

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ

© А. І. Денис

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: за допомогою регресійного аналізу встановлено вплив кількостей мікрокристалічної целюлози марки 12, поліплаздону XL 10, цукру компрі О і неусіліну US 2 на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської і розроблено їх оптимальний склад.

Ключові слова: таблетки-ядра, екстракт листя тополі китайської, допоміжні речовини, математичне планування експерименту.

Вступ. Створення рослинних лікарських засобів у формі таблеток залишається одним із провідних напрямків розвитку сучасної фармації. Це забезпечує розширення асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку та покращує якість надання медичної допомоги, за рахунок ефективності та безпеки рослинних препаратів [1, 2].

На попередніх етапах дослідження проведено відбір якісних та кількісних факторів з метою створення таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської для лікування інфекційно-запальних захворювань сечовивідних шляхів [3, 4].

Мета роботи – вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської та оптимізація складу готової лікарської форми.

Методи дослідження. На основі результатів дослідження впливу кількісних факторів на основні фармако-технологічні властивості табле-

ток-ядер екстракту листя тополі китайської для вивчення у більш вузьких інтервалах обрано мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) марки 12, поліплаздону XL 10, цукор компрі О та неусілін US 2. При розробці оптимального складу таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської кожна із чотирьох речовин вивчалася на п'яти рівнях (табл.1).

Вивчення чотирьох факторів проводили з допомогою симетричного ротатабельного композиційного плану другого порядку [5]. Величина зіркового плеча для цього плану дорівнює 2,0. «Зіркову» точку визначали шляхом множення інтервалу варіювання на значення «зіркового» плеча. Ці значення додавали до основного рівня, одержуючи верхню «зіркову» точку («+ α») і віднімали для одержання нижньої «зіркової» точки («- α»).

Для зменшення гігроскопічних властивостей активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), сухий екстракт листя тополі китайської поперед-

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчали при розробці оптимального складу таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської

Фактор	Інтервал варіювання (Δ x)	Рівень фактора				
		нижня зіркова точка «- α»	нижній «-»	основний «0»	верхній «+»	верхня зіркова точка «+ α»
x ₁ – вміст МКЦ 12, %	5,0	15,0	20,0	25,0	30,0	35,0
x ₂ – вміст поліплаздону XL 10, %	2,5	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5
x ₃ – вміст цукру компрі О, %	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0
x ₄ – вміст неусіліну US 2, %	0,25	1,25	1,5	1,75	2,0	2,25

ньо змішували із неусіліном US 2. В одержану суміш додавали МКЦ 12, поліплаздон XL 10 та цукор компрі О. Окрім того, кожна серія порошоків містила тальк, кислоту стеаринову та МКЦ 102. Після ретельного змішування речовин визначали насипну густину, швидкість течії через насадку та кут природного укусу порошоків з екстрактом листя тополі китайської. Таблетки-ядра з вмістом АФІ 0,1 г та середньою масою 0,4 г одержували прямим пресуванням на таблетній машині ударного типу. При цьому використовували

ли пуансони діаметром 10 мм з двояковипуклою формою. Одержані таблетки випробовували згідно з фармакопейними вимогами [6]. Матрицю експерименту та результати дослідження порошоків мас і таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської наведено в таблиці 2.

Інтерпретацію результатів дослідження проводили на підставі аналізу рівнянь регресії. При цьому перевіряли статистичну значущість коефіцієнтів і адекватність моделей за допомогою F-критерію. Рівняння регресії були адекватні-

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошоків мас і таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської

