

Summary: with a purpose to provide microbiological stability of a medicinal cosmetic ointment with natural extracts and essential oils for cellulite correction the antimicrobial efficiency of 0,2 % sorbic acid preservative was investigated. It was established that the efficiency of the preservative complies with the A criterion requirement of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Key words: ефективність, консервант, олімент, целюліт

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. О.І. Тихоновим
УДК 615.014.21:615.272.4

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ

© **О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: встановлено взаємний вплив кількостей допоміжних речовин при отриманні таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування на основі рівнянь регресії. Запропоновано оптимальний склад і спосіб виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

Ключові слова: таблетки, кислота ацетилсаліцилова, метод прямого пресування, рівняння регресії.

Вступ. На сьогодні кислота ацетилсаліцилова користується широким попитом, незважаючи на велику кількість її аналогів. Як жарознижувальний та анальгезуючий засіб її застосовують по 0,25 г або 0,5 г на прийом, як протизапальний – по 3-4 г на добу [2]. Вітчизняні виробники для отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової використовують метод вологої грануляції. При цьому в результаті зволоження суміші речовин частина кислоти ацетилсаліцилової розкладається з утворенням кислоти саліцилової, що є агресивним подразнювальним агентом. Це викликає ульцерогенний ефект при частому прийомі препарату [7].

Наші дослідження були направлені на виключення з технологічного процесу стадій зволоження порошків, їх сушки і грануляції та отримання таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування. Раніше нами було

вивчено взаємний вплив 23 допоміжних речовин на основні фармако-технологічні показники таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування [6]. Для 7 інгредієнтів з кращими технологічними характеристиками визначено залежність зміни показників готових таблеток від кількостей допоміжних речовин, взятих на трьох рівнях [5].

Метою наших досліджень було встановити оптимальне співвідношення між кращими допоміжними речовинами та запропонувати оптимальний склад таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

Методи дослідження. Для детального вивчення впливу кількостей допоміжних речовин було відібрано мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) 102, аеросил і натрію кроскармелозу. Перелік кількісних факторів, кожен з яких вивчали на 5 рівнях, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Фактори та їх рівні

	Фактор	Рівні фактору				
		Нижня зіркова точка «-∞»	Нижній рівень «-1»	Основний рівень «0»	Верхній рівень «+1»	Верхня зіркова точка «+∞»
x ₁	Кількість МКЦ 102, г	0,1365	0,142	0,15	0,158	0,1634
x ₂	Кількість аеросилу, г	0,00132	0,002	0,003	0,004	0,00468
x ₃	Кількість натрію кроскармелози, г	0,0016	0,005	0,010	0,015	0,01841

Для мінімізації кількості досліджень в експерименті використовували симетричний композиційний ротатабельний уніформ-план другого порядку [3]. Модель другого порядку для трьох факторів має вигляд:

$$y = b_0x_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{33}x_3^2$$

Технологія здійснювалась за всіма правилами змішування без додаткового подрібнення. Додавання 2 % від середньої маси таблеток тальку забезпечувало ковзні властивості. Для зменшення абразивності таблетної маси як зма-

щувальну речовину вводили 1% кальцію стеарату, а 0,5% кислоти лимонної безводної сприяло підвищенню стабільності готового продукту [8]. До середньої маси таблеток доводили за допомогою крохмалю картопляного. Одержані таблетки кислоти ацетилсаліцилової піддавали визначенню основних фармако-технологічних показників згідно з фармакопейними вимогами [1]. Матриця планування експерименту таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г, отриманих методом прямого пресування, і результати їх досліджень наведено у вигляді таблиці 2.

Таблиця 2. Матриця симетричного композиційного ротатабельного уніформ-план другого порядку та результати дослідження таблеток

серія	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁ , бали	y ₂ , Н	y ₃ , %	y ₄ , с
1	+	+	+	5	91	0,18	36
2	-	+	+	5	86	0,27	27
3	+	-	+	5	81	0,19	29
4	-	-	+	5	77	0,42	34
5	+	+	-	5	83	0,42	23
6	-	+	-	5	82	0,41	26
7	+	-	-	5	73	0,42	24
8	-	-	-	5	71	0,4	25
9	+α	0	0	5	91	0,1	24
10	-α	0	0	4	75	0,34	26
11	0	+α	0	4	94	0,24	24
12	0	-α	0	5	65	0,45	29
13	0	0	+α	4	61	0,25	45
14	0	-	-α	4	68	0,22	21
15	0	0	0	5	81	0,64	31
16	0	0	0	5	76	0,54	29
17	0	0	0	5	81	0,64	31
18	0	0	0	5	80	0,54	29
19	0	0	0	5	77	0,64	31
20	0	0	0	5	72	0,54	29

Результати й обговорення. Взаємозв'язок між вивченими факторами та якістю таблеток кислоти ацетилсаліцилової описується рівняннями регресії другого порядку. Після перевірки статистичної значимості коефіцієнтів, враховуючи критерій Стьюдента ($t_5=2,571$; $p=0,05$), визначали адекватність моделей за допомогою F-критерію ($F_{0,05;10;5}=4,74$).

