

УДК 615.453.62:615.281.8

С.М. Гуреева

ВИБІР РАЦІОНАЛЬНИХ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ВДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК АМІЗОНУ

ПАТ Фармак,
м. Київ, Україна

e-mail: s_gureeva@ukr.net

Резюме: В статті представлено перший етап розробки таблеток Амізону. Склад таблеток-ядер Амізону було вдосконалено шляхом введення нових сучасних допоміжних речовин. Удосконалення складу та технології таблеток Амізону проведено в 3 етапи. На I-му етапі розробки таблеток з плівковою оболонкою нами обґрунтовано якісний склад таблеток-ядер Амізону, на II-му етапі – розроблено оптимальний склад і технологію таблеток-ядер, на III-му – розроблено склад і технологію плівкового покриття. Для математичного планування експерименту використано греко-латинський квадрат. На основі результатів дисперсійного аналізу і середніх значень рівнів для значимих факторів були побудовані ряди переваг та стовпчикові діаграми впливу вивчених факторів на основні показники якості модельних сумішей і таблеток. За результатами досліджень відібрано якісний склад допоміжних речовин для таблеток Амізону.

Ключові слова: таблетки Амізону, якісний склад, допоміжні речовини, метод вологої грануляції, математичне планування експерименту, греко-латинський квадрат, дисперсійний аналіз.

Вступ. Одна з вдалих знахідок українських науковців – створення неопіоїдного анальгетика Амізону (А) з чітко вираженими протизапальними, жарознижуючими, інтерферогенними та імуномодельючими властивостями.

Амізон – хімічна сполука – похідне ізонікотинової кислоти (4-К-бензиламіно-карбоніл-1-метилпіридинію йодид) – створена в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Субстанція – порошок жовтого або жовтого з зеленуватим відтінком кольору, зі слабким запахом. Розчинна у 96% спирті та ацетоні, практично нерозчинна у гексені. Температура плавлення складає від 187°C до 192°C, рН розчину – від 5,5 до 7,0⁶.

Амізон пройшов повний цикл експериментальних та клінічних досліджень і, згідно з рішенням Фармакологічного комітету МОЗ України, дозволений до застосування в якості протизапального, противірусного та жарознижуючого лікарського засобу (ЛЗ). Як показали результати експериментальних досліджень та клінічні спостереження, А малотоксичний, не проявляє канцерогенних, тератогенних, мутагенних, ембріотоксичних та алергічних реакцій. В терапевтичних дозах ЛЗ не

викликає ускладнень та несприятливих побічних ефектів^{4,8}.

Мета дослідження. Вдосконалення складу і технології таблеток А. В даній статті буде викладено опис першого етапу розробки. Таблетки А старого складу випускались на виробництві з 1996 до 2007 рр. У 2007 р. було проведено фармацевтичну розробку з метою удосконалення складу таблеток А, та впроваджено у виробництво таблетки А, вкриті оболонкою, – дорослу та дитячу дози. Це дало можливість покращити комплаєнс ЛЗ, оскільки субстанція А має гіркий смак, тому оболонка була доречною для коригування смаку медикаменту.

Матеріали та методи дослідження. Об'єкти дослідження субстанція, таблетки А та допоміжні речовини, які використовували в експериментальних дослідженнях. Таблетки готували методом вологої грануляції. Для дослідження відібрано 16 допоміжних речовин, із 4-х груп: наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі та змашувальні речовини². Для вивчення впливу 4-х факторів, кожний із яких взятий на 4-х рівнях, використовували греко-латинський квадрат. Таблеткові маси та таблетки досліджували за основними фармако-технологічними показниками з вико-

ристанням методів Державної Фармакопеї України (ДФУ)¹. Результати експериментальних досліджень обробляли за допомогою дисперсійного аналізу, для наглядності представлення результатів експерименту будували ряди переваг та стовпчикові діаграми.

Результати дослідження та їх обговорення. Склад таблеток-ядер А було вдосконалено шляхом введення нових сучасних допоміжних речовин. Удосконалення складу та технології таблеток А проведено в 3 етапи.

На I-му етапі розробки таблеток із плівковою оболонкою нами обґрунтовано якісний

склад таблеток-ядер А, на II-му етапі – розроблений оптимальний склад та технологія таблеток-ядер, а на III-му – було розроблено склад та технологію плівкового покриття³.

