

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК «ВІСПУЛІН»

© О. І. Онишків

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив кількісного вмісту допоміжних речовин на фармако-технологічні показники таблеток «Віспулін». Проведено добір допоміжних речовин для отримання оптимального складу таблеток.

Ключові слова: сухий екстракт кори осики, вісмуту субцитрат, допоміжні речовини, таблетки, фармако-технологічні показники якості таблеток, математичне планування експерименту.

Вступ. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки є важливою проблемою сучасної медицини. Згідно зі статистичними даними, в Україні дане захворювання виявляють у 13 % дорослого працездатного населення. Серед лікарських засобів для лікування і профілактики виразкової хвороби шлунка привертають увагу лікарські засоби рослинного походження, які можуть знайти своє застосування у лікуванні передвиразкових станів, а в період загострення – як засіб допоміжної терапії в поєднанні з сильнодіючими препаратами [1]. Дослідження вітчизняних і закордонних вчених довели антацидну, цитопротекторну, протизапальну та репаративну дію екстракту кори осики. Оскільки в патогенезі виразкової хвороби шлунка сьогодні надають велике значення хелікобактерній інфекції, для потенціювання дії препаратів на основі кори осики їх доцільно поєднувати з вісмуту субцитратом [2].

Раніше було проведено дослідження з вивчення взаємного впливу 16 допоміжних речовин (ДР) на основні показники якості таблеток екстракту кори осики з вісмуту субцитратом, отриманих методом прямого пресування [3]. На підставі цих досліджень відібрано кращі ДР, для яких необхідно встановити оптимальне кількісне співвідно-

шення з метою отримання таблеток із необхідними показниками, які задовольняють вимоги Державної фармакопеї України (ДФУ) [4, 5].

Раціональний підбір ДР з метою отримання оптимального складу таблеток «Віспулін» вимагає проведення широко спектра досліджень. Використання математичного планування експерименту дає можливість скоротити кількість дослідів та отримати найбільш детальні результати досліджень про вплив ДР на основні показники якості таблеток [6].

Мета роботи – вивчити вплив кількісного вмісту ДР на фармако-технологічні показники таблеток «Віспулін» для розробки їх оптимального складу.

Результати й обговорення. У процесі розробки складу комбінованого лікарського препарату, який містить сухий екстракт кори осики та вісмуту субцитрат (під умовною назвою «Віспулін»), проведено вивчення впливу вмісту шести ДР на основні технологічні показники якості за методом випадкового балансу, який дозволяє відсіяти ті ДР, які не доцільно вводити у склад досліджуваної таблетованої лікарської форми. Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1, матрицю планування ек-

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчали при розробці складу таблеток «Віспулін»

Фактор	Рівень фактора		
	нижній «-»	основний «0»	верхній «+»
x_1 – вміст Prosolv 90, г в таблетці	0,08400	0,1190	0,154
x_2 – вміст Ludipress, г в таблетці	0,05600	0,0770	0,098
x_3 – вміст натрію кроскармелози, г в таблетці	0,02100	0,0315	0,042
x_4 – вміст тальку, г в таблетці	0,00700	0,0140	0,021
x_5 – вміст неусіліну US 2, г в таблетці	0,00525	0,0035	0,007
x_6 – вміст магнію карбонату основного, г в таблетці	0,00700	0,0140	0,021

сперименту та результати дослідження таблеток «Віспулін» – в таблиці 2.

Вплив кількісних факторів на процес пресування таблеток «Віспулін» відображено за допомогою діаграми розсіювання на рисунку 1.

Із отриманих результатів дослідження можна зробити висновок, що на досліджуваний процес впливають три кількісні фактори – x_1 , x_4 та x_6 . Так, процес пресування таблеток проходить добре у випадку зростання кількісного вмісту Prosolv 90 та зменшенні тальку, магнію карбонату основного у складі таблеток. Інші досліджувані фактори є незначущими, тобто при будь-якій комбі-

нації рівнів кількісних факторів x_2 , x_3 та x_5 в межах вивчених інтервалів процес пресування таблеток «Віспулін» проходить без зауважень.

Встановлено, що збільшення вмісту тальку в складі таблеток «Віспулін» покращує вигляд їх зовнішньої поверхні, а збільшення вмісту Ludipress, неуселіну US 2 та магнію карбонату основного (x_6) призводить до погіршення їх зовнішнього вигляду. Кількісний вміст інших ДР не має суттєвого впливу на результати досліджень даного показника.

