

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим
УДК 615.014.6:615.225.2/.272.4:615.243.4

РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА УМОВ НАНЕСЕННЯ ПЛІВКОВОЇ ОБОЛОНКИ НА ТАБЛЕТКИ ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

©М. Б. Демчук

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: за допомогою методу регресійного аналізу встановлено оптимальне співвідношення кількостей допоміжних речовин у складі плівкоутворюючої системи та умови нанесення плівкової оболонки на таблетки фамотидину з тіотриазоліном.

Ключові слова: оптимальний склад, плівкове покриття, таблетки фамотидину з тіотриазоліном.

Вступ. У фармацевтичній практиці часто виникає необхідність нанесення покриття на тверді лікарські форми. Так, дослідження фізико-технологічних властивостей порошків фамотидину, тіотриазоліну та таблеток-ядер на їх основі свідчать про доцільність покриття таблеток плівковою оболонкою. Це зумовлено неприємними органолептичними властивостями фамотидину та високою гігроскопічністю тіотриазоліну [1].

Раніше ми вивчили вплив водних розчинів плівкоутворювачів, пластифікаторів, пігментів та барвників на якість полімерної плівки та фармако-технологічні показники покритих таблеток фамотидину з тіотриазоліном [2, 3].

Мета роботи – встановити оптимальний склад плівкоутворюючої системи, а також вивчити вплив температури повітря в установці псевдозрідженого шару на якість утвореної плівки та основні технологічні характеристики покритих таблеток фамотидину з тіотриазоліном.

Для детального вивчення впливу концентрації розчину гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) марки Pharmacoat 606, маси полімеру у перерахунку на 300 г таблеток-ядер, вмісту твіну 80 та титану діоксиду, а також температури повітря у камері установки для покриття використовували симетричний ротатбельний композиційний уніформ план № 22 [4]. Перелік кількісних факторів і їх рівнів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, які вивчали при розробці оптимального складу плівкоутворюючої системи для покриття таблеток фамотидину з тіотриазоліном полімерною оболонкою

Фактор	Рівень фактора				
	нижня зіркова точка „-α”	нижній „-”	основний „0”	верхній „+”	верхня зіркова точка „+α”
x ₁ – концентрація розчину ГПМЦ Pharmacoat 606, %	4	5	6	7	8
x ₂ – маса полімеру, г/300 г табл.	5	7	9	11	13
x ₃ – вміст твіну 80, %	4	7	10	13	16
x ₄ – вміст титану (IV) оксиду, %	6	9	12	15	18
x ₅ – температура повітря, °C	70	75	80	85	90

Процес покриття таблеток фамотидину з тіотриазоліном проводили в лабораторній установці псевдозрідженого шару, яку попередньо

прогрівали до 70 °C. У камеру установки завантажували таблетки-ядра. Після 2 хв циркуляції відкривали заслінку, створюючи псевдозрі-

джений шар для сталого кипіння таблеток і розпочинали подачу плівкоутворюючої системи із постійною швидкістю.

Результати й обговорення. Реалізовано 30 серій дослідів, 4 з яких введено для встановлення помилки експерименту. Матрицю пла-

нування експерименту та результати дослідження покритих таблеток фамотидину з тіотріазоліном наведено у таблиці 2. Випробування таблеток, покритих оболонкою, проводили відповідно до вимог Державної Фармакопеї України [5-7].

