

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. П.Д. Пашнєвим
УДК 615.014.21:615.272.4

ВИВЧЕННЯ КІЛЬКІСНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ ОТРИМАННІ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

© О.В. Тригубчак, Т.А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: досліджено кількісні фактори допоміжних речовин при отриманні таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування. Визначено при яких кількостях досліджуваних речовин досягаються необхідні фізико-технологічні параметри готових таблеток.

Ключові слова: кількість допоміжних речовин, таблетки кислоти ацетилсаліцилової, метод прямого пресування.

Вступ. Таблетки кислоти ацетилсаліцилової вже багато років користуються широким попитом. Зараз вони випускаються багатьма провідними українськими виробниками з використанням методу вологої грануляції. Однак в процесі виготовлення таблеток виникає ряд недоліків. На стадії грануляції порошок кислоти ацетилсаліцилової контактує з вологою, а при сушінні проходить небажаний гідроліз з утворенням кислоти саліцилової з більш вираженим подразнювальним ефектом. Це, в свою чергу, підвищує ульцерогенну дію готового продукту.

Уникнути ульцерогенної токсичності кислоти ацетилсаліцилової можна при зміні технології таблеток і оптимізації складу допоміжних речовин. Це досягається за рахунок використання нових високоефективних речовин, перелік яких щороку зростає [2-4, 7, 8].

Для отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування раніше

нами було вивчено 25 допоміжних речовин, на основі чого відібрали речовини, які найбільш суттєво впливають на фармакотехнологічні властивості отриманих таблеток [6].

Мета дослідження – вивчення кількісних характеристик допоміжних речовин для отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової за 0,5 г методом прямого пресування.

Методи дослідження. При вивченні впливу кількості допоміжних речовин на основні показники таблеток ацетилсаліцилової кислоти по 0,5 г, які отримували методом прямого пресування, використовували методики проведення фармакотехнологічних випробувань згідно з вимогами Державної фармакопеї України [1], а для відсіювання незначущих факторів і вибору найбільш суттєвих – метод випадкового балансу [5]. При цьому допоміжні речовини були згруповані в 7 кількісних факторів, перелік яких наведений в таблиці 1.

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, які вивчалися при отриманні таблеток кислоти ацетилсаліцилової

	Фактори	Рівні факторів		
		-	0	+
x ₁	Кількість таблетози 80, г	0,008	0,009	0,01
x ₂	Кількість Ludipress, г	0,008	0,009	0,01
x ₃	Кількість натрію кроскармелози, г	0,008	0,009	0,01
x ₄	Кількість модифікованого крохмалю Р 0100, г	0,012	0,014	0,016
x ₅	Кількість модифікованого крохмалю Р 3500, г	0,012	0,014	0,016
x ₆	Кількість Prosolv 90, г	0,012	0,014	0,016
x ₇	Кількість МКЦ 102, г	0,012	0,014	0,016

План експерименту за методом випадкового балансу і результати визначення основних показників таблеток наведені у таблиці 2.

Результати й обговорення. Визначення суттєвих факторів проводили за допомогою

діаграм розсіювання. Різницю середніх значень на діаграмі виражали через медіани.

Отримані експериментальні результати t-критерію, що виявилися вищими від табличного значення, вказують на суттєвий вплив факторів

Таблица 2. План експерименту та результати досліджень таблеток кислоти ацетилсаліцилової

Серія	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	x ₇	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅
1	-	-	+	+	-	+	-	1,45	63	0,08	25	0,68
2	+	+	+	+	+	-	-	0,67	78	0,09	20	0,58
3	-	+	+	-	+	-	+	0,52	83	0,17	21	0,59
4	+	-	-	+	+	+	+	0,67	80	0,26	16	0,49
5	-	+	-	+	-	-	-	0,37	73	0,25	10	0,46
6	+	+	-	-	-	-	+	0,52	77	0,17	10	0,41
7	-	-	-	-	-	+	+	0,55	77	0,17	10	0,35
8	+	-	+	-	+	+	-	0,98	69	0,25	14	0,28

x₂ і x₆ на однорідність дозування таблеток кислоти ацетилсаліцилової. Із збільшенням кількості Ludipress (x₂) відхилення від середньої маси таблеток зменшується. Збільшення кількості Prosolv 90 (x₆) веде до погіршення однорідності дозування таблеток.

Із збільшенням кількості натрію кроскармелози (x₃) зростає відхилення від середньої маси таблеток. Збільшення кількості мікрокристалічної целюлози марки 102 (x₇) приводить до покращення однорідності дозування таблеток. Кількість таблетози 80 (x₁), модифікованого крохмалю Р 0100 (x₄) і модифікованого крохмалю Р 3500 (x₅) однаковою мірою впливають на досліджуваний показник та при їх збільшенні погіршується однорідність дозування таблеток.

Результати статистичної обробки даних дослідження стійкості таблеток до роздавлювання (y₂) показали статистичну значимість факторів x₂, x₆ та x₇, що доводить їх суттєвий вплив на досліджуваний процес. Збільшення кількості Ludipress (x₂) і Prosolv 90 (x₆) в складі таблеток веде до зростання їх механічної міцності. Із збільшенням кількості МКЦ 102 (x₇) в таблетках зменшується їх стійкість до роздавлювання.