При аналізі діаграми розсіювання (рис. 2) бачимо, що найбільша різниця медіан спосте-

Таблиця 2. План експерименту та результати досліджень таблеток «Віспулін»

№ серії	X_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5	Y_6	D
1	-	-	-	+	+	+	4	4	3,22	163	0,43	9	0,80
2	-	+	-	+	-	+	4	5	3,52	192	0,49	5	0,66
3	+	-	-	-	-	-	5	5	4,35	201	0,33	8	0,49
4	+	+	-	-	+	-	5	4	4,76	208	0,34	7	0,65
5	-	-	+	+	-	-	4	5	4,85	189	0,44	6	0,00
6	-	+	+	-	+	+	4	4	4,86	180	0,29	6	0,43
7	+	-	+	+	+	-	5	5	3,56	118	1,67	7	0,00
8	+	+	+	-	-	+	5	4	4,77	196	0,28	7	0,62
9	0	0	0	0	0	0	5	4	4,46	151	0,40	7	0,63

Примітки:

y_1 – якість процесу пресування таблеток, бал;

y_2 – зовнішній вигляд таблеток, бал;

y_3 – однорідність маси таблеток, \pm %;

y_4 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;

y_5 – стираність таблеток, %;

y_6 – розпадання таблеток, хв;

D – функція бажаності.

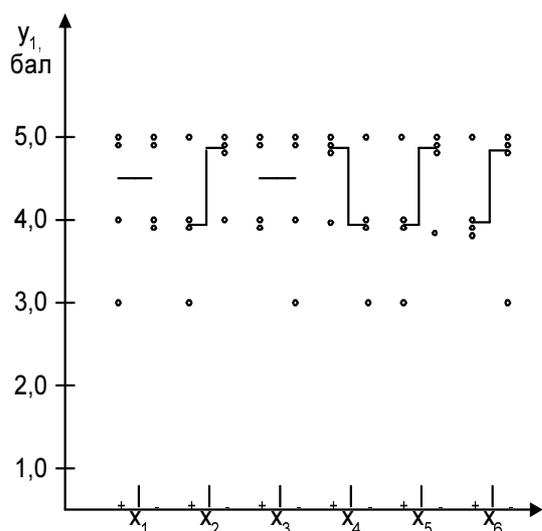


Рис. 1. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на процес пресування таблеток «Віспулін».

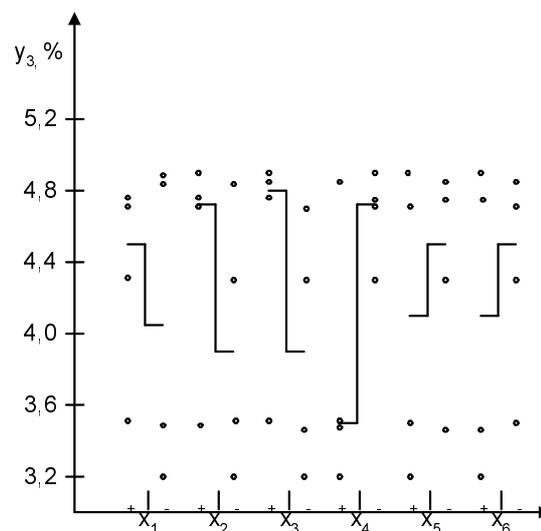


Рис. 2. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на однорідність маси таблеток «Віспулін».

рігається для факторів x_2 , x_3 та x_4 , що свідчить про їх суттєвий вплив на показники однорідності маси таблеток, які містять вісмуту субцитрат та екстракт кори осики. Зокрема, збільшення вмісту Ludipress, натрію кроскармелози та зменшення магнію карбонату основного в їх складі зумовлює збільшення відхилення від середньої маси запропонованих таблеток.

Другу групу факторів, вплив яких на значення відгуку y_3 є менш суттєвим, складають фактори x_1 , x_5 та x_6 . При введенні у порошкову суміш 0,007 г неуселіну US 2 та 0,021 г магнію карбонату основного на 1 таблетку відмічаються найменше значення показників відносного середнього відхилення маси досліджуваних таблеток, проте даний показник погіршується при збільшенні вмісту Prosolv 90.

На рисунку 3 наведено діаграму розсіювання, що відображає вплив кількісних факторів на стійкість таблеток «Віспулін» до роздавлювання.

Результати експериментальних досліджень засвідчили найбільш суттєву значущість факторів x_4 , x_2 та x_5 . Із зменшенням кількості тальку і неуселіну US 2 та збільшенням вмісту Ludipress в складі таблеток «Віспулін» їх стійкість до роздавлювання підвищується. Менше впливають на механічну міцність даних таблеток фактори x_1 , x_3 та x_6 . Зокрема, позитивно впливає на досліджуваний показник збільшення кількісного вмісту Prosolv 90, і, навпаки, негативно – натрію кроскармелози та магнію карбонату основного.