Таблиця 2. Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток фамотидину з тіотріазоліном, покритих полімерною оболонкою

№ серії	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	y_1	y_2	y_3
1	+	+	+	+	+	3	2,82	10
2	-	+	+	+	-	3	2,82	7
3	+	-	+	+	-	2	1,34	5
4	-	-	+	+	+	2	1,93	3
5	+	+	-	+	-	2	4,18	6
6	-	+	-	+	+	2	3,43	9
7	+	-	-	+	+	3	2,44	8
8	-	-	-	+	-	3	2,04	12
9	+	+	+	-	-	3	1,48	9
10	-	+	+	-	+	3	1,36	11
11	+	-	+	-	+	4	1,63	8
12	-	-	+	-	-	3	0,57	10
13	+	+	-	-	+	3	1,97	7
14	-	+	-	-	-	3	1,98	5
15	+	-	-	-	-	4	3,16	11
16	-	-	-	-	+	4	1,23	8
17	$+\alpha$	0	0	0	0	4	1,40	9
18	$-\alpha$	0	0	0	0	4	0,64	9
19	0	$+\alpha$	0	0	0	5	2,44	9
20	0	$-\alpha$	0	0	0	5	3,62	8
21	0	0	$+\alpha$	0	0	4	2,06	9
22	0	0	$-\alpha$	0	0	4	1,47	9
23	0	0	0	$+\alpha$	0	3	3,36	8
24	0	0	0	$-\alpha$	0	5	0,86	10
25	0	0	0	0	$+\alpha$	4	1,45	9
26	0	0	0	0	$-\alpha$	4	1,65	9
27	0	0	0	0	0	5	1,29	8
28	0	0	0	0	0	4	2,16	8
29	0	0	0	0	0	5	1,49	9
30	0	0	0	0	0	5	0,69	8

Примітки: y_1 – якість утвореної плівки на таблетках, бал; y_2 – однорідність маси покритих таблеток %; y_3 – розпадання таблеток, покритих оболонкою, хв.

Перш за все, оцінювали зовнішній вигляд таблеток, покритих оболонкою щодо якості утвореної плівки (y_1) за п'ятибальною шкалою.

Оцінку „2” бали отримували таблетки з оболонкою нерівномірною за товщею, з порушенням цілісності, значними скупченнями пігменту. Оцінку „3” виставляли, якщо оболонка на таблетках була нерівномірною по товщині, без пошкоджень, однак із скупченнями пігменту. Якщо оболонка була рівномірною, без дефектів, проте з незначними скупченнями пігменту, то експерти оцінювали такі серії таблеток у „4” бали. Максимальну оцінку „5” балів отримували таб-

летки з рівномірно нанесеною оболонкою та однорідним розподілом пігменту на поверхні.

Інтерпретацію результатів дослідження проводили на підставі аналізу рівнянь регресії. Після перевірки статистичної значущості коефіцієнтів перевіряли адекватність моделей за допомогою F-критерію. Рівняння регресії були адекватними, коли $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$. Характер впливу вивчених факторів визначається величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і зовнішнім виглядом полімерної оболонки описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 5,050 - 0,458x_4 - 0,413x_1^2 - 0,413x_3^2 - 0,413x_4^2 - 0,413x_5^2$$

У цьому та нижче наведених рівняннях регресії наведено статистично значущі коефіцієнти. Якість оболонки на таблетках значною мірою залежить від кількості введенного титану (IV) оксиду в плівкоутворюючу систему (фактор x_4). Із зменшенням вмісту пігменту у складі для покриття від 18 до 9 %, якість плівки покращується, проте подальше зменшення вмісту титану (IV) оксиду від 9 до 6 % призводить до погіршення зовнішнього вигляду таблеток, утворення неоднорідного покриття. Найвищі оцінки якості нанесеної плівки отримували при вивченні фактора x_4 на нижньому рівні (9 %), коли інші фактори стабілізували на основному рівні.

При збільшенні вмісту твіну 80 (фактор x_3) у плівкоутворюючій системі від 4 до 10 %, значення досліджуваного показника покращується. Але подальше збільшення від 10 до 16 % призводить до погіршення якості оболонки на таблетках. Оптимальні показники якості покриття досягаються при стабілізації фактора x_3 на основному рівні (10 %).

