

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК «СЕДАВІТ®»

© В. Я. Шалата, С. В. Сур

АТ «Галичфарм», Корпорація «Артеріум»

**Резюме:** у статті наведено результати дослідження впливу допоміжних речовин на основні показники таблеток «Седавіт®». Для подальших досліджень відібрані ті допоміжні речовини, які забезпечували найкращі результати вивчених показників.

**Ключові слова:** таблетки, допоміжні речовини, основні показники таблеток.

**Вступ.** Підвищена стомлюваність і постійне відчуття втоми – симптоми, на які часто вказують пацієнти на прийомах у лікарів різних спеціальностей. Вказування на ці скарги у загальній популяції, за даними різних авторів, коливається від 10 до 20 % залежно від методів оцінки. Хронічну втому можна охарактеризувати як стан втрати активності та здатності продовжувати будь-яку діяльність. Вона впливає на фізичні та інтелектуальні здібності, знижуючи якість життя. Пацієнти, що відчують хронічну втому, часто скаржаться на порушення сну, дратівливість, зниження пам'яті, уваги, труднощі у засвоєнні інформації, сексуальні порушення. Визначальними феноменами стану хронічної втоми є фізіологічне і патологічне стомлення [1, 2].

Шалений темп сьогодення, економічні негаразди, інформаційні стреси, недосипання призводять до того, що, згідно зі статистикою, відсоток людей, у яких фіксуються функціональні розлади центральної нервової системи, щороку збільшується і на сьогодні вже у кожній третій людині на землі спостерігаються ті чи інші порушення в центральній нервовій системі, що, в свою чергу, різко підвищує ризик виникнення інфарктів та інсультів [4, 9, 10].

Одним з ефективних лікарських засобів для профілактики та лікування функціональних розладів центральної нервової системи є лікарський засіб «Седавіт®, розчин» виробництва АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум», що має седативну та анксиолітичну дію. Даний лікарський засіб створений на основі комплексного екстракту з кореневищ з коренями валеріани, плодів глodu, трави звіробою, листя м'яти перцевої, шишок хмелю [5]. Біологічно активні речовини комплексного екстракту є компонентами ферментних систем, які беруть участь в окисно-відновних процесах і позитивно впливають на функціонування нервової і серцево-судин-

ної систем, усувають почуття страху та психічне напруження [6, 7, 11, 12]. Піридоксину гідроклорид (вітамін В<sub>6</sub>) та нікотинамід (вітамін РР), що є складовими лікарського засобу, нормалізують функціонування центральної і периферійної нервової системи, беруть участь у процесах тканинного дихання, жирового і вуглеводного обмінів.

Показами для застосування даного лікарського засобу є синдром «менеджера», неврастения, нейроциркуляторна дистонія за гіпертензивним та кардіальним типом; астенічний синдром, артеріальна гіпертензія I стадії, безсоння тощо [5].

Лікарський засіб «Седавіт®, розчин» має певні недоліки щодо зручності для пацієнтів, оскільки така лікарська форма вимагає відміряти дозу перед застосуванням, містить високу концентрацію спирту, упаковка займає певний об'єм, що є незручним для споживачів. Тому з метою розширення лінійки лікарських форм і продовження життєвого циклу препарату було прийнято рішення щодо розробки таблеток Седавіт®, які б містили ті ж самі дози активних речовин, що і в рекомендованій [5] дозі «Седавіту®, розчину», забезпечували точність дозування та зручність у зберіганні і застосуванні.

Мета досліджень – вивчити вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт®», що дозволило б розробити оптимальний склад і технологію препарату відповідно до загальних фармакопейних вимог [3].

**Методи дослідження.** Для вибору оптимального складу таблеток «Седавіт®» було заплановано сформувані складу таблеткових мас з різним вмістом і співвідношенням допоміжних речовин. При цьому було вивчено чотири якісних фактори на чотирьох рівнях. Перелік якісних факторів та їх рівнів наведений в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Допоміжні речовини, які вивчали при створенні таблеток «Севавіт»

Фактори	Рівні факторів
А – Наповнювачі на основі цукрів	a <sub>1</sub> – лактоза моногідрат a <sub>2</sub> – сорбіт a <sub>3</sub> – фарматоза 11 a <sub>4</sub> – фарматоза 22
В – Наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози	b <sub>1</sub> – МКЦ 101 b <sub>2</sub> – МКЦ 102 b <sub>3</sub> – МКЦ 12 b <sub>4</sub> – Vitocel
С – Розпушувачі	c <sub>1</sub> – крохмаль картопляний c <sub>2</sub> – аеросил c <sub>3</sub> – натрій кроскармелоза c <sub>4</sub> – натрій карбоксиметилкрохмаль
Д – Зв'язувальні речовини	d <sub>1</sub> – 2 % картопляний клейстер d <sub>2</sub> – 10 % ПВП d <sub>3</sub> – 5 % ГПМЦ 606 d <sub>4</sub> – 3 % МЦ - 15

