

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК АРОНІЇ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

© І. Д. Дмитрієвська, О. Д. Немятих

Національний фармацевтичний університет, Харків
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Резюме: у статті представлені результати досліджень впливу п'яти кількісних факторів (кількості натрію стеарилфумарату, аеросилу, натрію кроскармелози, сорбіту та старлаку) на фармако-технологічні властивості таблетної маси та основні показники якості таблеток аронії, отриманих методом прямого пресування. Встановлено, що найбільший вплив на властивості таблеток чинять аеросил, натрію кроскармелоза та сорбіт.

Ключові слова: таблетки, аронія, допоміжні речовини.

Вступ. На сьогодні імунна система дітей, які проживають на європейському континенті, зазнає екстремальних навантажень через забруднення навколишнього середовища, іонізуюче випромінювання, аварію на ЧАЕС, пандемію СНІДу, що, в свою чергу, зумовлює різке зростання захворюваності в педіатрії, яка пов'язана з морфофункціональними перетвореннями в імунній системі, в т.ч. у вигляді хронічних інфекцій, поствакцинальних ускладнень, алергій, а також численних патологічних станів, в генезі яких видно дисбаланс в Т- або В-системах імунітету [1,10,11].

На жаль, номенклатуру сучасних імуностимулюючих препаратів складають, перш за все, синтетичні засоби, на тлі застосування яких ймовірно надмірне втручання в функцію імунної системи і, як наслідок, виснаження останньої [7, 8].

В останні роки пильну увагу фармакологів, фітохіміків та клініцистів привертає аронія, зростання інтересу до якої пов'язане, перш за все, з високою та багатогранною біологічною активністю [8].

Низькотемпературна технологія переробки рослинної сировини, що заснована на кріомеханічній активації БАР, розкриває нові шляхи створення високоєфективних та безпечних таблетованих форм імунотропних засобів природного походження, в т.ч. для дитячої практики [6].

Попередніми дослідженнями науково обґрунтовано перелік допоміжних речовин для таблеток на основі кріогенно подрібненого порошку плодів аронії та проведено комплексний аналіз їх впливу на якість готової лікарської форми. Так, дисперсійний аналіз результатів, отриманих за допомогою функції бажаності, дозволив на основі порівняння отриманих середніх значень

рівнів вивчених факторів вибрати кращі допоміжні речовини, а саме: натрію кроскармелозу із зразків розпушуючих речовин, аеросил з групи ковзких речовин, натрію стеарилфумарат як змащувальну речовину. З досліджуваних зразків мікрокристалічної целюлози обрано МКЦ 112, з групи допоміжних речовин на основу цукрів для подальших досліджень виділено одразу дві субстанції: старлак і сорбіт.

Мета роботи – дослідження впливу кількісних фармацевтичних факторів на основні показники якості оригінального препарату для розробки оптимального складу таблетованого лікарського засобу.

Методи дослідження. Об'єктом наших досліджень став кріопорошок аронії, а також вищезазначені допоміжні речовини.

Технологічні властивості оцінювали за загальноприйнятими методиками. Плинність визначали за допомогою приладу ВП-12-А (Україна), насипну густину до та після усадки вимірювали на приладі моделі RT-TD фірми PHARMA TEST (Німеччина), пресувальність аналізували за стійкістю до роздавлювання з використанням приладу моделі РТВ 311 Е фірми PHARMA TEST (Німеччина), стиранність визначали за допомогою тестера визначення крихкості моделі RTF 20 ТЕ фірми PHARMA TEST (Німеччина), розпаданя таблеток оцінювали з використанням приладу для визначення розпаданя таблеток і капсул типу PTZ AUTO PHARMA TEST (Німеччина). Про однорідність маси судили за результатами вимірювань на вагах лабораторних електронних моделі AN 200С фірми Axis (Польща) [3,4,5,9].

Результати й обговорення. Враховуючи отримані результати попередніх досліджень на наступному етапі доцільно було вивчити останні

як кількісні фактори. Фактори досліджувались на нижньому (-) та верхньому (+) рівнях і наведені в таблиці 1.