Взаємозв'язок між вивченими факторами і однорідністю маси таблеток фамотидину з тіотриазоліном, покритих оболонкою, описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 1,372 + 0,526x_4 + 0,432x_2^2$$

Визначальний вплив на однорідність маси таблеток, покритих оболонкою, чинять фактор x_4 – вміст титану (IV) оксиду в плівкоутворюючій системі та фактор x_2 – маса полімеру ГПМЦ марки Pharmacoat 606 у перерахунку на 300 г таблеток-ядер.

Із збільшенням концентрації пігменту в інтервалі від 6 до 18 % відхилення від середньої маси таблеток зростає. Оптимальні значення однорідності маси покритих таблеток фамотидину з тіотриазоліном досягаються, коли вміст титану (IV) оксиду становить 6 %, а маса полімеру ГПМЦ марки Pharmacoat 606 – 9 %.

Вплив досліджуваних факторів на розпадання таблеток, вкритих оболонкою, описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3 = 8,516 - 0,542x_4 + 1,438x_2x_3 + 0,563x_2x_4 + 1,313x_2x_5 - 1,063x_3x_4$$

Згідно з рівнянням регресії, значущими є лінійний коефіцієнт для фактора x_4 , а також парні коефіцієнти. При вивченні факторів x_2 , x_3 та x_5 на основному рівні, із збільшенням вмісту титану (IV) оксиду в плівкоутворюючій системі, час розпадання таблеток зменшується до 8 хв [5].

Зменшення часу розпадання таблеток відбувається при збільшенні вмісту ГПМЦ Pharmacoat 606 в складі оболонки, коли інші три фактори стабілізовані на нижньому та нижньому зірковому рівнях.

Згідно з рівнянням регресії максимальні оцінки якості плівкової оболонки таблеток фамотидину з тіотриазоліном, мінімальне відхилення від їх середньої маси та оптимальні значення розпадання таблеток, покритих оболонкою, отримували, коли кількість пігменту титану діоксиду стабілізували на нижньому рівні (9 %), масу полімеру фіксували на основному рівні (9 %) і кількість твіну 80 – також на основному рівні (10 %).

З метою одержання оптимального складу системи для покриття таблеток оболонкою необхідно також визначити бажані значення концентрації розчину полімеру (x_1) і температури повітря в установці псевдозрідженого шару (x_5).

Для цього ми перетворили рівняння регресії в моделі для двох факторів із стабілізацією інших трьох факторів на оптимальних для досліджуваної ділянки рівнях, а саме: $x_2=(0)$, $x_3=(0)$, $x_4=(-1)$:

$$y_1 = 5,095 - 0,413x_1^2 - 0,413x_5^2$$

На основі перетвореної моделі будували лінії рівного виходу в системі координат x_1x_5 (рис. 1).

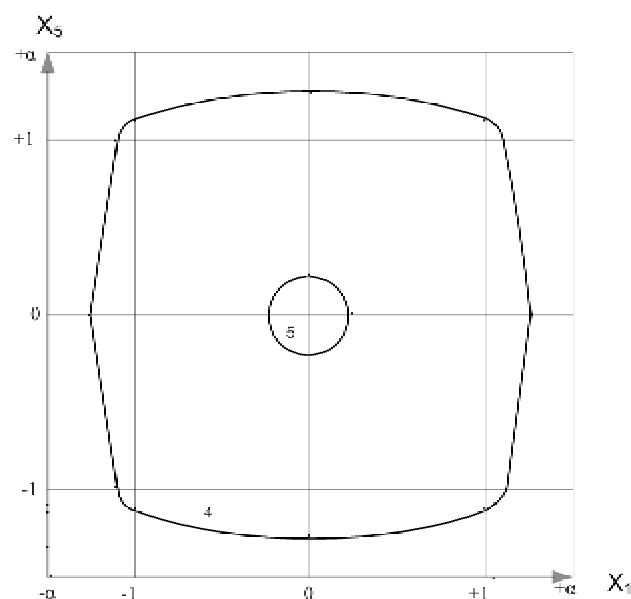


Рис. 1. Лінії рівного виходу в системі координат x_1 та x_5 за результатами перетвореного рівняння регресії.

