

УДК 615.453.62.014.2

## ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ КОМПОНЕНТІВ “СУХОЇ МІКСТУРИ ВІД КАШЛЮ”

©Н.О. Паращак, Л.В. Вронська, С.Я. Белей

*Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського*

**Резюме:** з метою створення таблеткової лікарської форми на підставі сухої мікстури від кашлю для дітей досліджено вплив 25 допоміжних речовин. На основі дисперсійного аналізу для подальших досліджень вибрані речовини-лідери, які найбільш позитивно впливають на технологічні властивості таблеток: зовнішній вигляд, однорідність маси, стираність, розпадання, поглинання вологи.

**Ключові слова:** таблетки, допоміжні речовини, “Суха мікстура від кашлю”.

ВСТУП. Захворювання органів дихання займає одне з перших місць серед найбільш розповсюджених захворювань. Відома велика кількість як синтетичних, так і рослинних препаратів для лікування цих патологій. Серед лікарської рослинної сировини, а також препаратів на її основі перевагу віддають алтеї лікарській, а саме: сиропу алтейному, алтеміксу, також в комбінованих лікарських препаратах, з яких давно відома “Суха мікстура від кашлю для дітей”. Вони, на відміну від синтетичних препаратів, не викликають побічної дії, відповідно через це застосовуються різними категоріями населення, а особливо користуються попитом у педіатрії [5].

“Суха мікстура від кашлю для дітей” випускається ВАТ “Тернофарм” протягом багатьох років. Не дивлячись на появу нових лікарських засобів як синтетичного, так і рослинного походження, дана мікстура має сталий фармацевтичний ринок і об’єм її реалізації є стабільним. При створенні “Сухої мікстури від кашлю для дітей” з позиції фармацевтичної технології практично не було альтернативи щодо вибору лікарської форми. В її склад входять: екстракт алтеї лікарської, екстракт солодки голої, натрію гідрокарбонат, натрію бензоат, амонію хлорид та олія анісова. Екстракти, які входять до складу мікстури, характеризуються низькою сипучістю і властивістю вбирати вологу та відносяться до середньо-пресуючих речовин, це викликає ряд недоліків. З позиції фармацевтичного маркетингу раціонально позиціонувати нову лікарську форму – у формі таблеток [4]. Це дасть можливість зробити її точно дозованою, процес виробництва більш автоматизованим тощо. Вони забезпечують зручність відпускання, зберігання і транспортування. Ця лікарська форма дозволяє маскува-

ти неприємні органолептичні властивості, поєднати лікарські властивості несумісних за фізико-хімічними властивостями речовин. Вони забезпечують локалізацію і пролонгування дії лікарських речовин [3].

МЕТОЮ нашого дослідження було підібрати допоміжні речовини для створення таблеток від кашлю на підставі “Сухої мікстури від кашлю”.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Фізико-хімічні та технологічні властивості інгредієнтів обмежують технологічні прийоми, щодо виготовлення таблеток на основі “Сухої мікстури від кашлю для дітей”. Натрію гідрокарбонат амонію хлорид і олія анісова не витримують нагрівання в процесі виготовлення таблеток. Отже, ці речовини можна вводити до складу таблеткованої маси на стадії опудрення гранул. Дрібнодисперсні порошки (алтейного кореня сухий екстракт, солодкового кореня екстракт, натрію бензоат) не сипкі, тому їх потрібно укрупнювати. Розробка технології таблеток на основі “Сухої мікстури від кашлю для дітей” можлива за умови отримання гомогенної таблеткованої маси (грануляту), досягнення її сипучості, рівномірному заповненню матриці та ін. Тому дослідження були проведені таким чином, щоб вивчити велику групу допоміжних речовин з різними технологічними властивостями (наповнювачі, розпушувачі, зв’язуючі, ковзні) і отримати таблетовану масу і таблетки з необхідними фармакопейними показниками [2].

Було вирішено натрію гідрокарбонат, амонію хлорид і анісову олію вводити до складу таблеткованої маси на стадії опудрення гранул. На стадії опудрення гранул також додавали ковзні і змазуючі речовини. Вологій грануляції підлягали сухі екстракти алтеї і солодки, а також натрію бензоат. До вказаних порошоків додавали напов-

нювачі та розпушувачі після старанного перемішування зволожували зв'язуючою речовиною.

При розробці технології таблеток необхідно здійснити вивчення цілого ряду допоміжних ре-

човин. Перелік допоміжних речовин наведений в таблиці 1.

Вивченню підлягали п'ять якісних факторів, кожний з яких взятий на рівному числі рівнів.