Для вивчення чотирьох факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – греко-латинський квадрат [8]. Таблетки «Севавіт®» з вмістом Севавіту густого екстракту в перерахунку на суху речовину 0,17 г та різним складом і співвідношенням допоміжних речовин виготовляли в однакових умовах за класичною схемою методом вологої грануляції. Отримані

таблетки контролювали за фармако-технологічними показниками (однорідність маси, стійкість таблеток до роздавлювання, стираність та розпаданя) [3].

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток «Севавіт» за фармако-технологічними показниками наведені в таблиці 2.

**Таблиця 2.** Чотирифакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток «Севавіт»

Номер досліджу	А	В	С	Д	y <sub>1</sub>	y <sub>1</sub> '	y <sub>2</sub>	y <sub>2</sub> '	y <sub>3</sub>	y <sub>3</sub> '	y <sub>4</sub>	y <sub>4</sub> '
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	1,97	1,93	77	75	0,39	0,34	4	5
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	1,98	1,95	126	120	0,21	0,26	14	13
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	1,18	1,22	112	111	0,26	0,29	13	12
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	1,56	1,61	87	80	0,30	0,31	10	11
5	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	1,70	1,74	54	56	0,17	0,13	24	27
6	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	3,90	3,86	70	77	0,11	0,15	32	30
7	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	2,25	2,18	68	62	0,13	0,18	29	24
8	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	3,54	3,42	59	53	0,16	0,19	25	26
9	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	3,48	3,49	47	42	0,59	0,51	9	7
10	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	1,00	1,13	54	53	0,41	0,45	13	12
11	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	4,37	4,28	52	59	0,45	0,44	12	12
12	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	4,52	4,45	50	54	0,49	0,49	10	11
13	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>2</sub>	1,78	1,84	33	36	0,72	0,77	16	15
14	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	2,69	2,72	45	47	0,63	0,64	22	24
15	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	3,87	3,83	41	44	0,67	0,60	19	17
16	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	1,13	1,17	38	34	0,69	0,69	17	16

**Примітка:** y<sub>1</sub> і y<sub>1</sub>' – однорідність маси, %; y<sub>2</sub> і y<sub>2</sub>' – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y<sub>3</sub> і y<sub>3</sub>' – стираність таблеток, %; y<sub>4</sub> і y<sub>4</sub>' – розпаданя таблеток, хв

Після проведення дисперсійного аналізу отриманих результатів експерименту було встановлено, що на однорідність маси таблеток «Севавіт» найбільш суттєво впливає природа розпушувальних речовин.

Найменше значення стандартного відносно го відхилення (RSD) маси окремих таблеток «Севавіт®» забезпечував натрій карбоксиметилкрохмаль (середнє значення 1,7 %). Наступними були натрій кроскармелоза зі значенням RSD 2,7

% та крохмаль картопляний з показником на рівні 2,8 % та аеросил з показником 3,0 %.

Вплив наповнювачів на основі цукрів на однорідність маси таблеток «Севавіт» відображає нерівність: лактоза моногідрат (RSD 1,7 %) > фарматоза 22 (RSD 2,4 %) > сорбіт (RSD 2,8 %) > фарматоза 11 (RSD 3,3 %).

Серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози найкращі результати щодо однорідності маси таблеток «Севавіт®» було отримано при використанні МКЦ 101 (RSD 2,2 %), наступними вибір зупинили на МКЦ 102 з середнім значенням RSD 2,4 %, Vitocel (RSD 2,7 %) та МКЦ 12 (RSD 2,9 %).

При використанні досліджуваних зволожувачів відзначалася статистична залежність однорідності маси від природи допоміжної речовини, причому найменші результати отримали при зволоженні таблетної маси 3 % розчином МЦ – 15 (RSD 2,2 %).