Показники рисунка 4 демонструють залежність показників стираності таблеток «Віспулін» і кількісного співвідношення досліджуваних допоміжних речовин.

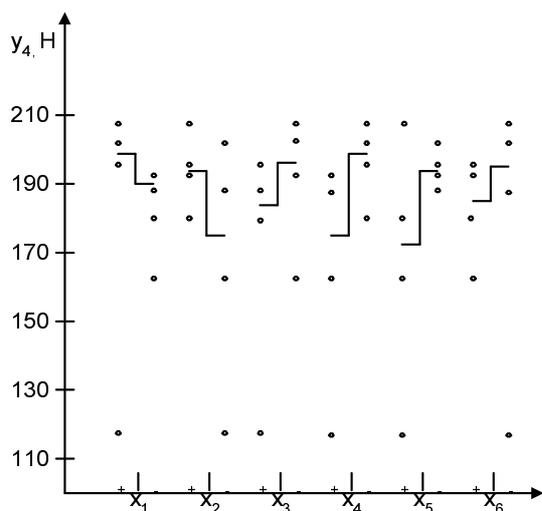


Рис. 3. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на стійкість таблеток «Віспулін» до роздавлювання.

При дослідженні стираності таблеток встановлено суттєву залежність даного показника від вмісту Prosolv 90 (x_1) і тальку (x_4) у їх складі. Зокрема, при введенні в порошкову масу для таблетування Prosolv 90 в кількості 0,154 г та тальку – 0,007 г на 1 таблетку отримуємо втрату в масі при стиранні у межах 0,30 – 0,35 %. Також вагомий вплив на показники стираності таблеток мають фактори x_5 та x_2 , причому із збільшенням вмісту неуселіну US 2 та Ludipress в межах вивчених інтервалів стираність таблеток зменшується. Вплив інших факторів на значення відгуку y_9 незначний.

Залежність розпадання таблеток «Віспулін» від кількісного вмісту ДР у їх складі проілюстровано на рисунку 5.

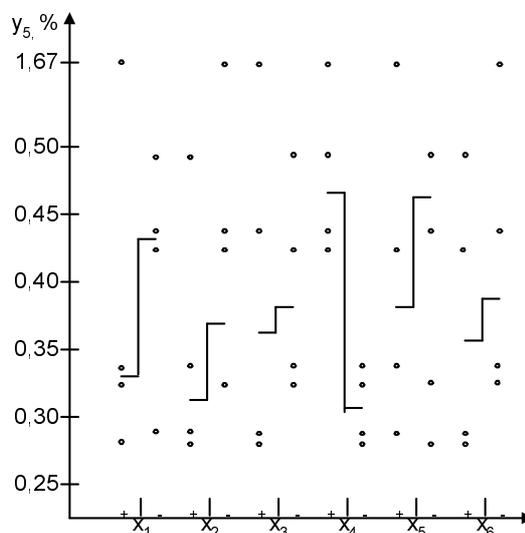


Рис. 4. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на стираність таблеток «Віспулін».

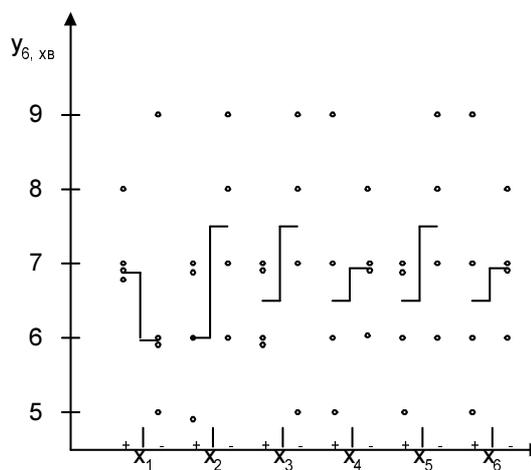


Рис. 5. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на розпадання таблеток «Віспулін».

При дослідженні тривалості розпадання таблеток «Віспулін» встановлено, що прискорює даний процес збільшення вмісту Ludipress (x_2), натрію кроскармелоза (x_3) та неуселін US 2 (x_5). Сповільнює процес розпадання отриманих таблеток збільшення вмісту Prosolv 90 (x_1) у їх складі. Вплив кількісних факторів x_4 і x_6 на тривалість досліджуваного процесу є несуттєвим в межах вивчених інтервалів.