На основі результатів попередніх досліджень встановлено, що отримати таблетки А раціонально за допомогою вологої грануляції. При цьому необхідно підібрати раціональний наповнювач, розпушувач, зволожувач та змашувальні й ковзкі допоміжні речовини⁷.

Перелік вивчених допоміжних речовин при створенні таблеток А наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. **Фактори та їх рівні, що вивчалися при створенні таблеток А**

Фактори	Рівні факторів
А – наповнювачі	a ₁ – лактоза 200 a ₂ – МКЦ 101 a ₃ – сахароза a ₄ – лактоза + МКЦ 101 (1:2)
В – розпушувачі	b ₁ – натрію кроскармелоза b ₂ – натрію крохмаль гліколят b ₃ – кросповідон XL 10 b ₄ – крохмаль кукурудзяний
С – зв'язувальні речовини	c ₁ – ПВП 17 PF c ₂ – ГПМЦ Е 15 c ₃ – ГПМЦ 5 c ₄ – ПВС
Д – змашувальні речовини	d ₁ – тальк d ₂ – гліцеролдистеарат d ₃ – кальцій стеарат d ₄ – магній стеарат

Примітка: МКЦ – мікрокристалічна целюлоза; ПВП – полівінілпіролідон; ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза; ПВС – полівініловий спирт.

Кожна серія дослідів була реалізована в 2-х повторностях, що дало можливість зменшити помилку експерименту та встановити взаємодію між рівнями факторів.

Матриця планування експерименту та результати досліджень наведені в таблиці 2. На основі результатів дисперсійного аналізу та середніх значень рівнів для значущих факторів були побудовані ряди переваг та стовпчикові діаграми впливу вивчених факторів на основні показники якості модельних сумішей та таблеток.

Вплив вивчених факторів на вільну насипну густину модельних сумішей представлено наступним рядом переваг: res>B>D>A>C. На цей показник якості найбільший вплив має взаємодія вивчених факторів, далі за впливом фактори розмістилися в наступній послідовності – розпушувачі, змашувальні, наповнювачі та зв'язувальні речовини^{2,7}.

Насипна густина після усадки має важливе значення під час технологічного процесу на виробництві. Як видно з ряду переваг (табл. 2): B>res>D>A>C, найбільший вплив на цей показник якості мають допоміжні ре-

човини з групи розпушувачів, далі за впливом йде взаємодія факторів, змашувальні речовини мають більший вплив перед наповнювачами та зв'язувальними речовинами. За величиною впливу допоміжних речовин із групи розпушувачів на насипну густину після усадки можна побудувати наступний ряд переваг: b₄>b₁>b₂>b₃. Крохмаль кукурудзяний виявився найкращим у ряду переваг, натрію кроскармелоза – на II-му місці, далі – натрію крохмальгліколят і останнє місце в ряду має кросповідон XL 10.

Допоміжні речовини з групи змашувальних впливають на величину показника густини після усадки в наступній послідовності: магнію стеарат > кальцію стеарат > тальк > гліцеролдистеарат. Вплив допоміжних речовин із групи наповнювачів на насипну густину після усадки можна побачити в наступному ряду переваг: a₁>a₃>a₄>a₂. Плинність має значний вплив на швидкість роботи таблеткового пресу та однорідність дозування при пресуванні, тому це один з основних фармакотехнологічних показників якості модельних сумішей.

Таблиця 2. Чотирьохфакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження гранул і таблеток амінону