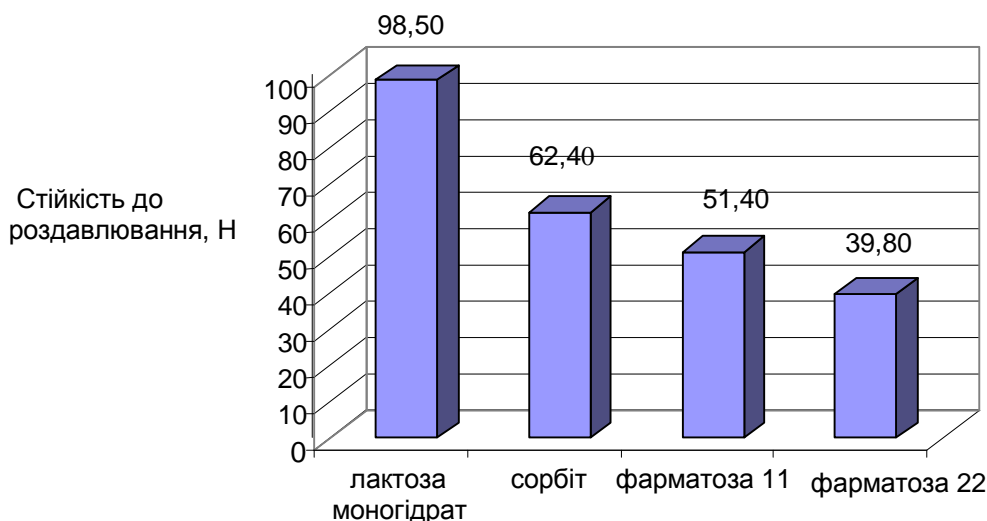
Дещо вищі показники однорідності маси таблеток «Севавіт» забезпечував 5 % розчин ГПМЦ 606 та 2 % розчин крохмального клейстеру (RSD 2,6 %) . Їм поступався 10 % розчин ПВП (RSD 2,8 %).

Стійкість таблеток до роздавлювання суттєво відрізнялась залежно від складу допоміжних речовин. Вплив природи цукрів на стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання показано на рисунку 1.

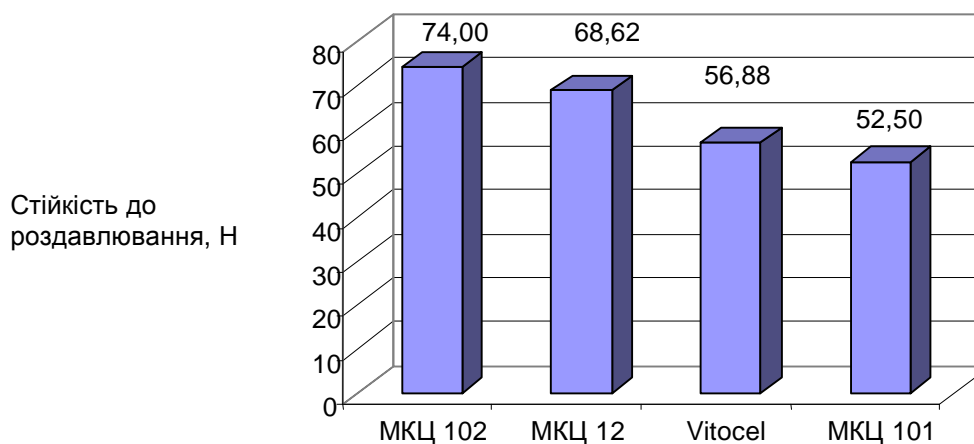
Як видно з рисунка 1, найбільш стійкі до роздавлювання таблетки «Севавіт®» отримували при використанні лактози моногідрату, їм поступалися таблетки з сорбітом, фарматозою 11 та фарматозою 22.

Вплив природи мікрокристалічної целюлози на стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання показано на рисунку 2.

Аналіз даних показав, що ранжований ряд переваг для вивчених речовин за впливом на



**Рис. 1.** Вплив наповнювачів на основі цукрів на стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання.



**Рис. 2.** Вплив наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на міцність таблеток «Севавіт®» до роздавлювання.

стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання має наступний вигляд: МКЦ 102 > МКЦ 12 > Vitocel > МКЦ 101.

Подібним чином розглядали дані для інших вивчених факторів та відгуків. Серед зв'язуючих речовин найбільшу стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання забезпечували 10 % розчин ПВП (середнє значення 67,8 Н) і 3 % МЦ – 15 (67,1 Н), які мають перевагу над розчинами ГПМЦ (60,0 Н) та крохмальним клейстером (57,0 Н). Серед розпушувальних речовин найбільшу стійкість таблеток «Севавіт®» до роздавлювання забезпечував аеросил (68,1 Н). Для таблеток із натрій кроскармелозою механічна міцність ха-

рактеризувалась середнім значенням на рівні 64,5 Н, з крохмалем картопляним – на рівні 60,2 Н. Незначно гірші результати забезпечував натрій карбоксиметилкрохмаль (59,1 Н).