№ серії	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇	y ₈	y ₉	y ₁₀	y ₁₁
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	+	+	+	+	0,53	0,64	40,12	24	5	5	2,09	211,0	0,48	17	3,22
2	-	+	+	+	0,43	0,57	48,00	26	5	5	1,06	121,0	0,43	13	4,85
3	+	-	+	+	0,44	0,57	47,37	24	5	5	1,13	174,7	0,27	15	3,34
4	-	-	+	+	0,51	0,61	42,00	25	4	5	1,99	177,0	0,38	18	5,04
5	+	+	-	+	0,47	0,61	55,00	26	5	5	1,59	271,0	0,69	23	3,64
6	-	+	-	+	0,50	0,61	51,25	27	5	5	1,31	199,0	0,69	10	4,74
7	+	-	-	+	0,47	0,64	57,12	25	5	5	1,21	270,0	0,31	23	3,58
8	-	-	-	+	0,47	0,59	48,12	28	5	5	1,93	196,2	0,38	26	3,07
9	+	+	+	-	0,44	0,59	35,00	23	5	5	1,42	256,7	0,61	20	3,98
10	-	+	+	-	0,50	0,64	41,37	22	5	5	2,46	240,0	0,74	17	4,55
11	+	-	+	-	0,50	0,61	38,12	23	4	5	1,84	212,0	0,55	13	3,66
12	-	-	+	-	0,50	0,61	32,12	21	5	5	0,78	175,7	0,74	29	4,03
13	+	+	-	-	0,50	0,61	40,25	25	4	5	1,42	337,6	0,81	23	4,62
14	-	+	-	-	0,50	0,61	51,00	24	5	5	1,63	220,0	0,90	21	3,27
15	+	-	-	-	0,48	0,64	54,00	24	5	5	1,23	181,0	0,35	32	3,33
16	-	-	-	-	0,48	0,64	49,25	29	5	5	1,39	178,0	0,63	31	3,44
17	+ α	0	0	0	0,47	0,59	39,37	27	5	5	1,11	277,0	0,40	23	2,92
18	- α	0	0	0	0,50	0,59	35,62	26	5	5	1,57	188,0	0,65	18	3,77
19	0	+ α	0	0	0,47	0,67	50,62	21	5	5	1,53	211,0	0,77	15	2,99
20	0	- α	0	0	0,48	0,61	42,12	25	5	5	1,65	162,0	0,28	24	2,04
21	0	0	+ α	0	0,50	0,59	37,50	26	5	5	1,52	165,0	0,29	15	4,36
22	0	0	- α	0	0,48	0,61	66,87	28	5	5	1,58	260,0	0,60	27	2,05
23	0	0	0	+ α	0,50	0,61	53,00	15	5	5	1,63	189,2	0,29	21	1,37
24	0	0	0	- α	0,47	0,61	19,37	21	5	5	1,25	221,0	0,81	31	4,43
25	0	0	0	0	0,43	0,57	37,00	27	5	5	1,62	181,2	0,34	21	2,81
26	0	0	0	0	0,45	0,61	32,00	28	5	5	1,76	183,2	0,39	18	3,52
27	0	0	0	0	0,44	0,58	39,40	27	5	5	1,65	195,7	0,33	19	2,26
28	0	0	0	0	0,46	0,60	36,50	29	5	5	1,73	186,7	0,36	20	2,86
29	0	0	0	0	0,47	0,61	31,00	28	4	4	1,76	183,2	0,35	18	3,52
30	0	0	0	0	0,44	0,58	39,40	27	5	5	1,65	195,7	0,33	19	2,26
31	0	0	0	0	0,46	0,60	36,50	29	5	5	1,73	186,7	0,36	18	2,86

Примітки:

1. y₁ – вільна насипна густина, г/см³;
2. y₂ – насипна густина після усадки, г/см³;
3. y₃ – швидкість течії через насадку, с/100г;
4. y₄ – кут природного укусу, град;
5. y₅ – характеристика процесу пресування, бал;
6. y₆ – зовнішній вигляд таблеток, бал;
7. y₇ – однорідність маси, %;
8. y₈ – стійкість до роздавлювання, Н;
9. y₉ – стираність таблеток, %;
10. y₁₀ – розпадання таблеток, хв;
11. y₁₁ – вологопоглинання таблеток, %.

ми, коли $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$. Характер впливу вивчених факторів визначали величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Результати й обговорення. Вплив досліджуваних факторів на насипну густину порошоків з екстрактом листя тополі китайської описується таким рівнянням регресії:

$$y_1 = 0,445 + 0,009x_1^2 + 0,007x_2^2 + 0,011x_3^2 + 0,009x_4^2$$

(У це та інші рівняння внесено лише значущі коефіцієнти).

Згідно з рівнянням регресії, на значення насипної густини порошоків з екстрактом листя тополі китайської впливають тільки квадратичні коефіцієнти кількісних факторів, що досліджувалися. Якщо фактори x_1 , x_2 , x_3 , та x_4 вивчають на верхній «зірковій» точці, то вільна насипна густина збільшується.

Рівняння регресії для насипної густини порошоків з екстрактом листя тополі китайської після усадки має такий вигляд:

$$y_2 = 0,59 + 0,013x_2^2$$

Цей математичний вираз вказує, що досліджувані кількості допоміжних речовин (ДР) не мають суттєвого впливу на насипну густину порошоків мас після усадки. Найбільше її значення спостерігається при вивченні поліплазду XL 10 на верхній «зірковій» точці.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і швидкістю течії через насадку порошоків з екстрактом листя тополі китайської описується таким рівнянням регресії:

$$y_3 = 36,23 - 5,86x_3 + 4,80x_4 - 2,90x_1x_2 + 2,98x_2^2 + 4,43x_3^2$$

Для значущих лінійних факторів інтерпретацію рівнянь регресії проводили за допомогою розгляду однофакторних графічних рисунків.