№ серії	Фактори				Відгуки												Функція									
	A	B	C	D	y ₁	y ₁	y ₂	y ₂	y ₂	y ₃	y ₃	y ₃	y ₄	y ₄	y ₄	y ₅	y ₅	y ₆	y ₆	y ₇	y ₇	y ₇	y ₈	y ₈	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	0,548	0,550	0,697	0,695	6,02	6,05	37,1	37,5	2,64	2,46	35	37	0,80	0,84	1,2	1,5	0,518	0,52	0	0	0,518	0,52
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	0,610	0,612	0,725	0,723	8,13	8,10	37,5	37,3	1,23	1,42	48	50	0,42	0,41	19,0	19,5	0	0	0	0	0	0
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	0,627	0,625	0,726	0,725	10,50	10,40	36,5	36,5	3,99	3,92	41	42	0,45	0,48	17,0	17,5	0	0	0	0	0	0
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	0,700	0,695	0,843	0,845	10,53	10,55	36,5	36,4	2,99	2,92	22	25	0,51	0,50	4,5	4,2	0,444	0,457	0	0	0,444	0,457
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	0,635	0,637	0,704	0,705	10,30	10,40	36,5	36,4	2,89	2,49	54	58	0,53	0,51	14,5	14,0	0,416	0,41	0	0	0,416	0,41
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	0,612	0,615	0,687	0,686	7,14	7,15	36,3	36,2	2,54	2,31	29	30	0,26	0,27	16,5	16,0	0	0	0	0	0	0
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	0,491	0,493	0,590	0,588	3,41	3,42	41,7	41,5	4,46	3,96	25	27	0,36	0,37	4,0	4,3	0,392	0,433	0	0	0,392	0,433
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	0,631	0,635	0,776	0,775	9,43	9,45	38,0	38,2	2,81	2,89	91	95	0,30	0,32	12,0	12,5	0,698	0,689	0	0	0,698	0,689
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	0,620	0,623	0,720	0,722	9,70	9,68	37,2	37,4	2,71	2,77	82	85	0,41	0,42	8,1	8,5	0,814	0,809	0	0	0,814	0,809
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	0,615	0,61	0,724	0,725	9,09	9,10	35,1	35,2	3,19	2,95	92	94	0,44	0,47	6,0	6,4	0,807	0,802	0	0	0,807	0,802
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	0,656	0,655	0,761	0,762	9,71	9,75	37,7	37,8	1,97	1,87	89	92	0,62	0,67	10,0	10,4	0,779	0,774	0	0	0,779	0,774
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	0,642	0,643	0,750	0,752	10,0	10,05	36,7	36,5	2,54	2,25	97	99	0,54	0,59	21,1	21,5	0	0	0	0	0	0
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	0,620	0,622	0,709	0,71	9,43	9,45	37,0	37,2	2,44	2,67	78	80	0,25	0,26	11,0	11,5	0,735	0,723	0	0	0,735	0,723
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	0,574	0,575	0,674	0,675	6,71	6,72	36,2	36,4	2,25	2,65	43	45	0,60	0,63	7,0	7,4	0,65	0,642	0	0	0,65	0,642
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	0,554	0,555	0,646	0,645	8,70	8,72	35,1	35,3	2,91	2,87	69	72	0,38	0,39	10,0	10,4	0,764	0,764	0	0	0,764	0,764
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	0,654	0,655	0,778	0,777	10,10	10,20	34,3	34,5	1,79	1,58	87	89	0,60	0,64	17,0	17,5	0	0	0	0	0	0

Примітка:

- y₁ і y₁' – насипна густина до усадки першої і другої серії дослідів відповідно, г/мл;
y₂ і y₂' – насипна густина після усадки першої і другої серії дослідів відповідно, г/мл;
y₃ і y₃' – плинність порошкових мас першої і другої серії дослідів відповідно, г/с;
y₄ і y₄' – кут відкосу порошкових мас першої і другої серії дослідів відповідно, °;
y₅ і y₅' – однорідність маси таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, ±%;
y₆ і y₆' – стійкість до роздавлення першої і другої серії дослідів відповідно, Н;
y₇ і y₇' – стиранисть таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, %;
y₈ і y₈' – розпадання таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, хв.
D і D' – функція бажаності першої і другої серії дослідів відповідно.

Наповнювачі за величиною впливу на плинність можна проранжувати в наступний ряд переваг: $a_2 > a_4 > a_1 > a_3$. Найкращими речовинами для цього показника виявилися мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 101 та її суміш із лактозою, найгіршою – сахароза.

Кут природного укосу в серіях проведених дослідів знаходиться в межах від $35,1^\circ$ до $41,7^\circ$. Ці результати згідно вимог ДФУ відповідають величині оптимально плинних мас¹. У ряду переваг: $res > A > B > C > D$ на I-му місці – вплив взаємодії вивчених факторів, на II-му – наповнювачі, на III-му – розпушувачі, далі – зв'язувальні та змащувальні речовини. Серед наповнювачів найкращі результати за цим показником мають таблеткові маси з сумішшю лактози та МКЦ у складі, а найгірші – з МКЦ. Вплив вивчених допоміжних речовин на однорідність дозування представлено наступним рядом переваг: $C > B > res > A > D$. Тобто, зв'язувальні речовини мають найбільший вплив на цей показник, далі за силою впливу йдуть розпушувачі, взаємодія факторів, наповнювачі та змащувальні речовини. Найкращою речовиною серед зв'язувальних речовин є полівінілпіролідон (ПВП), найгіршою – полівініловий спирт (ПВС).