Аналіз впливу допоміжних речовин на стіраність таблеток Севавіт® показав, що найкращі результати отримували при використанні сорбіту, лактози моногідрату, фарматози 11, найгірші показники – фарматози 22 (рис. 3).

Серед вивчених зразків мікрокристалічної целюлози найменше значення стіраності таблеток отримували при використанні МКЦ 102, наступні місця займали МКЦ 12, Vitocel та МКЦ 101 (рис. 4).

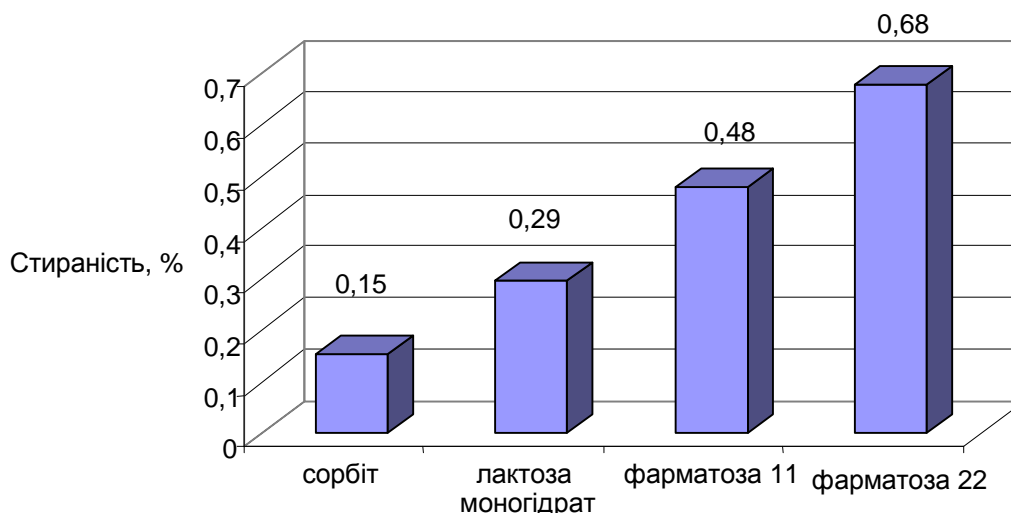


Рис. 3. Вплив наповнювачів на основі цукрів на стіраність таблеток «Севавіт®».

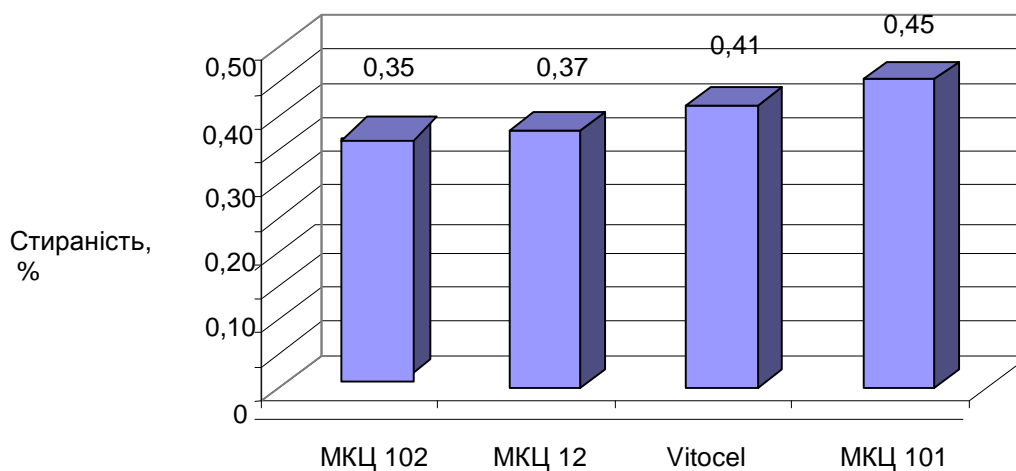


Рис. 4. Вплив наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози на стіраність таблеток «Севавіт®».

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що допоміжні речовини суттєво впливають на час розпадання таблеток «Севавіт®». Так, при вивченні впливу допоміжних речовин на основі цукрів встановлено, що найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входили лактози моногідрат (середнє значення 10,2 хв) і фар-

матоза 11 (10,7 хв), наступні місця займали фарматоза 22 (18,2 хв) та сорбіт (27,1 хв).