Як видно з даних рисунка 1, при стабілізації факторів x_1 та x_5 на основному рівні отримали максимальні значення оцінки якості оболонки на таблетках.

Підстановка фіксованих значень факторів $x_2=(0)$, $x_3=(0)$, $x_4=(-1)$ в рівняння регресії для відгуків y_2 та y_3 дозволило одразу отримати оптимальні значення параметрів оптимізації, а саме для однорідності маси таблеток, вкритих оболонкою – 0,846 %, часу розпадання таблеток – 9 хв.

$$y_2 = 1,372 + 0,526x_4 + 0,432x_2^2 = 0,846$$
$$y_3 = 8,516 - 0,542x_4 + 1,438x_2x_3 + 0,563x_2x_4 + 1,313x_2x_5 - 1,063x_3x_4 = 9,058$$

Отже, оптимальні значення факторів при розробці плівкоутворюючого складу для покриття таблеток оболонкою наступні: концентрація розчину полімеру – 6 %, маса полімеру – 9 %, вміст твіну 80 – 10 %, вміст титану (IV) оксиду – 9 %, температура повітря в установці псевдозрідженого шару – 80 °С. Таким чином, на основі проведених досліджень, запропоновано кількісний

склад компонентів плівкоутворюючої системи, який був підтверджений експериментально.

На запропонований таблетований, вкритий оболонкою, засіб отримано патент на корисну модель № 53205 [8].

Висновки. За допомогою методу регресійного аналізу встановлено оптимальне співвідношення кількостей допоміжних речовин у складі плівкоутворюючої системи та умови нанесення плівкової оболонки на таблетки фамотидину з тіотріазоліном.

Література

1. Демчук М. Б. Оптимізація складу й технології таблеток фамотидину з тіотріазоліном / М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 218–220.
2. Грошовий Т. А. Дослідження складу плівкоутворюючої системи для покриття таблеток фамотидину з тіотріазоліном захисною оболонкою / Т. А. Грошовий, М. Б. Демчук // Фарм. часопис. – 2011. – № 1. – С. 28–31.
3. Демчук М. Б. Дослідження впливу барвників на якість полімерної оболонки таблеток фамотидину з тіотріазоліном / М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 4. – С. 51–54.
4. 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.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний центр”. – 1-ше вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – 556 с.

6. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х. : PIPEГ, 2004. – 520 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Х. : Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
8. Пат. № 53205 Україна, МПК А61К 9/20, А61К 31/41 Таблетований, вкритий оболонкою, засіб антисекреторної дії / Демчук М. Б., Грошовий Т. А., Вронська Л. В., Кліщ І. М., Кучеренко Л. І.: заявник і патентовл. ТзОВ «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон»». – u201004233; заявл. 12.04.2010; опубл. 27.09.2010; Бюл. №18.

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА И УСЛОВИЙ НАНЕСЕНИЯ ОБОЛОЧКИ НА ТАБЛЕТКИ ФАМОТИДИНА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ

М. Б. Демчук

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: с помощью метода регрессионного анализа установлено оптимальное соотношение количеств вспомогательных веществ в составе пленкообразующей системы и условия нанесения пленочной оболочки на таблетки фамотидина с тиотриазолином.

Ключевые слова: оптимальный состав, пленочное покрытие, таблетки фамотидина с тиотриазолином.

THE ELABORATION OF OPTIMAL COMPOSITION AND CONDITIONS OF COVERAGE THE TABLETS BY PROTECTIVE FILM OF FAMOTIDINE WITH THIOTRIAZOLINE

M. B. Demchuk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: with the help of a method of the regressive analysis the optimal ratio of the excipients in the film-forming system and conditions of coverage the tablets by film famotidine with thiotriazoline was determined.

Key words: optimal composition, film coating, tablets of famotidine with thiotriazoline.