

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ

©В. М. Коваль, Т. А. Groшовий

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив трьох кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагінату; розроблено оптимальний склад та технологію таблеток цинку аспарагінату методом прямого пресування.

Ключові слова: таблетки, цинку аспарагінат, метод прямого пресування, рівняння регресії.

Вступ. Цинк – життєво важливий і незамінний мікроелемент. Дефіцит цинку можуть виникати ряд причин, зокрема неправильне харчування, порушення процесу всмоктування у слизовій оболонці кишечника, неадекватне або порушене зв'язування цинку з альбумінами, погане засвоєння цинку клітинами, конкурування його з іншими металами, дотримання дієти з високим вмістом клітковини, що погіршує всмоктування цинку, порушення синтезу трансферину, функціонування підшлункової залози, діареї та ін. [9, 7, 11].

Останнім часом збільшилась кількість повідомлень, які свідчать про проблему дефіциту цинку при різних патологічних станах [1, 2, 5, 12]. У даній роботі ми розглянули доцільність створення вітчизняного цинковмісного таблеткованого лікарського засобу [4]. Раніше ми провели дослідження з вивчення впливу 25-ти допоміжних речовин на основні фармако-технологічні показники таблеток цинку аспарагінату. Встановлено, що при раціональному поєднанні допоміжних речовин можна отримати таблетки цинку аспарагінату методом прямого пресування [4].

Таблиця 1. Перелік кількісних факторів та їх рівні, які вивчали при розробці оптимального складу таблеток цинку аспарагінату

Фактори	Рівні факторів				
	нижня зіркова точка «-α»	нижній рівень «-1»	основний рівень «0»	верхній рівень «+1»	верхня зіркова точка «+α»
x ₁ –кількість лактози супертаб 14 D, г в таблетці	0,0032	0,01	0,02	0,03	0,036
x ₂ –кількість кросповідону ХЛ, г в таблетці	0,0032	0,01	0,02	0,03	0,036
x ₃ –кількість тальку, г в таблетці	0,0024	0,003	0,004	0,005	0,0056

Для вивчення трьох кількісних факторів, кожен з яких взято на п'яти рівнях, використовували симетричний композиційний ротатабельний уніформ-план другого порядку [8].

Мета роботи – вивчення впливу кількісних фармацевтичних факторів на властивості таблеток цинку аспарагінату та встановлення оптимального складу і технології таблеток.

Методи дослідження. Таблетки цинку аспарагінату, одержані методом прямого пресування, досліджували за такими показниками: однорідність маси, стійкість до роздавлювання, час розпадання відповідно до вимог ДФ України [3]. Вивчали також властивості порошкових мас з цинку аспарагінатом – насипну масу (вільну і після ущільнення) і сипучість. Оскільки цинк всмоктується переважно у кишечнику, і в подальшому одержані таблетки будуть покривати кишкоровозчинною оболонкою, вивчали стійкість таблеток цинку аспарагінату в установці псевдозрідженого шару при температурі 80 °С протягом 3 хвилин.

Для детального вивчення впливу кількостей допоміжних речовин було відібрано лактозу супертаб 14 D, кросповідон ХЛ і тальк. Перелік кількісних факторів, кожен з яких вивчали на п'яти рівнях, наведено в таблиці 1.

Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток цинку аспарагінату наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Матриця симетричного композиційного ротатабельного уніформ-плану другого порядку та результати дослідження таблеток цинку аспарагінату

Серія дослідів	Фактори			Відгуки			
	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁ , %	y ₂ , Н	y ₃ , %	y ₄ , сек
1	+	+	+	3,60	166	0,95	65
2	-	+	+	4,43	151	1,32	66
3	+	-	+	3,44	174	0,53	194
4	-	-	+	1,84	155	0,86	182
5	+	+	-	2,64	172	1,44	80
6	-	+	-	3,10	154	0,86	43
7	+	-	-	3,27	173	0,96	192
8	-	-	-	4,18	148	0,40	125
9	+a	0	0	2,36	181	0,78	130
10	-a	0	0	2,97	155	0,78	66
11	0	+a	0	2,73	160	1,28	71
12	0	-a	0	4,42	167	1,06	252
13	0	0	+a	4,21	153	0,57	101
14	0	0	-a	3,96	151	1,11	77
15	0	0	0	3,26	146	1,36	64
16	0	0	0	2,54	151	1,50	65
17	0	0	0	2,33	150	1,10	74
18	0	0	0	2,55	147	1,19	75
19	0	0	0	3,64	149	1,06	71
20	0	0	0	3,47	147	1,08	70