На рис. 1 наведено діаграму впливу наповнювачів на однорідність дозування таблеток А. За величиною впливу наповнювачі можна проранжувати у наступний ряд переваг: $a_4 > a_3 > a_1 > a_2$. Таблетки з сумішшю лактози та МКЦ мають найкращу однорідність дозування, а з МКЦ – найгіршу.



Рис. 1. Діаграма впливу якісних факторів експерименту з групи наповнювачів на однорідність дозування таблеток А

На рис. 2 показано діаграму впливу змащувальних речовин на показник якості таблеток – однорідність дозування. Серед вивчених допоміжних речовин у цій групі найкращими виявилися кальцію і магнію стеарат, які впливають в однаковій мірі, суміші з тальком мають найгірший результат за показником однорідності дозування.

Вплив вивчених факторів на стійкість до роздавлювання представлена наступним рядом переваг: $A > res > B > D > C$. На рис. 3 представлений вплив розпушувачів на стійкість до роздавлювання таблеток А.

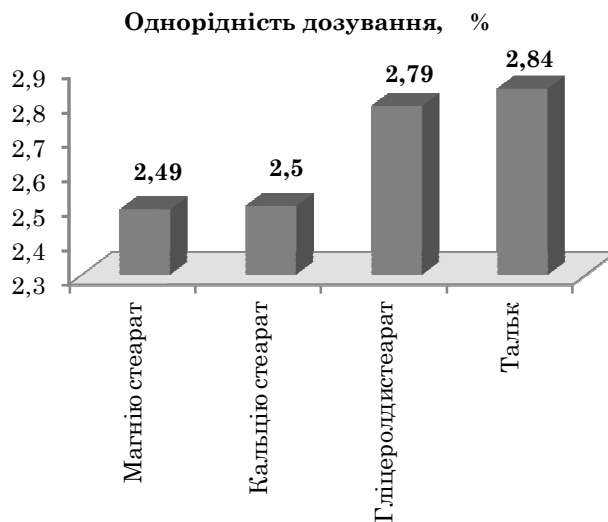


Рис. 2. Діаграма впливу якісних факторів експерименту з групи змащувальних речовин на однорідність дозування таблеток А

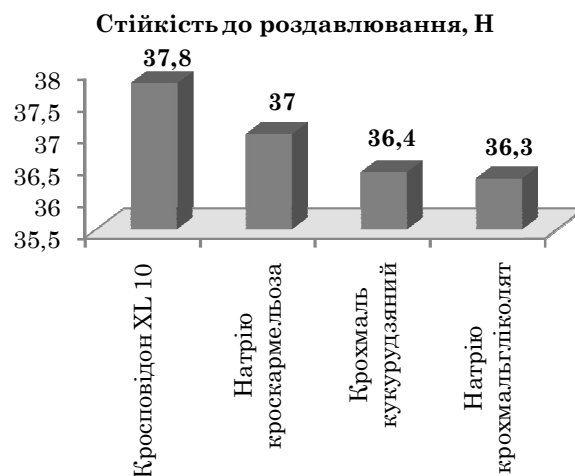


Рис. 3. Діаграма впливу якісних факторів експерименту з групи розпушувачів на стійкість до роздавлювання таблеток А

Найбільш стійкими були таблетки, до складу яких введено кросповідон XL 10 або натрію крокармеллозу. Вплив допоміжних речовин на стійкість таблеток було проранжовано в наступний ряд переваг: $res > A > C > D > B$. Як видно з цього ряду, найбільше значення для стійкості таблеток має взаємодія всіх вивчених якісних факторів, на 2-му місці – вплив наповнювачів, потім – зв'язувальних речовин, змащувальних речовин та на останньому місці – розпушувачів.