Рівняння регресії виявились адекватними, оскільки $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$. Характер впливу вивчених факторів визначається величинами і знаками коефіцієнтів регресії. Рівняння регресії для зовнішнього вигляду (y_1) таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г, отриманих методом прямого пресування, записується:

$$y_1 = 4,98 + 0,12x_1 - 0,12x_2 - 0,03x_1^2 - 0,03x_2^2 - 0,20x_3^2$$

В цьому та нижченаведених рівняннях наведено статистично значимі коефіцієнти. На досліджуваній показник кількості МКЦ 102 і аеросилу впливають однаково. Але при збільшенні мікрокристалічної целюлози марки 102 покра-

щується зовнішній вигляд, а додавання більшої кількості аеросилу спричиняє мармуровість поверхні, втрату блиску таблеток.

Вплив досліджуваних факторів на стійкість таблеток кислоти ацетилсаліцилової до роздавлювання (y_2) описується таким рівнянням регресії:

$$y_2 = 77,64 + 2,85x_1 + 6,50x_2 + 2,87x_1^2 - 3,67x_3^2$$

Найбільший вплив на цей показник має кількість аеросилу в складі таблеток. Удвічі менший вплив на стійкість таблеток до роздавлювання спостерігається при додаванні досліджуваних кількостей МКЦ 102. Збільшення кількостей вивчених речовин сприяє зростанню міцності таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

Зміна показників стираності таблеток (y_3) від вивчених факторів описується рівнянням регресії:

$$y_3 = 0,59 - 0,05x_1 - 0,04x_3 - 0,11x_1^2 - 0,07x_2^2 - 0,11x_3^2$$

Впливи кількостей МКЦ 102 та натрію кроскармелози на цей показник таблеток майже однакові. При додаванні у таблетну масу більших кілько-

стей досліджуваних допоміжних речовин зменшується стиранисть готової лікарської форми.

Результати експерименту часу розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової (y_4) знаходяться в межах від 21 до 45 секунд. При регресійному аналізі цих значень $F_{\text{експ.}} = 6,69$ з достовірністю $p=0,05$, тому не виконується умова $F_{\text{експ.}} < F_{0,05;10;5}$ і модель неадекватно описує процес розпадання таблеток.

На наступному етапі аналізу рівнянь регресії другого порядку необхідно знайти оптимальний склад таблеток кислоти ацетилсаліцилової. При цьому потрібно визначити, чи є екстримум, і якщо він є, то знайти його координати. Важко знайти це за рівняннями регресії, отриманими за результатами експерименту, тому його приводять до канонічного (стандартного) виразу.

Канонічне перетворення полягає у виборі системи координат, в якій значно полегшується геометричний аналіз рівняння [3]. При прийнятті рішень по моделі другого порядку ми перетворили рівняння регресії в модель для двох факторів зі стабілізацією іншого на оптимальному для досліджуваної ділянки рівні. При умові, що $b_{ii} > 0$ і $|b_{ij}| - \sum |b_{ij}| > 2|b_{ii}|$, замість x_3 вводимо в модель $+1$. Будуємо нові моделі:

$$\begin{aligned}y_1 &= 4,78 + 0,12x_1 - 0,12x_2 - 0,03x_1^2 - 0,03x_2^2 \\y_2 &= 73,97 + 2,85x_1 + 6,50x_2 + 2,87x_1^2 \\y_3 &= 0,44 - 0,05x_1 - 0,11x_2 - 0,07x_1^2\end{aligned}$$

На основі перетворених моделей на рисунку 1 будуємо лінії рівного виходу в системі координат x_1, x_2 .