Суттєвий вплив на досліджуваний показник має кількість цукру компрі О (x_3) в порошоків суміші. Із збільшенням кількості цукру компрі О час витікання порошоків з екстрактом листя тополі китайської через насадку зменшується у 1,5 раза. Не менш важливий вплив на досліджений показник має і фактор x_4 (неусілін US 2). При стабілізації інших факторів на верхньому рівні, із зменшенням кількості неусіліну US 2 порошоків через насадку витікають удвічі швидше.

Вплив кількісних факторів на кут природного укусу порошоків з екстрактом листя тополі китайської описується таким рівнянням регресії:

$$y_4 = 27,75 - 1,00x_3 - 0,99x_2^2 - 2,24x_4^2$$

Найбільший вплив на досліджуваний показник має кількість цукру компрі О (x_3), із збільшен-

ням якого кут природного укусу зменшується. Вплив факторів x_2 (поліплазду XL 10) і x_4 (неусіліну US 2) проявляється тільки для квадратичних коефіцієнтів, тобто при вивченні вказаних факторів на «зіркових» точках зазначений відгук є найкращим. Зазначимо, що у всіх серіях дослідів значення кута природного укусу є меншим 42° , що вказує на раціональний підбір ДР для одержання таблеток-ядер прямим пресуванням.

Експериментально встановлено, що досліджувані ДР у складі таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської в межах вивчених інтервалів не впливають на процес пресування та їх зовнішній вигляд, тому рівняння регресії для даних показників не аналізували.

Зміни відносного стандартного відхилення маси одержаних таблеток-ядер від досліджуваних факторів описуються моделлю:

$$y_7 = 1,69 - 0,06x_1 + 0,05x_2 + 0,06x_1x_3 + 0,07x_2x_3 - 0,12x_2x_4 - 0,08x_1^2 - 0,05x_4^2$$

З рівняння видно, що при збільшенні кількості МКЦ 12 (x_1) від 0,060 г до 0,140 г відхилення від середньої маси таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської зменшується від $\pm 0,91\%$ до $\pm 0,21\%$. Меншою мірою на досліджуваний показник впливає кількість поліплазду XL 10 (x_2). Із збільшенням кількості поліплазду XL 10 у складі таблеток-ядер відхилення від середньої маси зростає.

Рівняння регресії, що описує стійкість до роздавлювання таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської, має вигляд:

$$y_8 = 186,7 + 24,38x_1 + 16,24x_2 - 19,78x_3 - 10,2x_4 + 11,59x_1x_2 - 7,86x_1x_3 - 7,07x_2x_3 - 20,22x_2x_4 - 13,77x_3x_4 + 12,29x_1^2 + 7,29x_3^2 + 5,44x_4^2$$

При збільшенні кількості МКЦ 12 (x_1) в досліджуваному інтервалі від «- α » до «+ α » відзначається значне підвищення стійкості до роздавлювання таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської, яке досягає максимального значення 284 Н. Менший вплив на стійкість до роздавлювання одержаних таблеток-ядер має фактор x_3 (цукор компрі О). При стабілізації факторів x_1 , x_2 , x_4 на основному, верхньому рівнях та верхній «зірковій» точці, із збільшенням кількості цукру компрі О у складі таблеток їх стійкість до роздавлювання стрімко зменшується з 485 Н до 176 Н. Також більша кількість поліплазду XL 10 (x_2) призводить до зростання механічної міцності таблеток-ядер, а неусіліну US 2 (x_4) – до зменшення.

Результати випробувань одержаних таблеток-ядер на стираність в установці псевдозрідженого шару інтерпретовано у рівняння регресії, яке має такий вигляд:

$$y_9 = 0,36 - 0,06 x_1 + 0,11 x_2 - 0,05 x_3 - 0,11 x_4 + 0,03 x_1 x_2 + 0,04 x_1 x_4 - 0,07 x_2 x_3 + 0,01 x_2 x_3 - 0,03 x_3 x_4 + 0,05 x_1^2 + 0,05 x_2^2 + 0,03 x_3^2 + 0,06 x_4^2$$

Згідно з рівнянням регресії, фактори x_2 (поліплаздон XL 10) та x_4 (неусіліну US 2) однаковою мірою впливають на стиранисть в установці псевдозрідженого шару таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської. При цьому зі збільшенням кількості поліплаздону XL 10 у складі таблеток досліджуваній показник зростає, а із збільшенням кількості неусіліну US 2 – зменшується. Варто зазначити, що після випробування таблетки-ядра усіх серій були цілими, без тріщин та сколів і значення стиранисті не перевищувало 1 %.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і розпаданням таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської описується таким рівнянням регресії:

$$y_{10} = 19,5 - 2,54 x_2 - 2,96 x_3 - 2,54 x_4 + 2,69 x_1 x_2 - 1,56 x_1 x_3 + 1,31 x_1 x_4 + 1,69 x_2 x_3$$

Як видно з рівняння, вплив кількості цукру компрі О (x_3), поліплаздону XL 10 (x_2) та неусіліну US 2 (x_4) на розпадання таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської є однаковим. Знак «-» перед коефіцієнтом рівняння регресії вказує на те, що зі зміною значень рівнів фактора в інтервалі від «- α » до «+ α » досліджуваній показник покращується.