**Таблиця 1.** Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці технології таблеток від кашлю

Ф а к т о р и	Рівні факторів
A - наповнювачі	a <sub>1</sub> – цукор a <sub>2</sub> – лактоза a <sub>3</sub> – фруктоза a <sub>4</sub> – глюкоза a <sub>5</sub> – натрій хлорид
B - розпушувачі	b <sub>1</sub> – колідон СЛ b <sub>2</sub> – ПВП b <sub>3</sub> – поліплаздон b <sub>4</sub> – крохмаль картопляний b <sub>5</sub> – крохмаль куку
C – зв'язуючі	c <sub>1</sub> – 3% крохмальний клейстер c <sub>2</sub> – 3% р-н МЦ c <sub>3</sub> – 3% р-н ОПМЦ c <sub>4</sub> – 10% р-н ПВП c <sub>5</sub> – 10% спиртовий ПВП
D - ковзні	d <sub>1</sub> – МКЦ 101 d <sub>2</sub> – МКЦ 102 d <sub>3</sub> – prosolv d <sub>4</sub> – аеросил d <sub>5</sub> – тальк
E - змазуючі	e <sub>1</sub> – кальцій стеарат 0,005 e <sub>2</sub> – магній стеарат e <sub>3</sub> – кислота стеаринова e <sub>4</sub> – ПЕГ 4000 e <sub>5</sub> – без змазуючих

Для вивчення п'яти факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – латинський квадрат третього порядку [1]. Це дало можливість реалізувати тільки 25 серій дослідів замість 3125 при повному факторному експерименті і отримати необхідну інформацію про вплив кожного із факторів.

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток на основі компонентів "Сухої мікстури від кашлю" наведені в таблиці 2.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати дисперсійного аналізу даних за оцінкою зовнішнього вигляду таблеток показали, що найкращий

зовнішній вигляд мали таблетки, до складу яких входили ПВП та поліплаздон. ПВП має суттєву перевагу над крохмалем картопляним та кукурудзяним і Kollidon CL. Поліплаздон не має переваги над крохмалем картопляним та кукурудзяним, але домінує над Kollidon CL. Крохмаль картопляний та кукурудзяний майже однаково впливають на зовнішній вигляд таблеток і переважають над Kollidon CL.

Лактоза має суттєву перевагу над іншими речовинами. Однаково на зовнішній вигляд одержаних таблеток впливають натрію хлорид, глюкоза і фруктоза. Цим речовинам суттєво поступається цукор.

**Таблиця 2.** П'ятифакторний план на основі 5x5 латинського квадрату третього порядку та результати дослідження таблеток

№ за/п	A	B	C	D	$y_1$	$y_1'$	$y_2$	$y_2'$	$y_3$	$y_3'$	$y_4$	$y_4'$	$y_5$	$y_5'$
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>1</sub>	3	3	2,82	2,71	1,6	2,3	6	7	14	14
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>2</sub>	4	3	2,27	2,34	3,14	3,05	13	12	20,4	18
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>3</sub>	3	4	1,75	1,86	3,54	4,02	12	12	8,2	10,4
4	a <sub>1</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>4</sub>	4	3	1,53	1,42	3,22	2,96	8	7	12,5	12,5
5	a <sub>1</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>5</sub>	3	3	3,28	3,11	2,29	3,15	6	8	15,2	12,8
6	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	3	4	1,28	1,84	2,89	2,23	6	6	1,9	3,9
7	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	5	5	2,28	2,76	1,7	2,01	9	8	9,4	11,5
8	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>5</sub>	4	5	1,08	1,69	2,3	3,25	14	13	7,7	12
9	a <sub>2</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>1</sub>	4	4	1,27	1,84	3,7	3,98	10	11	13,3	8,5
10	a <sub>2</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	4	3	1,81	1,73	2,59	3,05	15	14	3,7	5,7
11	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>5</sub>	4	3	1,62	1,44	2,52	2,16	7	7	12	14,2
12	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>1</sub>	4	4	1,83	1,54	0,57	0,84	8	9	12,8	8,2
13	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>2</sub>	3	4	2,74	2,81	1,39	2,06	10	11	17,4	13
14	a <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	4	3	0,98	1,1	1,34	1,17	6	7	16,7	16,7
15	a <sub>3</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>4</sub>	4	3	1,71	1,33	2,56	3,21	14	13	14,9	17,4
16	a <sub>4</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>2</sub>	3	3	0,56	0,94	3,16	3,74	5	5	18,4	18,4
17	a <sub>4</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>3</sub>	5	4	1,19	1,01	0,4	0,96	15	14	21,8	1,8
18	a <sub>4</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>4</sub>	3	4	2,97	3,02	6,63	5,97	14	13	19,6	17,3
19	a <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>5</sub>	3	4	1,34	1,57	4,41	4,28	13	13	17	19,2
20	a <sub>4</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>1</sub>	4	4	2,82	2,97	1,66	2,16	7	8	9,6	9,6
21	a <sub>5</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>5</sub>	d <sub>4</sub>	3	3	4,97	4,72	2,71	3,04	3	4	16,7	14,5
22	a <sub>5</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	d <sub>5</sub>	3	4	2,69	2,81	4,15	3,99	8	8	5,1	5,1
23	a <sub>5</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	d <sub>1</sub>	4	4	2,14	2,44	2,84	3,06	15	14	19	19
24	a <sub>5</sub>	b <sub>4</sub>	c <sub>3</sub>	d <sub>2</sub>	4	4	8,75	4,59	8,71	7,93	6	7	16,7	14,5
25	a <sub>5</sub>	b <sub>5</sub>	c <sub>4</sub>	d <sub>3</sub>	4	4	1,86	1,79	3,28	3,08	9	8	14,3	14,3