План експерименту для виявлення кращих допоміжних речовин та отримані результати наведено в таблиці 2.

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчали у процесі оптимізації таблеток аронії

Фактори	Рівні факторів		
	Нижній (-)	Основний	Верхній (+)
x_1 – кількість натрію стеарил фумарату, г	0,0025	0,00375	0,005
x_2 – кількість аеросилу, г	0,005	0,0075	0,01
x_3 – кількість натрію кроскармелози, г	0,04	0,05	0,06
x_4 – кількість сорбіту, г	0,02	0,03	0,004
x_5 – кількість старлаку, г	0,02	0,03	0,004

Примітка: до середньої маси доводили МКЦ 112.

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток аронії

№ за/п	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6	y_7
1	-	-	-	+	+	0,40	0,52	5,6	2,60	51	0,08	3,3
2	-	+	-	+	-	0,39	0,51	8,9	3,45	72	0,02	6,3
3	+	-	-	-	-	0,38	0,51	8,1	2,96	64	0,06	3,3
4	+	+	-	-	+	0,41	0,53	10,4	1,64	101	0,02	6,5
5	-	-	+	+	-	0,36	0,47	8,1	3,75	61	0,06	3,5
6	-	+	+	-	+	0,36	0,44	4,8	4,34	79	0,04	8,3
7	+	-	+	+	+	0,42	0,54	6,4	2,68	61	0,02	4,3
8	+	+	+	-	-	0,38	0,52	10,0	3,10	89	1,48	4,3

Примітки: y_1 – насипна густина до усадки г/мл; y_2 – насипна густина після усадки г/мл; y_3 – плинність г/с; y_4 – однорідність дозування маси таблеток, %; y_5 – стійкість таблеток до роздавлювання, н; y_6 – стиранисть таблеток, %; y_7 – розпадання таблеток, хв.

Результати дослідження таблеток вивчали методом випадкового балансу. Визначення суттєвих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання. Для цього на осі абсцис помічали на однаковій відстані одна від одної точки з номерами факторів. Від цих точок проводили вертикальні лінії. На осі ординат відкладали значення відгуку. На осі абсцис – значення параметра відгуку на верхньому та нижньому рівні. Різниця між середніми значеннями досліджуваного фактора для верхнього та нижнього рівнів визначає певною мірою вплив факторів на параметр оптимізації. Різницю середніх значень на діаграмі виражали через медіани [2].

Вплив кількісних факторів на показники насипної густини таблетної маси (y_1) досліджували за допомогою діаграми розсіювання, наведеної на рисунку 1.

Так, отримані результати переконливо свідчать про те, що на досліджуваній показник найбільшою мірою впливають фактори x_3 , x_5 та x_1 . При цьому слід зазначити, що при збільшенні кількості натрію стеарилфумарату та старлаку насипний об'єм збільшується, а при додаванні більшої кількості натрію кроскармелози спосте-

рігається незначне зменшення досліджуваного показника.

На відгук y_2 найбільше впливає кількість натрію стеарил фумарату, із збільшенням якого в

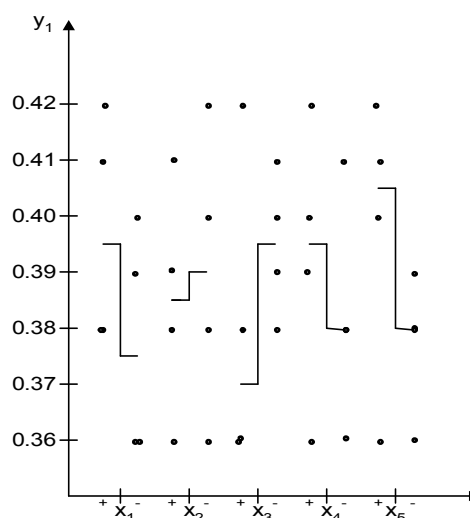


Рис. 1. Діаграма розсіювання результатів дослідження насипної густини таблетної маси до усадки.