Враховуючи результати розміщення ліній рівного виходу, доцільно у таблетки кислоти ацетилсаліцилової по 0,5 г, отриманих методом прямого пресування, додавати 0,015 г натрію кроскармелози, 0,0037 г аеросилу та 0,1634 г мікрокристалічної целюлози 102.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Компендиум 2006 – лекарственные средства / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2006. – 2270 с.
3. 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.
4. Пат. № u 2007 12543 МПК: А61 К 9/20, А61 К 31/60 Спосіб виготовлення кислоти ацетилсаліцилової (О.В. Тригубчак, В.Я. Шалата, Л.В. Вронська, Т.А. Грошовий). Заявлено 12.11.2007. Рішення про видачу патенту від 12.12.2007.
5. Тригубчак О.В., Грошовий Т.А. Вивчення кількісних

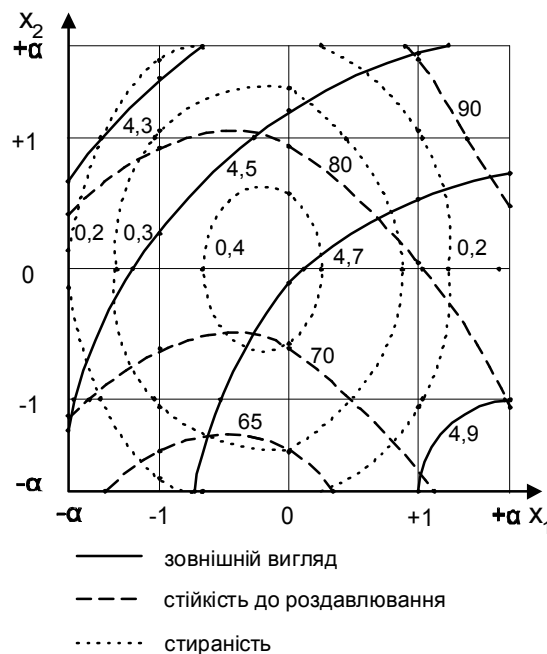


Рис. 1. Лінії рівного виходу в системі координат x_1, x_2 за результатами перетворених рівнянь регресії.

Після перевірки їх в умовах цеху запропоновано оптимальний склад. Спосіб виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової задекларовано у патенті на корисну модель № 30755 від 11 березня 2008 р. [4].

Висновки. За допомогою регресійного аналізу встановлено взаємний вплив кількостей мікрокристалічної целюлози марки 102, аеросилу і натрію кроскармелози на зовнішній вигляд таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування, стійкість до роздавлювання та їх стиранисть. Після аналізу рівнянь регресії запропоновано оптимальний склад і спосіб виготовлення таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

- характеристик допоміжних речовин при отриманні таблеток кислоти ацетилсаліцилової // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 1 (9) – С. 47-49.
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 / Редкол.: В.П. Черних та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 278-283.
7. Kornchakul W., Parikh N.H., Sakr A. Correlation between wet granulation kinetic parameters and tablet characteristics // Drug Made Germ. – 2001. – Vol. 44, N 3. – P.78-87.
8. Nekdnen P., Sten T., Jьrjenson H., Veski P., Marvola M.

Citric acid as a pH-regulating additive in granules and the tablet matrix in enteric-coated formulations for colon-

specific drug delivery // Pharmazie. – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 268-273.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ

О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: установлено взаимное влияние количеств вспомогательных веществ при получении таблеток кислоты ацетилсалициловой методом прямого прессования на основе уравнений регрессии. Предложен оптимальный состав и способ изготовления таблеток кислоты ацетилсалициловой.

Ключевые слова: таблетки, кислота ацетилсалициловая, метод прямого прессования, уравнения регрессии.

OPTIMIZATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETTING OF ACETYL SALICILIC ACID

O.V. Trigubchak, T.A. Hroshovy

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the cross-coupling of amounts of auxiliary matters was established at obtaining acetyl salicylic acid pills by the method of direct pressing on the basis of regression equalizations. Optimum composition and method of tableting acetyl salicylic acid was offered.

Key words: tablets, acetyl salicylic acid, method of direct pressing, equalization of regression.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.Г. Калинюком

УДК 615.032:615.45:618.1

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ВАГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

©Ю.В. Левачкова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: наведено біофармацевтичні аспекти вагінальних лікарських форм та обґрунтовано переваги інтравагінального шляху введення лікарських препаратів у вигляді вагінальних супозиторіїв для лікування інфекційно-запальних захворювань у гінекології.

Ключові слова: вагінальні супозиторії, супозиторні основи, інфекційно-запальні гінекологічні захворювання.

Вступ. Вагінальні лікарські засоби мають найважливіше значення і широко використаня у комплексній терапії кандидозних, трихомонадних, хламідійних, гонококових і різних змішаних уrogenітальних інфекцій. Локально спрямоване інтравагінальне введення

лікарських препаратів забезпечує їхню фармакологічну дію на осередок запального процесу, зниження ступеня і частоти прояву небажаних побічних ефектів, запобігання інактивуючій дії ферментів шлунково-кишкового тракту і печінки.