Примітки: y₁ – однорідність маси таблеток, ±%; y₂ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₃ – стиранисть таблеток в установці псевдозрідженого шару при 80 °С протягом 3 хвилин, %; y₄ – час розпадання таблеток цинку аспарагінату, с.

Технологія таблеток цинку аспарагінату здійснювалась за всіма правилами змішування порошків без додаткового їх подрібнення. В тих випадках, коли згідно з матрицею планування експерименту середня маса таблеток була менше 0,2 г, до середньої маси таблеток доводили за допомогою мікрокристалічної целюлози марки 102 (МКЦ 102), як змащувальну речовину використовували 0,002 г магнію стеарату на одну таблетку.

Результати й обговорення. Взаємозв'язок між вивченими факторами та якістю таблеток цинку аспарагінату описується рівняннями регресії другого порядку, а характер впливу вивчених факторів визначається величинами і знаками коефіцієнтів регресії. При інтерпретації результатів досліджень до уваги брали лише статистично значущі коефіцієнти рівняння регресії (при p = 0,95), які в рівнянні відмічені жирним петитом.

При дослідженні порошкових мас з цинку аспарагінатом на вільну насипну масу, насипну масу після ущільнення і текучість встановлено, що фактори в межах вивчених інтервалів на вказані показники впливають майже однаково (коефіцієнти регресії незначні), тому первинних результатів в таблиці 2 не наводимо.

Вплив досліджуваних факторів на однорідність маси таблеток цинку аспарагінату (y₁) виражається таким рівнянням регресії:

$$y_1 = 2,97 - 0,12x_1 - 0,13x_2 + 0,04x_3 - 0,25x_1x_2 + 0,27x_1x_3 + 0,56x_2x_3 - 0,14x_1^2 + 0,18x_2^2 + 0,37x_3^2.$$

Аналіз рівняння регресії показав, що в межах вивчених інтервалів всі три фактори на однорідність маси таблеток цинку аспарагінату не впливають. Первинні результати з вказаного показника не перевершують ±4,3 % при фармакопейній нормі ±7,5 % для таблеток цинку аспарагінату масою 0,2 г. При реалізації повторних дослідів (див. табл. 2, серії №№ 15-20) теж отримували таблетки цинку аспарагінату з добрим значенням однорідності маси. Проявляється статистична значущість коефіцієнта парної взаємодії x₂x₃, а також квадратичного коефіцієнта для фактора x₃, тобто при вивченні факторів x₂ і x₃, наприклад, на верхній або на нижній зірковій точці однорідність у масі таблеток цинку аспарагінату погіршується.

Взаємозв'язок між досліджуваними факторами та стійкістю до роздавлювання таблеток цинку аспарагінату (y₂) описується рівнянням другого порядку:

$$y_2 = 148,28 + 8,84x_1 - 1,37x_2 + 0,17x_3 - 1,38x_1x_2 - 1,13x_1x_3 - 2,13x_2x_3 + 6,88x_1^2 + 5,29x_2^2 + 1,22x_3^2.$$

Аналіз рівняння регресії показав, що на стійкість таблеток цинку аспарагінату впливає кількість лактози моногідрату та кількість крошповідону ХЛ. Вплив кількості лактози на стійкість до роздавлювання є найсуттєвішою і залежить від того, на якому рівні вивчали інші фактори. Коли інші фактори вивчали на нижньому ("–") та основному рівні ("0"), то зі збільшенням кількості лактози моногідрату (від 0,01 до 0,036 г в одній таблетці) міцність таблеток підвищується з 148 Н до 181 Н. При вивченні даних факторів на верхньому рівні ("+") також спостерігається підвищення міцності таблеток із збільшенням кількості лактози, але це підвищення не таке значне.