масі для таблетування насипна густина після усадки збільшується. Також даний відгук покращується при збільшенні кількості старлаку та введення в таблетну масу меншої кількості натрію кроскармелози. Кількість аеросилу та сорбіту на даний показник не впливають (рис. 2).

Діаграма розсіювання результатів дослідження плинності таблетної маси представлена на

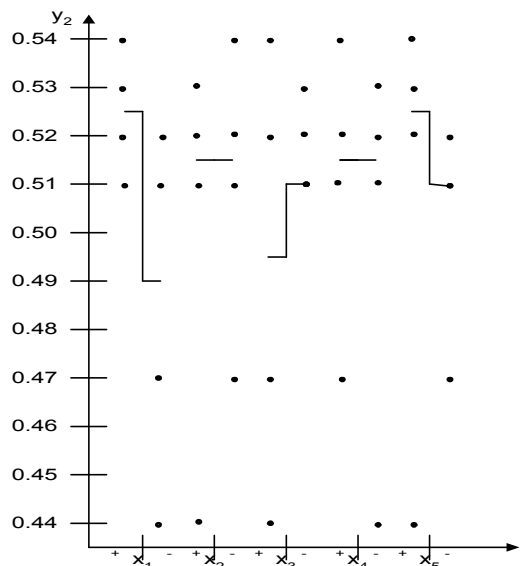


Рис. 2. Діаграма розсіювання результатів дослідження насипної густини таблетної маси після усадки.

На однорідність дозування таблеток аронії впливають усі вивчені фактори, крім фактора x_4 . Із збільшенням кількості натрію стеарилфумарату та старлаку відхилення від середньої маси таблеток аронії зменшується. При вивченні фак-

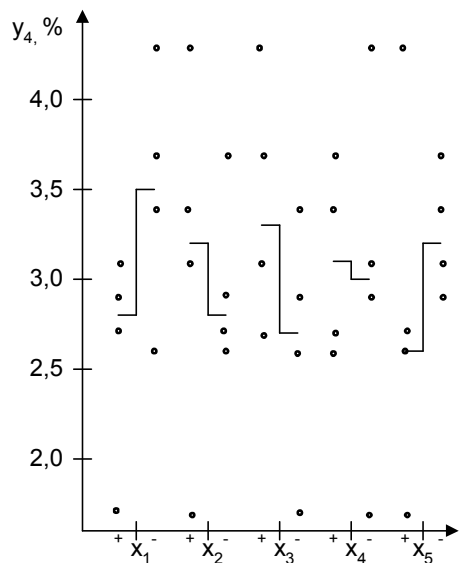


Рис. 4. Діаграма розсіювання результатів дослідження таблеток на однорідність маси.

рисунку 3, з якого видно, що на показник впливають усі досліджувані фактори, але найбільше значення медіан спостерігається для факторів x_5 , x_1 та x_2 . Зі збільшенням кількості старлаку (x_5) плинність таблетної маси зменшується, тоді як введення більшої кількості натрію стеарил фумарату (x_1) та аеросилу (x_2) сприяє покращенню досліджуваного параметра.

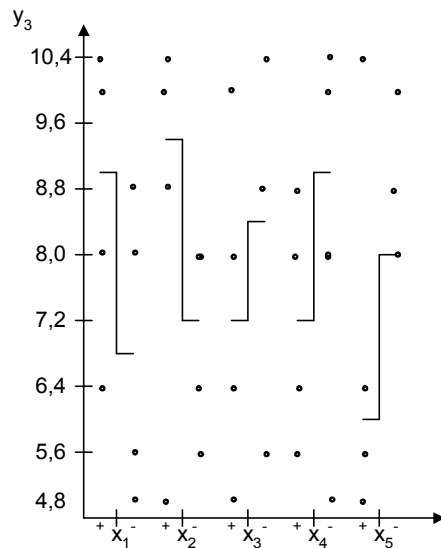


Рис. 3. Діаграма розсіювання результатів дослідження плинності таблетної маси.

торів x_2 та x_3 на верхньому рівні однорідність дозування погіршується (рис. 4).

