

## РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ КИШКОВО-РОЗЧИННИХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

© О. В. Тригубчак, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** методом регресійного аналізу встановлено взаємний вплив кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г, отриманих методом прямого пресування. Побудовано математичну модель оптимізації складу готової лікарської форми.

**Ключові слова:** оптимізація, кількість допоміжних речовин, кишково-розчинні таблетки, кислота ацетилсаліцилова, метод прямого пресування.

**Вступ.** Цікавість вітчизняних фармацевтичних виробників до розробок лікарських засобів із модифікованим вивільненням діючої речовини пояснюється сучасним соціально-етичним принципом формування маркетингу.

Це питання залишається актуальним при створенні препаратів кислоти ацетилсаліцилової [10]. На фармацевтичному ринку України більшість імпорتنих виробників (64 %), серед яких 28 % займають фірми Німеччини, для зменшення побічних проявів 23 % таблеток кислоти ацетилсаліцилової покривають кишково-розчинною оболонкою, а 8 % – створюють у формі шипучих таблеток. Кількості пропозицій лікарських засобів залежать від дози діючої речовини, причому найбільша частка препаратів, що містять 0,1 г кислоти ацетилсаліцилової в одній таблетці.

Розробка нових допоміжних речовин Shin-Etsu на основі ацетосукцинатгідроксипропілметилцелюлози [9, 11] дозволила запропонувати альтернативний спосіб виготовлення кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г методом прямого пресування.

Мета роботи – вивчити взаємний вплив допоміжних речовин та розробити оптимальний склад таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

**Методи дослідження.** На основі результатів попередніх досліджень [6–7] в експеримент було включено 4 кількості допоміжних речовин, що в подальшому називали факторами, кожен з яких вивчали на 5 рівнях (табл. 1).

В процесі дослідження використовували симетричний ротатабельний композиційний ортогональний план другого порядку (табл. 2) [4].

**Таблиця 1.** Фактори та їх рівні, які вивчали при розробці оптимального складу кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової

Фактор	Рівень фактора				
	- $\alpha$	-1	0	+1	+ $\alpha$
$x_1$ – кількість Shin-Etsu AS-MF, г	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016
$x_2$ – кількість МКЦ 102, г	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015
$x_3$ – кількість натрію кроскармелози, г	0,002	0,003	0,004	0,005	0,006
$x_4$ – кількість тальку, г	0,0014	0,0021	0,0028	0,0035	0,0042

**Таблиця 2.** Симетричний ротатабельний композиційний ортогональний план другого порядку та результати досліджень кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової

серія	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$
1	+	+	+	+	78	3,2	0,51	21
2	-	+	+	+	82	3,11	0,39	14
3	+	-	+	+	23	3,1	0,58	0
4	-	-	+	+	22	2,31	0,39	0
5	+	+	-	+	68	4,43	0,47	9

серія	x1	x2	x3	x4	y1	y2	y3	y4
6	-	+	-	+	36	4,66	0,22	0
7	+	-	-	+	46	3,37	0,45	43
8	-	-	-	+	40	2,56	0,58	21
9	+	+	+	-	33	3,79	0,47	0
10	-	+	+	-	44	2,56	0,44	1
11	+	-	+	-	47	2,2	0,51	3
12	-	-	+	-	51	3,61	0,37	2
13	+	+	-	-	50	4	0,72	62
14	-	+	-	-	60	2,63	0,63	13
15	+	-	-	-	57	3,6	0,34	49
16	-	-	-	-	35	4,4	0,65	20
17	+α	0	0	0	47	2,18	0,65	20
18	-α	0	0	0	64	3,44	0,41	2
19	0	+α	0	0	59	2,99	0,07	9
20	0	-α	0	0	46	2,42	0,3	11
21	0	0	+α	0	39	3,47	0,32	1
22	0	0	-α	0	44	2,09	0,52	54
23	0	0	0	+α	25	4,09	0,34	5
24	0	0	0	-α	49	3,77	0,35	3
25	0	0	0	0	48	4,54	0,38	16
26	0	0	0	0	55	3,92	0,27	17
27	0	0	0	0	56	3,92	0,29	22
28	0	0	0	0	57	3,73	0,36	10

**Примітки:**  $y_1$  – стійкість до роздавлювання, Н;  $y_2$  – однорідність маси, %;  $y_3$  – стираність, %;  $y_4$  – розпадання у фосфатному буферному розчині 6,8 після перебування 120 хв у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, хв.