Рівняння регресії, що описує стиранисть таблеток цинку аспарагінату після їх дослідження в установці псевдозрідженого шару при температурі 80 °С протягом 3 хвилин, має вигляд:

$$y_3 = 1,21 + 0,03x_1 + 0,16x_2 - 0,07x_3 - 0,01x_1x_2 - 0,23x_1x_3 - 0,001x_2x_3 - 0,15x_1^2 - 0,02x_2^2 - 0,13x_3^2.$$

Згідно з рівнянням регресії, статистично значущими коефіцієнтами виявились лінійний ко-

ефіцієнт для фактора x_2 , коефіцієнт парної взаємодії факторів x_1x_3 та квадратичні коефіцієнти для факторів x_1 і x_3 . Найменший рівень стираності таблеток цинку аспарагілату спостерігався в тому випадку, коли фактори x_1 і x_2 стабілізовані на верхньому рівні, або верхній «зірковий» точці. В цьому випадку, при збільшенні кількості кросповідону ХЛ в складі таблеток від 0,0032 до 0,036 г їх стираність підвищується, але не перевищує 0,85%.

Зміна показників розпадання таблеток цинку аспарагілату (y_4) від вивчених факторів описується рівнянням регресії:

$$y_4 = 69,81 + 16,30x_1 - 54,43x_2 + 7,86x_3 - 5,38x_1x_2 - 6,38x_2x_3 + 9,83x_1^2 + 32,28x_2^2 + 6,64x_3^2.$$

Як видно з рівняння регресії, зі збільшенням у складі таблеток кількості лактози та тальку час розпадання таблеток підвищувався, а зі збільшенням кількості кросповідону ХЛ – зменшувався. При стабілізації кількості лактози та кількості тальку на верхньому рівні (“+”) збільшення кількості кросповідону ХЛ з 0,01 г до 0,03 г на одну таблетку зменшувало час розпадання таблеток з 194 с до 65 с. При стабілізації факторів x_1 та x_3 на нижньому рівні (“-“) збільшення кількості кросповідону ХЛ з 0,01 г до 0,03 г на одну таблетку зменшувало час розпадання з 125 с до 45 с. Варто зазначити, що в жодній з серій час розпадання таблеток не перевищував 300 с (5 хв).

Література

1. Бельмер С. В. Микроэлементы, пребиотики, кишечная микрофлора, иммунитет / С. В. Бельмер // Педиатрия. – 2009. – Том 87, № 3. – С. 92-94.
2. Вольбин С. В. Роль цинку в патогенезі та лікуванні пацієнтів з вугровою висипкою / С. В. Вольбин // Практична медицина. – 2006. – Том XII, № 2. – С. 21-25.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Коваль В. М. Дослідження з вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток цинку аспарагілату / В. М. Коваль, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 38-43.
5. Коржинський Ю. С. Проблема дефіциту цинку у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями / Ю. С. Коржинський, А. Є. Лісний // Львівський медичний часопис. Acta Medica Leopoliensia. – 2009. – Том 15, № 2. – С. 56-57.
6. Коржинський Ю. С. Роль цинку в нормі та при патології / Ю. С. Коржинський, А. Є. Лісний // Здоров'я ребенка. – 2009. – № 1. – С. 88-90.
7. Лазарева Т. С. Биологическая роль цинка при хронической патологии кишечника / Т. С. Лазарева, М. Г. Афраймович // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 1. – С. 39-42.

При пошуку оптимального складу таблеток цинку аспарагілату виходили з того, що їх стираність в установці псевдозріженого шару повинна бути мінімальною (менше 1%), оскільки таблетки планується покривати кишковорозчинною полімерною оболонкою. При цьому порошкова маса для таблетування повинна бути однорідною, щоб забезпечити процес прямого пресування і однорідність маси таблеток цинку аспарагілату. Готові таблетки повинні мати достатню стійкість до роздавлювання (не менше 100 Н) і розпадатися не довше 15 хвилин.