Примітки:  $y_1$  і  $y_1'$  – зовнішній вигляд таблеток, бали;  
 $y_2$  і  $y_2'$  – відхилення від маси таблеток, %;  
 $y_3$  і  $y_3'$  – стиранисть таблеток, %;  
 $y_4$  і  $y_4'$  – розпадання таблеток, хв;  
 $y_5$  і  $y_5'$  – поглинання таблетками вологи, %.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати дисперсійного аналізу даних за оцінкою зовнішнього вигляду таблеток показали, що найкращий зовнішній вигляд мали таблетки, до складу яких входили ПВП та поліплаздон. ПВП має суттєву перевагу над крохмалем картопляним та кукурудзяним і Kollidon CL. Поліплаздон не має переваги над крохмалем картопляним та кукурудзяним, але домінує над Kollidon CL. Крохмаль картопляний та кукурудзяний майже однаково впливають на зовнішній вигляд таблеток і переважають над Kollidon CL.

Лактоза має суттєву перевагу над іншими речовинами. Однаково на зовнішній вигляд одержаних таблеток впливають натрію хлорид, глюкоза і фруктоза. Цим речовинам суттєво поступається цукор.

На показник однорідності в масі таблеток однаково впливають фруктоза, лактоза та глюкоза, що мають переваги над таблетками, до складу яких входить цукор та натрію хлорид.

10 % розчин ПВП та 3 % розчин МЦ однаково впливають на показник однорідності маси таблеток і переважають інші зв'язуючі речовини. 3 % крохмальний клейстер має суттєві переваги над 10 % спиртовим розчином ПВП та 3 % розчином ОПМЦ, які не відрізняються між собою за впливом на однорідність дозування таблеток.

Вплив зразків МКЦ на однорідність маси таблеток можна розмістити в такій послідовності: Prosolv > тальк (МКЦ 101) > аеросил (МКЦ 102).

Відхилення від маси таблеток залежить також від впливу змазуючих речовин. В цьому випадку переважаючим є дія кальцію стеарат і кислоти стеаринової, яким поступаються ПЕГ 4000 та таблетки без змазуючих речовин. Магнію стеарат найменше впливає на однорідність маси таблеток.

Первинні результати досліджень з відхилення від середньої маси таблеток показали, що в 23 серіях дослідів однорідність в масі таблеток не перевершує 3,2 %. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних при дослідженні

стираності таблеток показали, що найкращий показник стираності спостерігається в таблетках, до складу яких входить кальцію стеарат. Йому поступають таблетки без змазуючих речовин. ПЕГ 4000 має переваги над кислотою стеариною, яка поступається магнію стеарату. Лідером серед наповнювачів є фруктоза, якій однаково поступається лактоза та цукор. Друге місце займають глюкоза та натрій хлорид. Вплив розпушуючих речовин на показник стираності можна подати наступним чином: ПВП, Collidon CL, крохмаль кукурудзяний та поліплаздон, які однаково мірою впливають на показник стираності. Їм поступається крохмаль картопляний.

Зв'язуючі речовини на показник стираності впливали наступним чином: 10% спиртовий розчин ПВП є лідером серед цієї групи речовин. На відміну від нього, 10% водний розчин ПВП менше впливає на показник стираності. При введенні 3% МЦ та 3% крохмального клейстеру цей показник значно погіршується. Найгірший показник стираності спостерігався у таблетках, до складу яких входив 3% розчин ОПМЦ.

Результати порівняння показали, що найшвидше розпадаються таблетки, що містять Collidon CL і крохмаль картопляний. Вони мають перевагу над крохмалем кукурудзяним, ПВП та поліплаздоном.

Вплив структуроутворюючих речовин на розпадання таблеток має такі переваги: натрію хлорид є домінуючим відносно цукру та фруктози. Лактоза та глюкоза в однаковій мірі впливають на розпадання таблеток та поступаються іншим.