Дослідження таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської при відносній вологості 80 % протягом 24 годин показали, що таблетки поглинали від 1,37 до 5,04 % вологи. Їх поверхня ставала липкою, змінювався колір, що вказувало на необхідність створення захисної полімерної оболонки.

При дослідженні взаємозв'язку між кількісними факторами, що вивчалися, та здатністю таблеток поглинати вологу встановлено, що усі фактори в межах вивчених інтервалів на цей показник не впливають.

Наступним етапом з розробки оптимального складу таблеток-ядер екстракту листя тополі

китайської стало перетворення рівнянь регресії до так званого канонічного вигляду. При прийнятті рішень по моделі другого порядку ми перетворили рівняння регресії в модель для одних факторів із стабілізацією інших двох на оптимальних для досліджуваної ділянки рівнях, а саме: x_2 (кількість поліплаздону XL 10) = «+1», x_3 (кількість цукру компрі О) = «+1». Після цього будували нові моделі рівнянь регресії для стійкості до роздавлювання, стиранисті в установці псевдозрідженого шару та розпадання таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської. Після перетворення рівнянь регресії при фіксованому значенні факторів x_2 і x_3 на верхньому рівні будували лінії рівного виходу в системі координат для факторів x_1 (кількість МКЦ 12) та x_4 (кількість неусіліну US 2).

Максимальне значення міцності 399 Н спостерігається при вивченні фактора x_1 (кількість МКЦ 12) на верхній «зірковій» точці α фактора x_4 (кількість неусіліну US 2) на нижній «зірковій» точці. Зазначимо, що при будь-якому поєднанні кількостей ДР значення міцності становить не менше 100 Н, що відповідає вимогам Державної фармакопеї України [6]. В тих випадках, коли фактори x_1 та x_4 вивчаються на верхньому рівні, отримано оптимальні значення стиранисті – 0,4 % та часу розпадання таблеток-ядер – 12 хв. Стійкість до роздавлювання таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської становить 180 Н.

Отже, для одержання якісних таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської потрібно 0,100 г АФІ, 0,008 г неусіліну US 2, 0,120 г МКЦ 12, 0,060 г поліплаздону XL 10, 0,040 г цукру компрі О, 0,004 г тальку, 0,004 г кислоти стеаринової та 0,064 г МКЦ 102.

Висновки. 1. Вивчено вплив кількостей МКЦ 12, поліплаздону XL 10, цукру компрі О та неусіліну US 2 на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської.

2. З допомогою регресійного аналізу встановлено оптимальний склад таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської.

Література

1. Денис А. І. Маркетингові дослідження ринку рослинних лікарських засобів, які проявляють діуретичну і протизапальну дію / А. І. Денис, М. Б. Демчук // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 1. – С. 83–86.
2. Пасечніков С. П. Фітопрепарати в лікуванні урологічних та нефрологічних захворювань / С. П. Пасечніков, В. О. Попов // Клінічні дослідження. Природна медицина. – 2012. – № 2(10). – С. 76–81.
3. Денис А. І. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі екстракту

листя тополі китайської / А. І. Денис, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2012. – №1 (8). – С. 58–62.

4. Денис А. І. Вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на показники якості таблеток екстракту листя тополі китайської / А. І. Денис // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 21–23 листопада 2012 р. – Харків : Вид-во НФаУ, 2012. – С. 64–65.

5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.

6. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Харків : PIPEG, 2004. – 520 с.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ТОПОЛЯ КИТАЙСКОГО

А. И. Денис

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: с помощью регрессионного анализа установлено влияние количеств МКЦ 12, полиплаздона XL 10, сахара компри О и неусилина US 2 на фармако-технологические свойства таблеток-ядер экстракта листьев тополя китайского и разработан их оптимальный состав.

Ключевые слова: таблетки-ядра, экстракт листьев тополя китайского, вспомогательные вещества, математическое планирование эксперимента.

OPTIMISATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS BASED ON THE EXTRACT OF CHINESE POPLAR LEAF

A. I. Denys

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the influence of the amount of MCC 12, Polyplasdone XL 10, Compri sugar O and Neusilin US 2 on pharmaco-technological properties of the tablet-core based on the extract of Chinese Poplar leaf was defined by regression analysis method, the optimal composition of the finished dosage form was developed.

Key words: tablet-core, extract of Chinese Poplar leaf, excipients, mathematical planning of the experiment.

Отримано 24.01.14