На основі перетворень рівнянь регресії та проведення експериментальних досліджень запропонований наступний склад таблеток: цинку аспарагілату – 0,05 г, мікрокристалічної целюлози – 0,095 г, лактози супертаб 14 D – 0,03 г, кросповідону ХЛ – 0,02 г, тальку – 0,003 г, магнію стеарату – 0,002 г.

Технологія таблеток цинку аспарагілату здійснюється методом прямого пресування.

Висновки. 1. Вивчено вплив трьох кількісних факторів на основні фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагілату.

2. За допомогою методу регресійного аналізу встановлено взаємозв'язок між кількісними факторами та основними відгуками (параметрами оптимізації) таблеток цинку аспарагілату.

3. Запропоновано оптимальний склад і технологію таблеток цинку аспарагілату методом прямого пресування.

8. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко, Л. В. Вронська, С. М. Гуреева. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
9. Пикуза О. И. Современные взгляды на биологическую роль цинка в сохранении ресурсов здоровья человека / О. И. Пикуза, А. М. Закирова // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 4. – С. 39-41.
10. Пикуза О. И. Эффективность применения сульфата цинка в комплексной терапии у детей школьного возраста / О. И. Пикуза, Т. Б. Мороз, А. М. Закирова // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 3. – С. 51-54.
11. Цинкдефіцитні стани: сучасні погляди на проблему // Український медичний часопис. – 1999. – № 5. – Режим доступу до журналу: <http://www.umj.com.ua/article/2383/cinkdeficitni-stani-suchasni-poglyadi-na-problemu>
12. Червак Н. Полівітаміний комплекс із підвищеним вмістом цинку, заліза та з лецитином в профілактиці інфекційних ускладнень у гінекологічній практиці / Н. Червак, О. Ткачук, В. Яворський // Ліки України. – 2005. – № 2. – С. 87-88.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЦИНКА АСПАРАГИНАТА

В. Н. Коваль, Т. А. Грошовый

*Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова
Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

Резюме: изучено влияние трех количественных факторов на фармако-технологические свойства таблеток цинка аспарагинат. Разработан оптимальный состав и технология таблеток цинка аспарагината методом прямого прессования.

Ключевые слова: таблетки, цинка аспарагинат, метод прямого прессования, уравнение регрессии.

OPTIMIZATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS OF ZINC ASPARTATE

V. M. Koval, T. A. Hroshovi

*Vinnitsia National Medical University by M.I. Pyrohov
Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

Summary: the study was devoted to the investigation of the influence of three factors on the quantitative pharmaco-technological properties of zinc aspartate tablets. Optimal composition and technology of zinc aspartate tablets by direct compression was developed.

Key words: tablets, zinc aspartate, method of direct pressing, equation of regression.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615.451.16:615.014.24:615.326*

ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ФІТОПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РІЗНИХ ФОРМ АЛОПЕЦІЇ

© **О. Ю. Галкін, А. Г. Котов¹**

*Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут”, Київ
ТОВ “Універсальне агентство «ПРО-ФАРМА”, Київ
¹ДП “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів” МОЗ
України, Харків*

Резюме: відпрацьовані технологічні параметри одержання складної настойки зі збору лікарської рослинної сировини (корені лопуха, кореневища лопуха, листя кропиви, шишки хмелю, плоди софори). Постійними факторами були метод (дрібна мацерація) і співвідношення сировина: готовий продукт – 1:5. Виявлено динаміку екстракції речовин залежно від використовуюваного екстрагенту, загального часу екстракції і ступеня подрібнення сировини.

Ключові слова: фітопрепарат, корені лопуха, кореневища лопуха, листя кропиви, шишки хмелю, плоди софори, технологічні параметри, алопеція.

Вступ. Створення нових лікарських препаратів із широким та актуальним спектром дії з різних видів рослинної лікарської сировини є важливим завданням сучасної фармації [1, 6, 7].

Фармакотерапія захворювань шкіри голови посідає важливе місце серед різних напрямків лікарської терапії, що пов'язано з рядом причин медичного і соціального характеру та ста-