Таблетки від кашлю містять екстракти алтеї і солодки. Вони реагують на вологість як в процесі виробництва таблеток, так і в процесі їх зберігання, тому доцільно було дослідити як впливає природа допоміжних речовин на поглинання води отриманими таблетками. Дослідження проводили при 80 % відносній вологості повітря. Встановлено, лактоза переважає над цукром, натрію хлоридом, фруктозою і глюкозою, які однаковою мірою впливають на показник вологопоглинання.

Змазуючі речовини впливають на вологопоглинання таблеток таким чином: ПЕГ 4000 > кислота стеаринова (кальцію стеарат) > без змазуючих (магнію стеарат).

#### Література

1. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. – Киев: Вища школа, 1992. – 187 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне

Проведені дослідження дозволили встановити як впливають 24 допоміжних речовин на основні показники таблеток на основі сухої мікстури від кашлю.

Однорідність в масі таблеток в 24-х серіях знаходилась в межах норм, що регламентуються ДФУ і тільки в одній серії дослідів (№24) перевищують їх. Стирання таблеток в більшості серій дослідів перевищувало 1%.

Розпадання таблеток тільки в двох серіях дослідів (№17 і №23) наближалось до критичного. Для вибору кращих допоміжних речовин було вирішено використати узагальнений показник якості – функцію бажаності [1].

Результати дисперсійного аналізу результатів, які отримані за функцією бажаності, показали, що рівні фактора А можна проранжувати наступним чином: фруктоза > лактоза > цукор > натрію хлорид > глюкоза. Розпушуючі речовини впливають на функцію бажаності так: Collidon CL > крохмаль кукурудзяний = ПВП > крохмаль картопляний > Polyplasdon.

Ефективність впливу зв'язуючих речовин на функцію бажаності можна проілюструвати наступним чином: 10% розчин ПВП > 3% розчин МЦ > 3% розчин ОПМЦ > 10% спиртовий розчин ПВП > 3% крохмальний клейстер, а ковзних так: МКЦ 101 > Prosolv > тальк > аеросил > МКЦ 102.

Змазуючі речовини впливають на функцію бажаності наступним чином: ПЕГ 4000 > без змазуючих > кислота стеаринова > кальцій стеарат > магній стеарат.

Отже, кращими поєднаннями рівнів п'яти факторів –  $a_3, b_1, c_4, d_1, e_4$ . Таких поєднань в плані експерименту (табл. 2) немає. Тому було вирішено експериментальними дослідженнями перевірити поєднання допоміжних речовин фруктози, Collidon CL, МКЦ 101, ПЕГ 4000 і розчину ПВП на властивості таблеток, що й стало предметом наших подальших досліджень.

ВИСНОВКИ. 1. Вивчено вплив п'яти груп допоміжних речовин на властивості таблеток типу "Сухої мікстури від кашлю".

2. Встановлено, що технологічні властивості таблеток типу "Сухої мікстури від кашлю" залежать від природи допоміжних речовин.

підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр. – Вид. перше. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.  
3. Жогло Ф., Возняк В., Попович В. та ін. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник:—Львів, 1996. – 96 с.

4. Мерзлікін С.І., Пашнев П.Д. Экспериментальне обґрунтування технологічних аспектів розробки таблеток діакамфу // Фармац. журн. – 2002. – №2. – С. 84-88.

5. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в фармацевтической технологии (Научн. обзор)/ Под ред. А.И. Тенцовой. – Москва: Медицина, 2001.

## **ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ КОМПОНЕНТОВ “СУХОЙ МИКСТУРЫ ОТ КАШЛЯ”**

**Н.О. Паращак, Л.В. Вронская, С.Я. Белей**

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

**Резюме:** с целью создания таблеточной лекарственной формы на основе сухой микстуры от кашля для детей было изучено 25 вспомогательных веществ. На основе дисперсионного анализа для последующих разработок выбирались вещества, которые наиболее позитивно воздействуют на технологические свойства таблеток: внешний вид, однородность массы, стираемость, распадаемость, поглощение влаги.

**Ключевые слова:** таблетки, вспомогательные вещества, “Сухая микстура от кашля”.

## **CHOICE OF AUXILIARY MATTERS FOR THE PURPOSE OF CREATION OF TABLETS BASED ON COMPONENTS OF “DRY MIXTURE FROM COUGH”**

**N.O. Paraschak, L.V. Vronska, S.Ya. Beley**

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

**Summary:** properties of 25 auxiliary substances have been investigated in the process of creation of tablet from of dri mixture from cough for children. The most perspective have been chosen according to disperse analysis. They influence the best on such technological properties as external view, homogeneity of mass, tablet elimination, disintegration, absorption of moisture.

**Key words:** tablets, auxiliary substances, “Dry mixture from cough”.