

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ШОЛОМНИЦІ БАЙКАЛЬСЬКОЇ

© Г. Д. Сліпченко¹, О. А. Рубан¹, Н. М. Белей²

Національний фармацевтичний університет¹, Харків

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»²

Резюме: у статті наведено результати експериментальних досліджень, проведених з метою встановлення оптимальних співвідношень допоміжних речовин у складі таблеток на основі екстракту шоломниці байкальської за допомогою методу симетричного ротатабельного композиційного уніформ-план другого порядку.

Ключові слова: таблетки, екстракт шоломниці байкальської, оптимальний склад.

Вступ. Сухий екстракт шоломниці байкальської має виразну ноотропну (антиамнестичну), антидепресивну, анксиолітичну, антигіпоксичну та седативну дії. З метою розробки складу і технології таблеток на основі даного екстракту під умовною назвою «Скутекс» нами в попередніх експериментах було встановлено залежність фармако-технологічних властивостей мас для таблетування і основних показників якості досліджуваних таблеток від виду допоміжних речовин і кількісних факторів [1, 2]. Наступним етапом було визначити оптимальне співвідношення допоміжних речовин у таблетованій лікарській формі в більш вузьких діапазонах.

Методи дослідження. Для вивчення 3-х кількісних факторів на п'яти рівнях був використаний симетричний ротатабельний композиційний уніформ-план другого порядку. Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1.

При складанні рецептури таблеток на основі екстракту шоломниці байкальської під умовною назвою «Скутекс», згідно з планом експерименту, який наведено в таблиці 2, в тих випадках, коли фактори вивчалися на нижніх рівнях чи нижніх «зіркових» точках, середню масу таблеток доводили висушенням крохмалем у необхідних кількостях.

Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас для таблетування і та-

блеток, що містять екстракт шоломниці байкальської, наведено в таблиці 2.

Отримані результати піддавали статистичній обробці і отримували рівняння для кожного досліджуваного показника, на основі чого будували однофакторні рисунки, якщо проявляється значущість коефіцієнтів парних взаємодій.

Результати й обговорення. Взаємозв'язок між вивченими факторами і плинністю мас для таблетування описується таким рівнянням регресії:

$$y_1 = 4,001 - 0,096x_1 + 2,249x_2 + 0,063x_3 + 0,036x_1x_2 + 0,026x_1x_3 - 0,039x_2x_3 + 0,021x_1^2 - 0,048x_2^2 + 0,016x_3^2$$

У даному рівнянні лише коефіцієнти b_0 і b_2 виявилися статистично значущими. Плинність гранульованої маси для таблетування, згідно з рівнянням, залежить лише від вмісту моногідрату лактози марки Гранулак 200 в її складі. З рівняння видно, що, незалежно від вивчених рівнів факторів x_1 і x_2 , плинність маси для таблетування найбільш помітно покращується при збільшенні вмісту лактози в складі маси для таблетування від 0,1 до 0,2 г на одну таблетку.

Рівняння регресії, що відображає залежність стійкості таблеток на основі екстракту шоломниці байкальської до роздавлення від вмісту допоміжних речовин, має такий вигляд:

Таблиця 1. Кількісні фармацевтичні фактори, які вивчалися при оптимізації складу таблеток «Скутекс»

Фактор	Рівень фактора				
	нижня «зіркова» точка «-α»	нижній рівень «-1»	основний рівень «0»	верхній рівень «+1»	верхня «зіркова» точка «+α»
x_1 – маса целюлози мікрокристалічної марки МКЦ 102 на одну таблетку, г	0,0026	0,003	0,005	0,007	0,0074
x_2 – маса лактози моногідрату марки Гранулак 200, г	0,099	0,100	0,150	0,200	0,210
x_3 – маса натрій кроскармелози, г	0,010	0,012	0,022	0,032	0,034

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас для таблетування і таблеток «Скутекс»

№ серії	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄
1	+1	+1	+1	4,13	74,2	0,43	16,3
2	-1	+1	+1	4,29	73,8	0,46	15,2
3	+1	-1	+1	3,96	69,1	0,62	13,6
4	-1	-1	+1	4,03	67,2	0,68	9,1
5	+1	+1	-1	4,07	74,5	0,41	18,7
6	-1	+1	-1	4,10	73,5	0,40	16,9
7	+1	-1	-1	3,51	69,7	0,61	15,4
8	-1	-1	-1	3,92	65,8	0,64	11,6
9	+a	0	0	3,86	75,4	0,42	17,3
10	-a	0	0	4,24	72,3	0,44	14,1
11	0	+a	0	4,52	75,2	0,38	18,2
12	0	-a	0	3,19	66,0	0,70	12,9
13	0	0	+a	4,05	73,7	0,45	8,7
14	0	0	-a	4,02	74,7	0,40	19,4
15	0	0	0	4,06	71,8	0,45	15,8
16	0	0	0	4,11	73,2	0,40	12,6
17	0	0	0	3,98	70,5	0,43	16,2
18	0	0	0	3,72	73,3	0,41	15,0
19	0	0	0	4,05	71,0	0,47	14,9
20	0	0	0	4,11	69,6	0,50	13,1