На рис. 4 наведено діаграму впливу допо-

міжних речовин з групи наповнювачів на стиранисть таблеток А. Найбільше значення стиранисті мають таблетки, до складу яких входить лактоза 200, а найменшу – МКЦ або суміш МКЦ з лактозою.

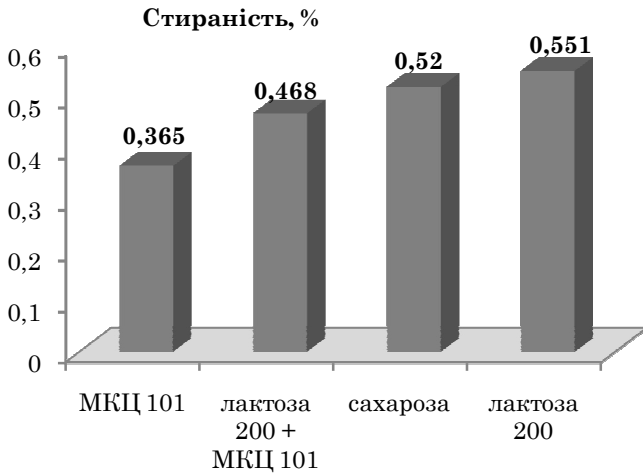


Рис. 4. Діаграма впливу якісних факторів експерименту з групи наповнювачів на стиранисть таблеток А

Досліджені в даному експерименті якісні фактори впливають на розпадання таблеток-ядер амізону в наступній послідовності: D>C>res>B>A. Тобто, в найбільшій мірі цей показник залежить від змащувальних речовин і в найменшій – від наповнювачів.

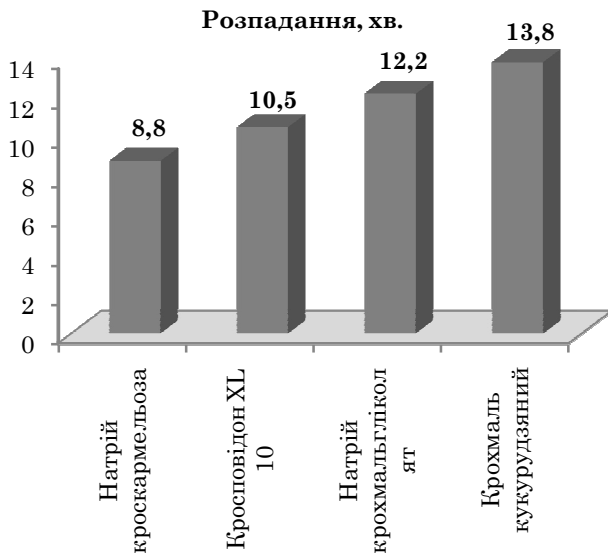


Рис. 5. Діаграма впливу якісних факторів експерименту з групи розпушувачів на розпадання таблеток А

Діаграма на рис. 5 показує вплив допоміжних речовин із групи розпушувачів на розпадання таблеток-ядер А. Мінімальний час розпадання мають таблетки з натрію кроскармеллозою у складі – 8,8 хв., а найдовше розпадаються таблетки-ядра з крохмалем кукуру-

дзяним – 13,8 хв. Наповнювачі розташувались у наступний ряд переваг за впливом на розпадання таблеток-ядер А: $a_1 > a_4 > a_2 > a_3$, тобто таблетки А з лактозою мають час розпадання 10,5 хв., із сумішню лактози та МКЦ – 11,5 хв., із МКЦ – 11,7 хв., а з сахарозою – 11,8 хв. Взагалі, величина різниці в розпаданні трохи більша 1, що може вважатися несуттєвою різницею на фоні отриманих величин із розпадання.

На рис. 6 приведено діаграму впливу наповнювачів на розпадання таблеток А. Як видно з діаграми, найкраще розпадаються таблетки А з лактозою 200 в складі та сумішню лактози з МКЦ.