На стійкість таблеток аронії до роздавлювання найбільшим чином впливають два фактори: x_2 (кількість аеросилу) і x_4 (кількість сорбіту). При

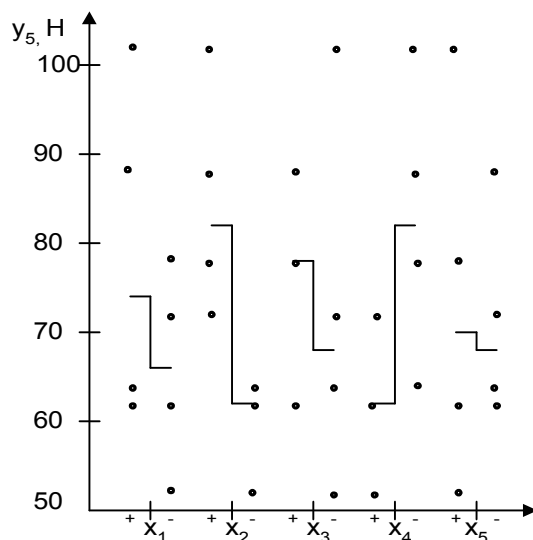


Рис. 5. Діаграма розсіювання результатів дослідження таблеток на стійкість до роздавлювання.

збільшенні кількості аеросилу та зменшенні сорбіту у складі таблеток аронії стійкість таблеток до роздавлювання збільшується. При вивченні факторів x_1 , x_3 на верхньому рівні покращують даний показник. Варто зазначити, що у всіх серіях дослідів стійкість таблеток аронії до роздавлювання була більшою 50 Н (рис. 5).

Результати дослідження стираності таблеток аронії представлено на рисунку 6, з якого видно, що стираність таблеток аронії зменшується при збільшенні у їх складі аеросилу, старлаку натрію стеарилфумарату та сорбіту. Фактор x_3 на даний показник не впливає.

Аналітична оцінка впливу кількісних факторів на розпадання отриманих таблеток аронії на-

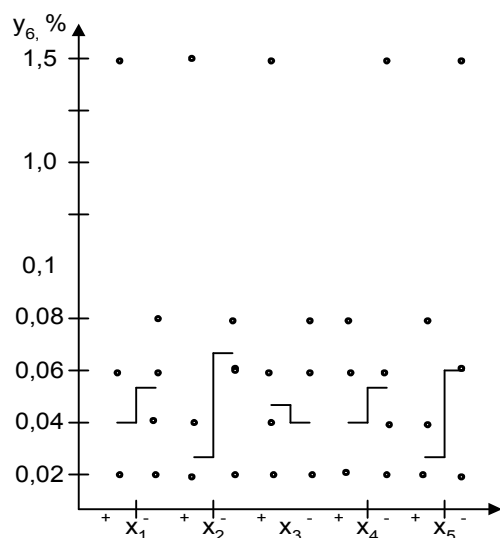


Рис. 6. Діаграма розсіювання результатів дослідження стираності таблеток аронії.

Висновки. 1. Проведено дослідження впливу п'яти кількісних факторів (кількості натрію стеарилфумарату, аеросилу, натрію кроскармелози, сорбіту та старлаку) на основні показники якості таблетної маси і таблеток аронії.

2. Встановлено, що найбільший вплив на вла-

ведено на рисунку 7. На час розпадання таблеток аронії найбільшим чином впливає кількість аеросилу (x_2), із збільшенням якого у їх складі час розпадання збільшується до 6 хвилин. При вивченні факторів x_4 на верхньому, а x_5 на нижньому рівнях таблетки розпадаються до 4 хвилин. Кількість натрію стеарилфумарату в межах 0,0025–0,005 г на 1 таблетку сприяє прискоренню часу розпадання таблеток аронії.

Таким чином, проведені дослідження дозволили із подальших досліджень виключити фактори x_1 та x_5 (кількості натрію стеарилфумарату та старлаку, відповідно), а фактори x_2 , x_3 та x_4 стабілізувати на кращих для них рівнях.