Примітки:

- y₁ – плинність маси для таблетування, г/с;
- y₂ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;
- y₃ – стираність таблеток, %;
- y₄ – розпадання, хв.

$$y_2 = 71,604 + 0,909x_1 + 2,905x_2 - 0,065x_3 - 0,55x_1x_2 - 0,325x_1x_3 - 0,1x_2x_3 + 0,385x_1^2 - 0,765x_2^2 + 0,509x_3^2$$

У даному рівнянні регресії, аналогічно попередньому, лише коефіцієнти b₀ і b₂ виявилися статистично значущими. На міцність досліджуваних таблеток також впливає лише зростання вмісту моногідрату лактози марки Гранулак 200 у їх складі. Як видно з рівняння, зростання вмісту лактози у складі таблеток «Скутекс» позитивно впливає на стійкість таблеток до роздавлювання і цей вплив практично не залежить від того, на якому рівні вивчаються фактори x₁ і x₃.

Після статистичної обробки результатів щодо стираності таблеток на основі екстракту шоломниці байкальської отримали таке рівняння:

$$y_3 = 0,441 - 0,011x_1 - 0,102x_2 + 0,016x_3 + 0,009x_1x_2 + 0,009x_1x_3 - 0,04x_2x_3 + 0,009x_1^2 + 0,048x_2^2 + 0,007x_3^2$$

У даному рівнянні регресії коефіцієнти b₀, b₂, b₂₃ і b₂₂ є статистично значущими. Отже, стираність таблеток екстракту шоломниці байкальської залежить від вмісту моногідрату лактози марки Гранулак 200 в їх складі, а також від співвідношення даної допоміжної речовини із натрій кроскармелозою.

Дослідження показують, що зростання вмісту моногідрату лактози в складі таблеток на основі екстракту шоломниці байкальської погіршує їх стираність. Особливо яскраво це спостерігається в діапазоні від 0,1 до 0,2 г даної речовини на одну таблетку при будь-якому поєднанні його із натрій кроскармелозою.

Згідно з отриманими результатами дослідження процесу розпадання таблеток на основі екстракту

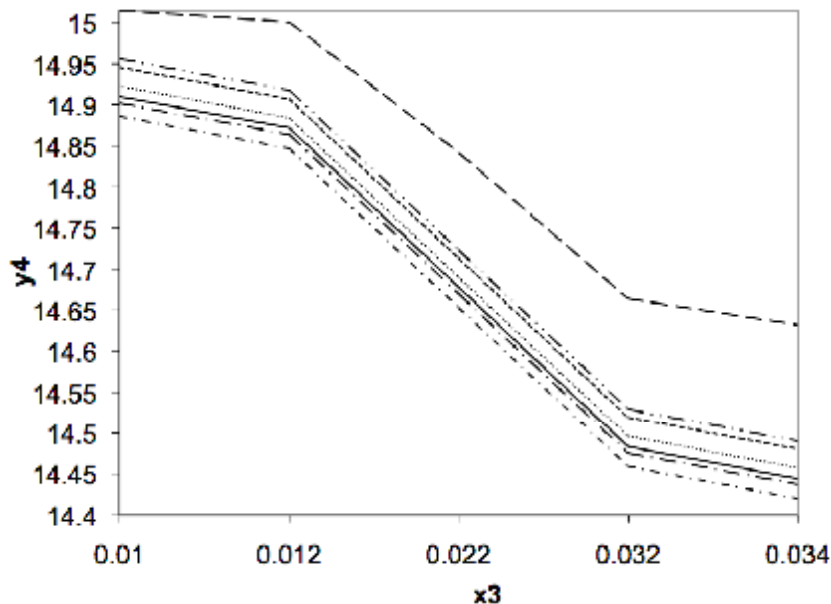


Рис. 1. Залежність часу розпадання таблеток на основі екстракту шоломниці байкальської від вмісту натрій кроскармелози в їх складі. Лінії 1–7 – це криві, що показують залежність часу розпадання таблеток «Скутекс» від вмісту допоміжних речовин у їх складі (нумерація ліній знизу до верху): 1 – фактори x₁ і x₂ вивчаються на нижній «зірковій» точці; 2 – x₁ вивчається на верхньому, а x₂ – на нижньому рівні; 3 – фактори x₁ і x₂ вивчаються на нижньому рівні; 4 – на основному рівні; 5 – на верхньому; 6 – x₁ вивчається на нижньому, а x₂ – на верхньому рівні; 7 – обидва фактори вивчаються на верхній «зірковій» точці.