При складанні рецептури на одну таблетку додавали 0,1 г кислоти ацетилсаліцилової, 0,0014 г кислоти стеаринової. Щоб збільшити стабільність готової лікарської форми додавали 0,0014 г кислоти лимонної [8]. Для отримання 100 таблеток по 0,14 г у кожену серію вводили різну кількість Pharmatose DCL 15. Після випробувань суміші порошоків отримували таблетки методом прямого пресування. Їх досліджували за фармакопейними вимогами [1–3].

**Результати й обговорення.** Результати експерименту, наведені у таблиці 2, аналізували за допомогою рівнянь регресії. Залежність стійкості таблеток кислоти ацетилсаліцилової до роздавлювання від кількості вивчених допоміжних речовин описується виразом:

$$y_1 = 54,00 + 6,50x_2 - 4,25x_1x_3 + 3,63x_2x_3 + 8,50x_2x_4 - 2,84x_3^2 - 3,96x_4^2$$

Суттєвий вплив на цей показник проявляє кількість МКЦ 102. Знак «+» перед коефіцієнтом регресії вказує, що при зміні значень рівнів

фактора в інтервалі від «-α» до «+α», міцність таблеток зростає. Найбільший вплив на цей показник має взаємодія факторів  $x_2$  та  $x_4$ . При збільшенні кількостей МКЦ 102 суттєво підвищується стійкість таблеток до роздавлювання.

Залежність однорідності маси від досліджуваних кількостей допоміжних речовин відображається у наступному рівнянні регресії:

$$y_2 = 4,03 + 0,31x_2x_4 - 0,26x_1^2 - 0,28x_2^2 - 0,26x_3^2$$

На цей показник таблеток найбільший вплив має взаємодія факторів  $x_2$  і  $x_4$ . Знак «+» перед коефіцієнтом парної взаємодії вказує на те, що при збільшенні кількостей МКЦ 102 і тільку знижується відносно стандартне відхилення. Значний вплив на однорідність маси таблеток проявляє зміна кількості мікрокристалічної целюлози марки 102. Квадратичні коефіцієнти факторів  $x_1$  і  $x_3$  однакові.

Характер впливу кількостей досліджуваних факторів на стираність таблеток кислоти ацетилсаліцилової виражається рівнянням регресії:

$$y_3 = 0,325 + 0,036x_1 + 0,038x_2 + 0,036x_3 - 0,050x_2x_4 + 0,044x_3x_4 + 0,070x_1^2 + 0,043x_3^2$$

Збільшення кількості Shin-Etsu AS-MF приводить до суттєвого підвищення стираності таблеток. Значний вплив на цей показник проявляє взаємодія факторів  $x_2$  і  $x_4$ .

Рівняння регресії для розпадання таблеток залежно від досліджуваних факторів має вигляд:

$$y_4 = 16,25 + 6,33x_1 - 11,75x_3 - 6,38x_1x_3 + 5,00x_2x_3 + 6,25x_3x_4 + 3,32x_3^2$$

Результати розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової залежать від кількості натрію кроскармелози, а саме збільшенні фактора  $x_3$  зменшує час розпадання таблеток у фосфатному буферному розчині 6,8. Майже удвічі менший вплив на цей показник проявляє кількість ентросолюбільних ефірів целюлози. Збільшення фактора  $x_1$  веде до подовження часу розпадання. Парна взаємодія факторів  $x_1x_3$  і  $x_3x_4$  достатньо виражена.

Наступним етапом в аналізі рівнянь регресії є побудова ліній рівного виходу в площині перетину двох факторів при постійному значенні інших факторів. Це дає можливість візуально визначити компромісне рішення завдання оптимізації.

