілюструє дана математична модель:

$$y_2 = 56,47 + 11,32x_1 + 3,16x_2 + 4,93x_3 - 3,13x_1x_2 - 1,38x_1x_3 + 2,38x_2x_3 - 3,48x_1^2 - 0,47x_2^2 - 1,53x_3^2$$

(F_{експ.} = 2,57).

При вивченні досліджуваних факторів на нульовому рівні стійкість таблеток становила 56 Н, а при 2 % неуселіну спостерігали збільшення

стійкості таблеток до роздавлювання на 11,32 Н. При додаванні фактора x₂ і x₃ стійкості таблеток до роздавлювання незначно збільшується, також спостерігаємо взаємодію кількості неуселіну з іншими досліджувальними речовинами, що приводить до незначного зниження стійкості таблеток до роздавлювання. Взаємодія факторів x₂ і x₃ збільшує досліджуваний показник на 2,38 Н. Усі досліджувальні фактори на рівні зіркових точок призводять до незначного зниження стійкості таблеток до роздавлювання.

Вплив кількостей допоміжних речовин на стиральність таблеток описує рівняння регресії:

$$y_3 = 0,76 - 0,03x_2 - 0,04x_3 + 0,03x_1x_2 + 0,02x_3^2$$

(F_{експ.} = 1,66).

При вивченні на нульовому рівні стиральність досліджувальних таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині становила 0,76 %, при додаванні 3 % сорбіту спостерігали зниження стиральності таблеток на 0,03 %. Додавання 20 % просолву 90 приводило до зниження стиральності таблеток на 0,04 %. Взаємодія факторів x₁ та x₂ призводить до підвищення стиральності таблеток на 0,03%. При введенні фактора x₃ на рівні зіркової точки зростає даний показник на 0,02 %.

Вплив кількостей допоміжних речовин на розпадання таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині зображено у вигляді наступної математичної моделі:

$$y_4 = 21,01 - 3,60x_1^2 - 2,54x_2^2$$

(F_{експ.} = 0,54).

При вивченні запропонованих кількостей допоміжних речовин на нульовому рівні розпадання таблеток становило 21,01 хвилини. При додаванні фактора x₁ на рівні зіркової точки скорочує час розпадання таблеток на 3,60 хвилини. Введення в таблетку масу фактора x₂ призводить до зменшення тривалості розпадання таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині на 2,54 хвилини.

Висновки. 1. Проведені дослідження дозволили встановити взаємозв'язок між кількістю допоміжних речовин та фармако-технологічними властивостями таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

2. Отримано математичні моделі, що описують залежність показників якості таблеток від вивчених факторів.

3. Запропоновано оптимальний склад на одну таблетку на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

4. На основі проведених досліджень отримано патент на винахід [4].

Література

1. Грошовий Т. А. Використання біологічно активних речовин кріоліофілізованої ксенодерми свині в фармацевтичній практиці / Т. А. Грошовий, Ю. А. Равлів // Матеріали IV Междисциплинарной конференции «Биологические активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (27 мая - 1 июня 2013 года). – Новый Свет. – 2013.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
4. Пат. UA 102645 МПК (2013.01), А 61 К 9/20(2006.01), А 61 К 35/36 (2006.01), А 61 Р 3/00. Таблетований засіб на основі кріоліофілізованої шкіри свині / Грошовий Т. А., Дем'яненко В. В., Цимбалюк А. В., Равлів Ю. А. – Заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського. – №102645; заявл. 25.05.2012; опубл. 25.07.2013, Бюл. № 14, 2013 р. – 4 с.
5. Равлів Ю. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при створенні таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині / Ю. А. Равлів, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 3 (23). – С. 67–71.
6. Равлів Ю. А. Исследования количества вспомогательных веществ для получения таблеток на основе свиной / Ю. А. Равлив, О. В., Тригубчак, Т. А. Грошовой // Сборник статей пятнадцатой международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования, разработка и применение высоких технологий в промышленности и экономике» (25–26 апреля 2013 года) Санкт-Петербург, Россия. – 2013. – С. 273–280.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ КРИОЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ КСЕНОДЕРМЫ СВИНЬИ

Ю. А. Равлив, Т. А. Грошовый, О. В. Тригубчак

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: методом регрессионного анализа установлено влияние количеств вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства таблеток на основе криолиофилизированной ксенодермы свиньи, разработан оптимальный состав готовой лекарственной формы.

Ключевые слова: таблетки на основе криолиофилизированной ксенодермы свиньи, математическое планирование эксперимента, вспомогательные вещества.

OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY BASED TABLETS KRIOLIOFILIZAT XENODERM OF PIG

Yu. A. Ravliv, T. A. Hroshovyi, O. V. Tryhubchak

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the method of regression analysis the influence of the amount of excipients in the pharmaco-technological properties of tablets based krioliofilizat xenoderm of pig developed an optimal composition of the finished dosage form.

Key words: tablets based krioliofilizat xenoderm of pig, mathematical experiment planning, excipients.