шоломниці байкальської побудовано рівняння регресії для даного показника:

$$y_4 = 14,612 + 1,214x_1 + 1,927x_2 - 1,933x_3 - 0,675x_1x_2 + 0,025x_1x_3 + 0,276x_1^2 + 0,223x_2^2 - 0,307x_3^2$$

Коефіцієнти b_0 , b_1 , b_2 і b_3 в даному рівнянні регресії є статистично значущими і на його основі можна зробити висновок про залежність процесу розпадання досліджуваних таблеток від усіх 3-х факторів. Час їх розпадання незначно збільшується при зростанні вмісту МКЦ 102 в їх складі, але не перевищує 15 хв. Найшвидше розпадалися таблетки у випадку, коли всі інші фактори вивчали на нижній «зірковій» точці.

Час розпадання таблеток помітно збільшується при зростанні вмісту моногідрату лактози марки Гранулак 200 від 0,1 до 0,21 г в їх складі.

Вплив натрій кроскармелози на процес розпадання таблеток на основі шоломниці байкальської відображено на рисунку 1.

Оскільки натрій кроскармелоза є розпушувальною речовиною, то, відповідно, зростання її вмісту покращує процес розпадання досліджуваних таблеток. Найбільш вираженою дана залежність була в межах 0,12–0,032 г натрій кроскармелози на одну таблетку.

На основі проведеного аналізу рівнянь регресії встановлено відсутність взаємодії між досліджуваними факторами, тому для визначення оптимального складу таблеток на основі екстракту шоломниці байкальської немає необхідності визначати екстремум через модель 2-го порядку шляхом приведення її до канонічного вигляду. При виборі оптимальної кількості допоміжних речовин необхідно враховувати лише межі оптимуму.

Список літератури

1. Сліпченко Г. Д. Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці препарату з рослинної сировини для поліпшення інтеграційної діяльності головного мозку / Г. Д. Сліпченко, І. І. Басакіна // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – С. 97–101.
2. Сліпченко Г. Д. Дослідження впливу вмісту допоміжних речовин у складі таблеток «СКУТЕКС» на їх основні показники і на властивості маси для таблетування /

Аналіз показав, що верхній рівень моногідрату лактози марки Гранулак 200 забезпечує задовільне значення плинності, стираності і стійкості таблеток до роздавлювання. Подальше збільшення вмісту даної допоміжної речовини від 0,2 до 0,21 г на одну таблетку є недоцільним, оскільки це практично не покращує вищеперераховані властивості і показники якості, але негативно впливає на розпадання таблеток. Тому було вирішено стабілізувати фактор x_2 на верхньому рівні.

Оскільки МКЦ 102 і натрій кроскармелоза впливають лише на процес розпадання таблеток на основі екстракту шоломниці байкальської, при визначенні їх оптимальних кількостей було враховано також результати попереднього експерименту [2]. Відповідно, було вирішено вводити МКЦ 102 до складу таблеток у кількості 0,003 г на одну таблетку, а натрій кроскармелозу у кількості 0,012 г.

Отже, на основі симетричного ротатбельного композиційного плану 2-го порядку отримали теоретично обґрунтований склад таблеток під умовною назвою «Скутекс», який був підтверджений експериментально.

Висновки. 1. Вивчено вплив кількісних факторів на основні фармако-технологічні властивості таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської.

2. За допомогою методу регресійного аналізу досліджено основні фармако-технологічні властивості таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської.

3. Запропоновано оптимальний вміст МКЦ 102, лактози моногідрату марки Гранулак 200 та натрію кроскармелози у складі розроблених таблеток.

Г. Д. Сліпченко, Н. М. Белей // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – Київ, 2012. – Вип. 18, кн 3. – С. 359–365.

3. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль : ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО

Г. Д. Слипченко¹, Е. А. Рубан¹, Н. Н. Белей²

Национальный фармацевтический университет¹, Харьков

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»¹

Резюме: в статье приведены результаты экспериментальных исследований, проведенных с целью установления оптимальных соотношений вспомогательных веществ в составе таблеток на основе экстракта шлемника

байкальського с помощью метода симметричного ротатбельного композиционного униформ-плана второго порядка.

Ключевые слова: таблетки, экстракт шлемника байкальского, оптимальный состав.

OPTIMIZATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS BASED ON SCUTELLARIA BAICALENSIS DRY EXTRACT

H. D. Slipchenko¹, O. A. Ruban¹, N. M. Beley²

National University of Pharmacy¹, Kharkiv

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University²

Summary: in the article the results of experimental studies conducted to determine the optimal ratio of auxiliary substances in tablets based extract *Scutellaria baicalensis* using the method of symmetrical rotatabe uniforms composite plan with second order are given.

Key words: tablets, *Scutellaria baicalensis*, the optimal composition.

Отримано 09.02.2016