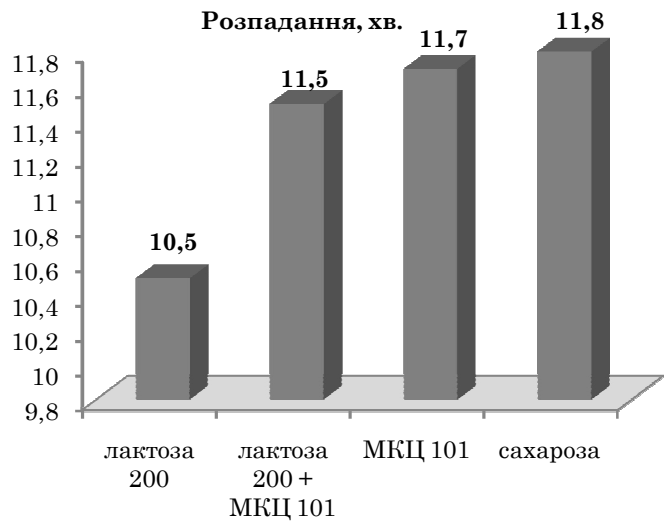


Рис. 6. Діаграма впливу наповнювачів на розпадання таблеток А

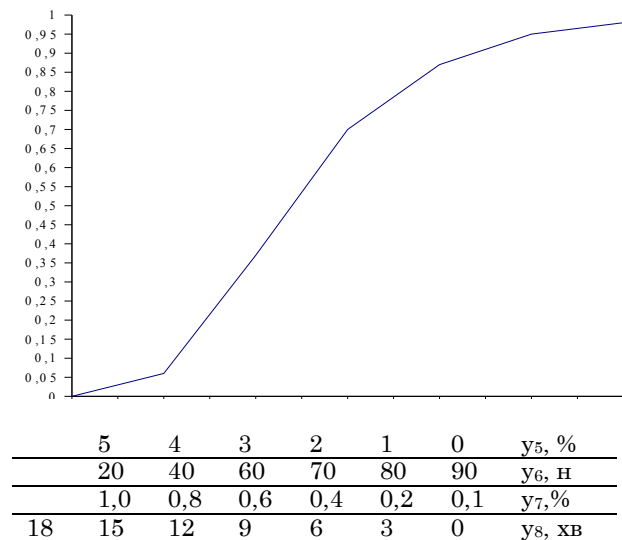


Рис. 7. Функція бажаності для вивчених якісних факторів та розподіл результатів експерименту

Для прийняття рішення щодо вибору найкращих рівнів факторів для наступного експерименту було проведено обчислення отриманих

маних результатів за допомогою функції бажаності. На рис. 7 приведено графік функції бажаності зі шкалою розподілу отриманих результатів. Отримані результати функції бажаності підлягають дисперсійному аналізу.

На основі порівняння середніх значень рівнів вивчених факторів з використанням функції бажаності отримано наступний ряд переваг: $D > C > A > B$. Допоміжні речовини з групи наповнювачів розподілились за впливом на показники функції бажаності наступним чином: $a_3 > a_4 > a_2 > a_1$. Серед наповнювачів для подальшого експерименту бажано, на нашу думку, обрати – сахарозу або суміш лактози з МКЦ 101. У групі розпушувачів найсуттєвіший вплив на узагальнений показник – функцію бажаності чинять натрію кроскармелоза та кросповідон XL 10 (рис. 8).

Для подальших досліджень щодо розробки оптимального складу таблеток А з групи розпушувачів обрано натрію кроскармелозу.

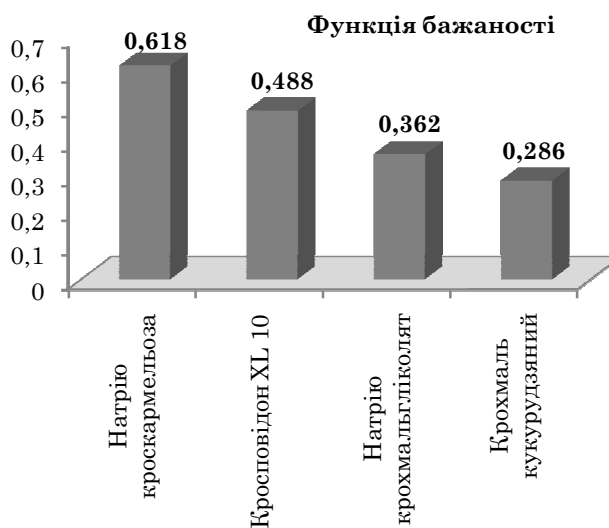


Рис. 8. Діаграма функції бажаності якісних факторів експерименту з групи розпушувачів на показники якості таблеток А

Висновки:

У результаті першого етапу дослідження для подальшого експерименту за сукупністю результатів було обрано наступні допоміжні речовини: суміш лактози з мікрокристалічною целюлозою 101, натрію кроскармелозу, полівінілпіролідон 17 PF та кальцію стеарат. Результати проведеного дослідження дали

можливість здійснити відбір раціональних допоміжних речовин, які було введено в оптимальний склад таблеток амізону для подальшого вивчення їх кількості з метою розробки та впровадження у виробництво таблеток амізону, вкритих оболонкою.