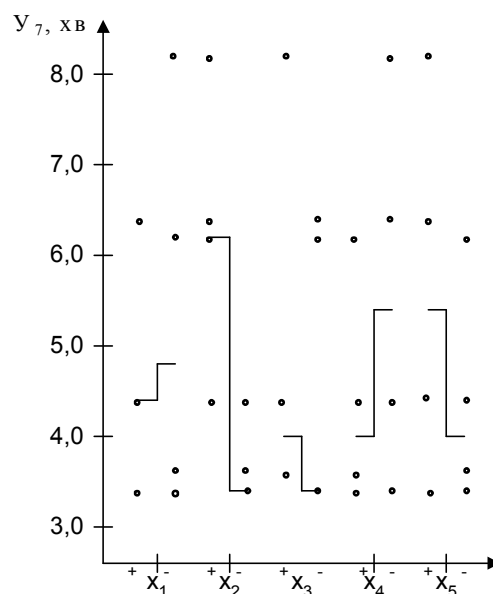


Рис. 7. Діаграма розсіювання результатів дослідження розпадання таблеток аронії.

стивості таблеток чинять аеросил, натрію кроскармелоза та сорбіт.

3. Отримані результати будуть враховані при подальших дослідженнях щодо встановлення оптимального співвідношення між допоміжними речовинами у складі таблеток аронії.

Література

1. Весельський В. Л. Моніторингова оцінка здоров'я дитячого населення та заходи щодо його забезпечення / В. Л. Весельський, Н. В. Медведовська, К. К. Кульчицька // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. – 2006. – № 2. – С. 5-10.
2. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».

- 1-ше вид. – Х.: ПІПЕГ, 2001. – 556 с.
4. Державна Фармакопея України. Допов. 2 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х.: ПІПЕГ, 2001. – 620 с.
5. Державна Фармакопея України. Допов. 3 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х.: ПІПЕГ, 2001. – 280 с.
6. Патент РФ №2399296 С1, МПК А23L1/00, А23L1/30. Способ получения биокорректоров из натурального сырья / А. Е. Груздева: заявл. 27.03.2009, опубл. 20.09.2010.

7. Савченкова Л. В. Фармакотерапія в педіатрії: особливості, небезпека і перспективи / Л. В. Савченкова, О. Д. Немяних // Клінічна фармація. – 2008. – № 2. – С. 4–10.
8. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. – К.: Видавництво А.С.К., 2003. – С. 347–348
9. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / Ed. by James Swarbrick. – New York / London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
10. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population: European Medicines Agency, 27 July 2005.
11. The selection and use of essential medicines. Report of a WHO Expert Committee, 2002 (including the 12th Model list of essential medicines). – Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, № 914)

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК АРОНИИ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

И. Д. Дмитриевская, О. Д. Немяных

*Национальный фармацевтический университет, Харьков,
ГУ "Луганский государственный медицинский университет"*

Резюме: в статье представлены результаты исследований влияния пяти количественных факторов (количества натрия стеарилфумарата, аэросила, натрия кроскармеллозы, сорбита и старлака) на фармако-технологические свойства таблетной массы и основные показатели качества таблеток аронии, полученных методом прямого прессования. Установлено, что наибольшее влияние на свойства таблеток оказывают аэросил, натрия кроскармеллоза и сорбит.

Ключевые слова: таблетки, арония, вспомогательные вещества.

RESEARCH OF QUANTITATIVE PHARMACEUTICAL FACTORS INFLUENCE ON PROPERTIES OF ARONIA TABLETS, MANUFACTURED BY DIRECT COMPRESSING

I. D. Dmytriyevska, O. D. Nemyatykh

*Natioinal Pharmaceutical University, Kharkiv
SI "Luhansk State Medical University"*

Summary: the results of investigation of five quantitative factors influence (quantity of sodium stearilfumarate, aerosil, sodium croscarmellose, sorbit and starlac) to technological properties of tableting mass and aronia tablets quality indices, manufactured by direct compressing, are presented in the article. It was established that the most influence on properties of tablets render aerosil, sodium croscarmellose and sorbit.

Key words: tablets, aronia, excipients