Вивчені зразки мікрокристалічної целюлози суттєво збільшували час розпадання таблеток «Севавіт®». Так, МКЦ 101 забезпечував руйнування готових лікарських форм у водному середовищі через 13,4 хвилини. За швидкістю роз-

падання таблеток Vitocel мав суттєву перевагу (15,8 хв) над МКЦ 12 (17,2 хв), а також МКЦ 102, що забезпечував розпадання таблеток «Седавіт®» впродовж 20 хвилин.

Вплив вивчених зволожувачів на час розпадання таблеток Седавіт® був дуже суттєвим. При використанні 2 % розчину крохмального клейстеру середнє значення часу розпадання таблеток складало 15,1 хв, йому дещо поступався 3 % розчин МЦ - 15 (16,1 хв), 10 % розчин ПВП (17,4 хв) та 5 % розчин ГПМЦ 606 (17,7 хв).

Оскільки таблетки «Седавіт®» у своєму складі містять екстрактивні речовини, вивчали вплив різних компонентів на водопоглинання препарату в умовах 80 % вологості в ексикаторі.

У результаті проведеного експерименту встановлено, що найменше поглинання вологи спостерігається при використанні як допоміжних речовин гранулаку 70 (0,79 %), МКЦ 102 (0,77 %), натрію кроскармелози (0,83 %), 2 % крохмального клейстеру (0,90 %).

**Висновок.** Проведені дослідження дозволили встановити вплив чотирьох основних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт®». За показниками однорідності маси таблеток, їх стійкості до роздавлювання та стираності у більшості серій дослідів були отримані результати, що відповідали вимогам ДФУ [3].

За показником часу розпадання отримані таблетки «Седавіт®» тільки у трьох серіях дослідів розпадались за час, менше 15 хв, що вказує на критичність цього показника при розробці оптимального складу таблеток.

У результаті експерименту встановлено, що з метою досягнення відповідності таблеток «Седавіт®», які містять 0,17 мг Седавіту екстракту густого, всім показникам якості, оптимальним є склад таких допоміжних речовин: гранулак 70, МКЦ 102, натрій кроскармелоза, крохмаль картопляний, 2 % крохмальний клейстер або вода.

#### Література

1. Вознесенская Т. Г. // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 14(196). – С. 6.
2. Вознесенская Т. Г., Федотова А. В., Фокина Н. М. // Лечение нервных болезней. – 2001. – 210 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Осокина О. И. Распространенность невротических расстройств в различных профессиональных группах населения / О. И. Осокина, В. А. Абрамов // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2007. – Т. 15, № 2. – С. 239-242.
5. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу «Седавіт®, розчин», виробництва АТ «Галичфарм», Корпорація «Артеріум»;
6. Дрогвоз С. М. // Седативні засоби. – 2006. – С. 61-65.
7. Харкевич Д. А. // Фармакологія. – 2000. – С. 230.
8. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
9. Сметанина Е. И. Фитотерапевтический подход к лечению вегетососудистой дистонии / Е. И. Сметанина, Е. В. Юрченко // Провизор. – 2004. – № 4. – С. 36-39.
10. Смулевич А. Б. Сыркин А. Л. // Психокardiология. – М.: МИА, 2005. – 776 с.
11. Воробьева О. В. Фитопрепараты в профилактике и терапии психовегетативных расстройств / О. В. Воробьева, Е. И. Акарачкова // Врач. – 2007. – № 5. – С. 57-58.
12. Шабанов П. Д. Психофармакология / П. Д. Шабанов. – СПб.: Н-Л, 2008. – 384 с.

#### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК «СЕДАВИТ®»

**В. Я. Шалата, С. В. Сур**

*АО «Галичфарм», Корпорация «Артериум»*

**Резюме:** в статье приводятся результаты исследования влияния вспомогательных веществ на основные показатели таблеток «Седавит®». Для дальнейших исследований отобраны те вспомогательные вещества, которые обеспечивали наилучшие результаты изученных показателей.

**Ключевые слова:** таблетки, вспомогательные вещества, основные показатели таблеток.

## **STUDY OF EXCIPIENTS ON PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF TABLETS «CEDAVIT ®»**

**V. Ya. Shalata, S. V. Sur**

*SC Halychpharm, Arterium Corporation*

**Summary:** this article adduces the results of the excipients influence on the basic parameters of tablets Sedavit ®. For further research were selected excipients, which provided the best results of indices.

**Key words:** pills, excipients, key indicators of pills.