Наступним етапом досліджень було встановлення оптимальних співвідношень між допоміжними речовинами і виключення з експерименту менш ефективних з них. Для узагальнення результатів кількісного впливу досліджуваних ДР отримані експериментальні значення переводили в безрозмірні величини за допомогою функції бажаності і на їх основі будували медіани [6].

При вивченні довжини і орієнтування медіан встановлено, що позитивний вплив на узагальнений показник мають вміст таких кількісних факторів, як Ludipress та магнію карбонат основний, взяті на верхньому рівні і натрію кроскармелоза та тальк – нижньому рівні (рис. 6).

Кількісний вміст тальку було стабілізовано на основному рівні, оскільки при цьому забезпечується добра плинність порошкової маси і однорідність дозування маси таблеток. Кількісний вміст натрію кроскармелози було стабілізовано на нижньому рівні (0,021 г на 1 таблетку). Ця допоміжна речовина суттєво впливає на час розпадання таблеток «Віспулін», однак погіршує інші технологічні показники. Кількісний вміст Prosolv 90 і неуселіну US 2 стабілізували на нижньому рівні. Доцільність введення неуселіну US 2 доведена експериментальними дослідженнями, проте його кількісний вміст в складі таблеток «Віспулін» повинен бути обмежений, оскільки збільшення даної ДР призводить до погіршення зовнішнього вигляду таблеток.

Література

1. Шептулин А. А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии / А. А. Шептулин, М. А. Визе-Хрипунова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2010. – № 3. – С. 63–67.
2. Осина обыкновенная как перспективный источник получения препаратов противоязвенного и противовоспалительного действия / В. Ф. Турецкова, И. Ю. Лобанов, С. С. Рассыпнова, Н. М. Талыкова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 5. – С. 106–111.
3. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту суб-

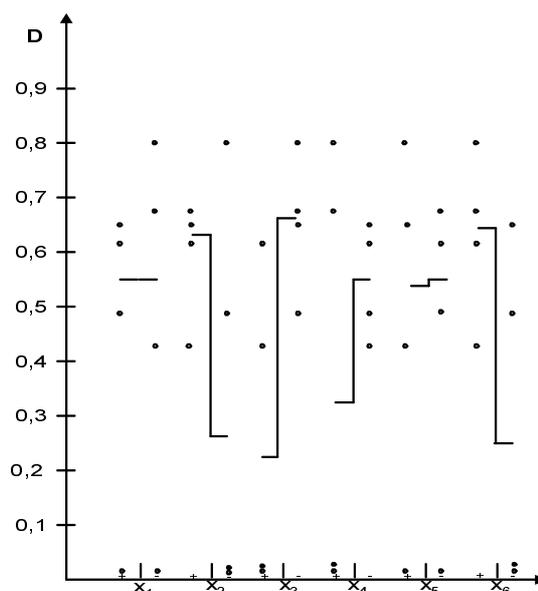


Рис. 6. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на функцію бажаності.

Найбільш позитивний вплив на якість таблеток «Віспулін» мало збільшення кількісного вмісту Ludipress та магнію карбонату основного, тому їх доцільно вивчити детальніше, розширивши кількість рівнів при проведенні наступних експериментальних досліджень.

Висновки. 1. Встановлено вплив кількісного вмісту 6 ДР на фармако-технологічні на фармако-технологічні показники якості таблеток «Віспулін».

2. На підставі проведених досліджень відібрані допоміжні речовини в оптимальних кількісних співвідношеннях для отримання таблеток «Віспулін».

- цитрату / О. І. Онишків, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 3. – С. 38–42.
4. Державна Фармакопея України / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001.– 556 с.
5. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
6. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖИМОГО ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК «ВИСПУЛИН»

О. И. Онышків

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено влияние количественного содержимого вспомогательных веществ на фармако-технологические показатели таблеток «Виспулин». Проведен подбор вспомогательных веществ для получения оптимального состава таблеток.

Ключевые слова: сухой экстракт коры осины, субцитрат висмута, вспомогательные вещества, таблетки, фармако-технологические показатели качества таблеток, математическое планирование эксперимента.

RESEARCH OF THE INFLUENCE QUANTITATIVE CONTENT OF EXCIPIENTS ON THE PHARMACO - TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TABLETS «VISPULIN »

O. I. Onyshkiv

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the influence of quantitative content of excipients on the pharmaco-technological characteristics of tablets «Vispulin» was studied. Selection of excipients for receiving of optimal composition of tablets was done.

Key words: aspen bark extract, bismuth subcitrate, excipients, tablets, basic pharmaco-technological characteristics of tablets, mathematic planning of experiment.

Отримано 28.01.14