Для інших факторів, статистична значимість яких в межах вивчених інтервалів не підтвердилась, на основі положень медіан діаграми розсіювання судимо про вплив кожного фактора. Так, збільшення кількості таблетози 80 (x₁) і модифікованого крохмалю Р 3500 (x₅) в складі таблеток веде до зростання їх механічної міцності. Із збільшенням кількості натрію кроскармелози (x₃) та модифікованого крохмалю Р 0100 (x₄) знижується стійкість таблеток до роздавлювання.

Отримане експериментальне значення t-критерію виявилось вищим від табличного, тому роблять висновки про суттєвий вплив фактора x₂ на стиранисть таблеток. Із збільшенням кількості Ludipress (x₂) здатність таблеток до стирання зменшується.

Фактор x₃ статистично незначущий, однак при збільшенні кількості натрію кроскармелози (x₃) зменшується стиранисть таблеток.

Збільшення кількості таблетози 80 (x₁), модифікованого крохмалю Р 3500 (x₅), Prosolv 90 (x₆) і МКЦ 102 (x₇) веде до підвищення стиранисть таблеток. Зміна кількості модифікованого крохмалю Р 0100 (x₄) не впливає на здатність таблеток до стирання.

Результати статистичної обробки даних дослідження розпадання таблеток (y₄) показали статистичну значимість фактора x₃, що доводить його суттєвий вплив на досліджуваний процес. Збільшення кількості натрію кроскармелози (x₃) в складі таблеток веде до збільшення часу розпадання.

Фактор x₅ виявився статистично незначущим, але із збільшенням кількості модифікованого крохмалю Р 3500 (x₅) зростає час розпадання таблеток.

Для факторів, статистична значимість яких не перевірялась, на основі положень медіан діаграми розсіювання судимо про вплив кожного фактора. Так, збільшення кількості модифікованого крохмалю Р 0100 (x₄) веде до погіршення розпадання таблеток. Із збільшенням кількості таблетози 80 (x₁) і МКЦ 102 (x₇) в складі таблеток зменшується їх час розпадання. Зміна кількості Ludipress (x₂) та Prosolv 90 (x₆) не впливає на швидкість розпадання таблеток.

При вивченні кількості вільної кислоти саліцилової у таблетках, що зберігалися 18 місяців, (y₅) виділяємо фактори x₃ та x₄. Зменшення кількості натрію кроскармелози (x₃) і модифікованого крохмалю Р 0100 (x₄) приводить до повільнішого утворення вільної кислоти саліцилової та подовження терміну придатності таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

Висновки. Вивчено кількісні характеристики 7 допоміжних речовин для отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г методом прямого пресування. Встановлено, що найбільш суттєвий вплив на вивчені показники таблеток проявляють кількості Ludipress (x₂), модифікова-

ного крохмалю Р 3500 (x_5) і Prosolv 90 (x_6). Із збільшенням кількості Ludipress в складі таблеток зменшується їх відхилення від середньої маси, збільшується стійкість до роздавлювання

та зменшується стираність таблеток. Збільшення кількості Prosolv 90 веде до достовірного зростання відносного стандартного відхилення від середньої маси таблеток.

Література

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: PIPEG, 2001. – 556 с.
2. Разработка состава и технологии таблеток карведилола / А.П. Зуев, Н.П. Садчикова, И.И. Тюляев и др. // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 37, № 11. – 2003. – С. 29-33.
3. Применение метода прямого прессования при разработке технологии таблетированной формы золпидема / С.В. Емшанова, Н.И. Веселова, А.П. Зуев и др. // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 41, № 12. – 2007. – С. 37-39.
4. Емшанова С.В. Методические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 42, № 2. – 2008. – С. 38-43.
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. Тригубчак О.В., Грошовий Т.А. Порівняльна технологічна оцінка нових допоміжних речовин при отриманні таблеток методом прямого пресування // Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд в майбутнє: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 85-річчю з дня народж. ректора Харківського фармацевтичного інституту (1971-1980 рр.) д-ра фармац. наук, проф. Сала Дмитра Павловича / За ред. В.П. Черних та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 278-283.
7. Ishikawa Tatsuya, Mukai Baku, Shiraishi Shufi et al. Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrystalline cellulose (PH-M series) and low substituted-hydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression method // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 49, N 2. – P. 134-139.
8. Steele D. Fraser, Tobyn Michael, Edge Stephen et al. Physicochemical and mechanical evaluation of a novel high density grade of silicified microcrystalline cellulose / Drug Dev. Ind. Pharm. – 2004. – Vol. 30, № 1. – P. 103-109.

ИЗУЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ТАБЛЕТОК КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ

О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: исследовано количественные факторы вспомогательных веществ при получении таблеток кислоты ацетилсалициловой методом прямого прессования. Определено при каких количествах исследуемых веществ достигаются необходимые физико-технологические параметры готовых таблеток.

Ключевые слова: количество вспомогательных веществ, таблетки кислоты ацетилсалициловой, метод прямого прессования.

STUDY OF QUANTITATIVE DESCRIPTIONS OF AUXILIARY MATTERS IS AT RECEIPT OF PILLS OF ACID ACETYL SALICILIC

O.V. Tryhgubchak, T.A. Hroshovy

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: quantitative factors of auxiliary matters at the receipt of pills of acid acetyl salicilic by the method of direct pressing have been investigated. It has been defined at what amounts of the probed matters the necessary physico-technological parameters of the ready pills are achieved.

Key words: amount of auxiliary matters, pill of acid acetyl salicilic, method of direct pressing.