На рисунку 1 побудовано контурні криві для факторів  $x_1$  і  $x_3$ . При цьому фактори  $x_2$  та  $x_4$  стабілізовані на основному рівні.

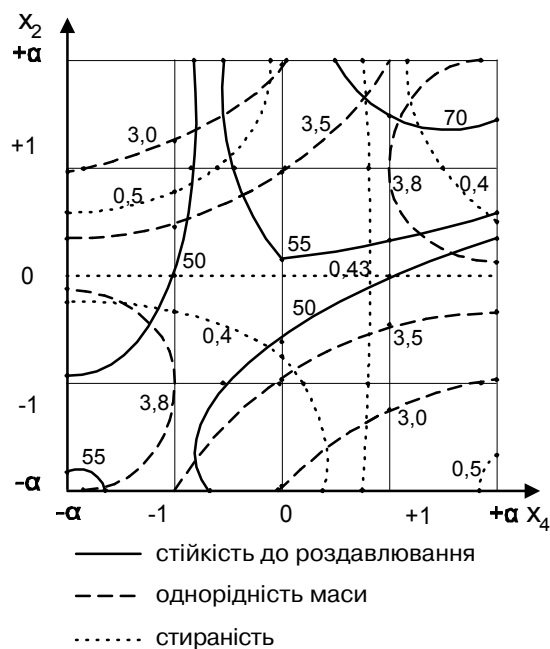


**Рис. 1.** Лінії рівного виходу в системі координат  $x_1x_3$  при стабілізації інших факторів на основному рівні.

На основі контурного графіку можна визначити основні фармако-технологічні характеристики таблеток кислоти ацетилсаліцилової при будь-якому значенні рівнів факторів. Враховуючи фармакопейні вимоги до результатів випробування таблеток за кривими лініями шукали оптимальне співвідношення факторів  $x_1$  і  $x_3$ . Для визначення кількостей ентросолюбільних ефірів целюлози марки AS-MF і натрію кроскармелози найбільш значущим параметром оптимізації вважали значення розпадання. Встановлено, що при  $x_1 = +1$  та  $x_3 = 0$  отримуємо таблетки кислоти ацетилсаліцилової із задовільними показниками.

Для пошуку оптимального складу допоміжних речовин аналізу необхідно перетворити рівняння регресії до канонічного виразу. При умові, що  $b_{ii} > 0$  і  $|b_{ij}| - \sum |b_{ij}| > 2|b_{ii}|$ , замість  $x_1$  вводимо в модель  $+1$ , бо  $b_{11}$  – позитивна величина, коли  $x_3 = 0$ . Будуємо нові моделі.

Оскільки кількості МКЦ 102 і тальку не впливають на час розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової, лінії рівного виходу в системі координат  $x_2x_4$  будуємо на основі рівнянь стійкості до роздавлювання, однорідності маси і стираності (рис. 2).



**Рис. 2.** Лінії рівного виходу в системі координат  $x_2x_4$  за результатами перетворених рівнянь регресії.

Як показує аналіз рисунку 2, оптимальні показники таблеток кислоти ацетилсаліцилової отримуємо при  $x_2 = +\alpha$ , а  $x_4 = +0,5$ . Серед вивчених факторів до оптимального складу доцільно внести: 0,015 г AS-MF, 0,015 г МКЦ 102, 0,004 г натрію кроскармелози і 0,00315 г тальку. 1 %

кислоти лимонної забезпечує стійкість готових таблеток. Для виготовлення однієї кишково-розчинної таблетки до 0,1 г кислоти ацетилсаліцилової доцільно додавати 0,0161 г МКЦ 102, 0,015 г Shin-Etsu AS-MF, 0,004 г натрію кроскармелози, 0,0021 г тальку, 0,0014 г кислоти лимонної та 0,0014 г кислоти стеаринової. Готова лікарська форма характеризувалась діаметром 7 мм та середньою масою 0,1475 г з відхиленням 1,94 %, стійкість до роздавлювання становила 93 Н, втрата в масі при стиранності – 0,63 %. Упродовж 60 хв таблетки не розпадалися в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти, а лише в 6,8 фосфатному буферному розчині через 15 хвилин.