Література:

1. Государственная фармакопея Украины / Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр». – 1-е изд. – Харьков: РПРЕГ. – 2001. – 556 с.
2. Гуреева С.М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 2. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток-ядер з оболонкою / С.М. Гуреева, М.Б. Демчук, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – №1(25). – С. 63-68.
3. Гуреева С.М. Дослідження фармако-технологічних і біофармацевтичних показників якості таблеток амізону / С.М. Гуреева // Фармаком. – 2013р. – №2. – С. 20-24.
4. Клиническая эффективность Амизона в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций / Т.И. Мельникова, Э.Г. Дева, И.В. Амосова [и др.] // Здоров'я України. – 2013. – №17. – С. 40-41.
5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / За заг. ред. Грошового Т.А. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
6. Опрацювання лабораторної технології одержання субстанції амізону для її використання в промислових умовах / Кушнірук В.М., Георгіянич В.А., Гарна Н.В. // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 4. – С. 12-15.
7. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / Белей Н.М., Васенда М.М., Грошовий Т.А., Гуреева С.М. // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4(12). – С.77-80.
8. Involvement of the vanilloid receptor 1 in the mechanisms of analgesic effect of amizonum / O. Yadlovskyi, T. Bukhtiarova, L. Bobkova [et al.] // Scientific Journal of the Faculty of Medicine. – 2014. – Vol.31(1). – P.41-49.

УДК 615.453.62:615.281.8

ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК АМИЗОНА

С.Н. Гуреева

ПАО «Фармак», г. Киев, Украина

Резюме: В статье отражен первый этап разработки таблеток Амизона. Состав таблеток-ядер Амизона был усовершенствован путем введения новых современных вспомогательных веществ. Совершенствование состава и технологии таблеток Амизона проведено в 3 этапа. На I-м этапе разработки таблеток с пленочной оболочкой нами обоснован качественный состав таблеток-ядер Амизона, на II-м этапе – разработан оптимальный состав и технология таблеток-ядер, на III-м – разработан состав и технология пленочного покрытия. Для математического планирования эксперимента использовали греко-латинский квадрат. На основе результатов дисперсионного анализа и средних значений уровней для значимых факторов были построены ряды преимуществ и столбиковые диаграммы влияния изученных факторов на основные показатели качества модельных смесей и таблеток. По результатам исследований отобран качественный состав вспомогательных веществ для таблеток Амизона.

Ключевые слова: таблетки Амизона, качественный состав, вспомогательные вещества, метод влажной грануляции, математическое планирование эксперимента, греко-латинский квадрат, дисперсионный анализ.

UDC 615.453.62:615.281.8

RATIONAL CHOICE OF EXCIPIENTS FOR IMPROVING THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF «AMIZONE» TABLETS

S.M. Gureyeva

JOIN-Stock company «Farmak», Kyiv, Ukraine

Summary: The article presents the outcomes of the first stage of improving composition of tablets. The composition of «Amizone» tablet-cores was improved by adding new excipients. Improvement of composition and technology of «Amizone» tablets was performed throughout three stages. The qualitative composition of «Amizone» tablet-cores was substantiated at the first stage of working out film-coated tablets. The optimal composition and technology of tablet-cores were elaborated at the second stage. The composition and technology of film coating was worked out at the third stage. Greek and Latin square was used for mathematical modeling of the experiment. The rows of advantages and column diagrams of influence of studied factors on main model mixtures and tablets quality indicators were formed due to results of analysis of variance and average meanings of essential factors. The qualitative composition of excipients for «Amizone» tablets was selected due to the results of the study.

Keywords: «Amizone» tablets, quality of composition, excipients, wet granulation, mathematical modeling of experiment, Greco-Latin square, analysis of variance.

Надійшла до редакції 30.05.2015 р.