Запропонований спосіб отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової отримав патент на винахід № 85800 від 25.02.2009 р. [5].

На основі проведених досліджень розроблена технологічна і апаратурна схеми одержання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г. Запропонований проект тех-

нологічного регламенту апробований в умовах таблетно-фасувального цеху ВАТ «Галичфарм» Корпорації «Артеріум» (акт апробації від 25.12.2009).

**Висновки.** 1. Вперше запропоновано отримувати кишково-розчинні таблетки методом прямого пресування шляхом введення полімерних матеріалів (ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлозу) в таблетну масу.

2. Вивчено взаємний вплив кількості ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози марки AS-MF, МКЦ 102, натрію кроскармелози і тальку в складі таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г.

3. Побудовано математичну модель, яка показує залежність показників якості кишково-розчинних таблеток від досліджуваних кількостей допоміжних речовин.

4. Теоретично обґрунтовано і експериментально підтверджено співвідношення допоміжних речовин, а також запропоновано оптимальний склад розроблених таблеток.

## Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Доповнення 1. – Харків: PIPEГ, 2004. – 494 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. – 620 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.
4. 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.
5. Пат. 85800 Україна, МПК7 А 61 К 9/20, А 61 К 31/616, А 61 Р 29/00. Спосіб виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової / Тригубчак О. В., Грошовий Т. А. – № а 2008 01669 ; заявл. 08.02.08; опубл. 25.02.09, Бюл. № 4.
6. Тригубчак О. В. Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом пря-

мого пресування / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Запорізький медичний журнал. – 2009. – Том 11, № 4. – С. 121–124.

7. Тригубчак О. В. Дослідження кількостей допоміжних речовин для отримання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування / О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовий // Запорізький медичний журнал. – 2010. – том 12, № 1. – С. 101–104.

8. Citric acid as a pH-regulating additive in granules and the tablet matrix in enteric-coated formulations for colon-specific drug delivery / P. Nakanen, T. Sten, H. Jurjenson [et al.] // Pharmazie. – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 268–273.

9. Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate. Shin-Etsu ACOAT. For Aqueous Enteric Coating and Aqueous Sustained-release Coating. Cellulose & Pharmaceutical Excipients Department / Asahi-Tokai Building. 6-1. Ohtemachi 2-chome, Chioda-ku, Tokyo, Japan.

10. Karsten Schror / Acetylsalicylic Acid / Karsten Schror // WILEY-VCH Verlag GMBH & Co. KGaA, Weinheim, 2009. – 376 p.

11. McGinity J. W. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Third Edition / James W. McGinity, Linda A. Felton. – Informa Healthcare USA, Inc. 52 Vanderbilt Avenue New York, NY 10017, 2008. – 488 p.

## **РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА КИШЕЧНО-РАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ**

**О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовый**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** методом регрессионного анализа установлено взаимное влияние количеств вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства кишечно-растворимых таблеток кислоты ацетилсалициловой по 0,1 г, полученных путём прямого прессования. Создана математическую модель оптимизации состава готовой лекарственной формы.

**Ключевые слова:** оптимизация, количество вспомогательных веществ, кишечно-растворимые таблетки, кислота ацетилсалициловая, метод прямого прессования.

## **DEVELOPMENT OF OPTIMAL COMPOSITION OF ACETYLSALICYLIC ACID ENTERO-SOLUBILITY TABLETS OBTAINED BY DIRECT PRESSING METHOD**

**O. V. Tryhubchak, T. A. Hroshovi**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** by regression analysis there was determined the mutual influence of the amount of excipients in the pharmaco-technological properties of intestinal-soluble tablets of acetylsalicylic acid, 0.1 g, obtained by direct pressing. The mathematical model of optimization of the finished dosage form was made.

**Key words:** optimisation, amount of excipients, intestinal-soluble tablets, acid acetylsalicylic, method of the direct pressing.