

РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК «СЕДАВІТ®»

©В. Я. Шалата, С. В. Сур

АТ «Галичфарм»

Корпорація «Артеріум»

Резюме: у статті наведено результати дослідження впливу кількості допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт®» та обґрунтування їх оптимального складу. За допомогою математичного планування експерименту встановлено взаємозв'язок між кількістю допоміжних речовин та основними фармако-технологічними показниками таблеток «Седавіт®».

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, основні показники таблеток, математичне планування експерименту.

Вступ. Сьогодні час відзначається тенденція до зростання рівня психопатологічних розладів, особливо різноманітних психогенних невротичних порушень. В Україні цю ситуацію потенціюють різні соціально-психологічні та біологічні фактори (соціально-економічні проблеми, глобальна інформаційна перенасиченість, хронічна втома, екологічна ситуація, погіршення якості життя), що призводить до дистресу, який проявляється підвищеною втомлюваністю, зниженням працездатності, роздратованістю, напруженням, тривогою, зниженням настрою, втратою звичних інтересів, ангідонією, немотивованими страхами, порушенням сну [1, 2, 3].

Фармацевтичний ринок України постійно поповнюється новими лікарськими засобами рослинного походження. Одним з ефективних лікарських засобів для лікування функціональних розладів центральної нервової системи є «Седавіт®» – розчин, виробництва АТ «Галичфарм», корпорації «Артеріум». Це комбінований седативний препарат, що містить комплекс рослинних екстрактів, піридоксину гідрохлорид (вітамін В₆) і нікотинамід (вітамін РР). Препарат має широкий спектр фармакологічної дії, зокрема проявляє виражену седативну і нейротропну дію, покращує якість сну, проявляє антиаритмічну, гіпотензивну та спазмолітичну дію.

Раніше було проведено вибір допоміжних речовин з метою створення таблеток «Седавіт®» [4]. У результаті проведених досліджень встановлено, що для досягнення відповідності таблеток «Седавіт®», які містять 0,17 мг комплексного екстракту густого, всім фармако-технологічним показникам, оптимальним є використання допоміжних речовин: лактози моногідрату, мікрокристалічної целюлози (МКЦ) тип МКЦ 102, натрію кроскармелози та крохмалю картопляно-

го. Як гранулюючу рідину раціонально використовували крохмальний клейстр або воду.

Однак час розпадання отриманих таблеток «Седавіт®» у багатьох серіях дослідів був більше 15 хв, що вказує на критичність вказаного показника при розробці оптимального складу таблеток. Для створення таблеток «Седавіт®», що відповідають всім показникам ДФ України, необхідно встановити оптимальне співвідношення між кількістю допоміжних речовин в їх складі.

Мета нашого дослідження – розробка складу таблеток «Седавіт®» з оптимальним співвідношенням активних та допоміжних речовин, який дозволив би при використанні технології вологої грануляції ефективно виробляти лікарський засіб та забезпечити його відповідність загальним фармакопейним вимогам [6].

Методи дослідження. Таблетки «Седавіт®» виготовляли методом вологої грануляції. При цьому густий екстракт на основі кореневищ з коренями валеріани, плодів глоду, трави звіробою, листя м'яти перцевої, шишок хмелю, вітаміни та допоміжні речовини старанно перемішували, гранулювали через сито з діаметром отворів 4–5 мм, вологі гранули висушували до залишкової вологості 2,0 – 1,8 % при значенні вакууму – 0,8 кгс/см² та температурі сушіння (45±2) °С. Регрануляцію проводили через сито з діаметром отворів 1,5 мм, висушені гранули опудрювали кальцієм стеаратом. Готові таблетки «Седавіт» контролювали за фармакопейними показниками – однорідністю маси, стійкістю до роздавлювання, стираністю та часом розпадання [6].

Для таблеток «Седавіт®» необхідно було встановити оптимальне співвідношення між вибраними для дослідження допоміжними речовинами. З метою вивчення залежностей кількостей і

взаємного впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт» ми відібрали лактозу моногідрат, крохмаль кар-

топляний та натрію кроскармелозу. Перелік допоміжних речовин та їх кількостей в складі таблеток «Седавіт» наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчали при розробці оптимального складу таблеток «Седавіт»

Фактори	Інтервал-варіювання (Δx_i)	Рівні факторів				
		Нижня зіркова точка „- α ”	Нижній „-”	Основний „0”	Верхній „+”	Верхня зіркова точка „+ α ”
x_1 – кількість лактози моногідрату в таблетках, %	5,00	21,59	25,00	30,00	35,00	38,41
x_2 – кількість крохмалю картопляного в таблетках, %	2,00	2,63	4,00	6,00	8,00	9,36
x_3 – кількість натрію кроскармелози в таблетках, %	2,00	2,63	4,00	6,00	8,00	9,36

Для вивчення кількісних факторів використовували симетричний композиційний ротатбельний уніформ-план другого порядку [7,8].

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток «Седавіт®» наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток «Седавіт®»

Серія дослідів	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_3	y_4
1	+	+	+	0,74	109,6	0,59	7
2	-	+	+	0,59	58,9	0,55	7
3	+	-	+	0,78	108,8	0,45	12
4	-	-	+	0,71	108,9	0,21	10
5	+	+	-	0,66	130,3	0,22	12
6	-	+	-	0,38	73,5	0,47	12
7	+	-	-	0,57	97,6	0,16	11
8	-	-	-	0,54	90,9	0,21	11
9	+ α	0	0	0,53	121,6	0,38	10,5
10	- α	0	0	0,38	74,2	0,39	11,9
11	0	+ α	0	0,47	92,8	0,52	9,5
12	0	- α	0	0,39	102,8	0,18	13
13	0	0	+ α	0,55	91	0,47	8,5
14	0	0	- α	0,76	98,5	0,15	13,5
15	0	0	0	0,73	93,7	0,18	10,5
16	0	0	0	0,5	94,7	0,17	10,5
17	0	0	0	0,67	97,2	0,18	11,5
18	0	0	0	0,73	95,5	0,17	10
19	0	0	0	0,71	96	0,18	11
20	0	0	0	0,84	95	0,18	10,5

Примітки: y_1 – однорідність маси таблеток, $\pm\%$; y_2 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y_3 – стиранність таблеток, $\%$; y_4 – розпадання таблеток, хв.

У випадках, коли згідно з планом досліджень кількість допоміжних речовин у складі таблеток «Седавіт» була меншою від запланованої середньої маси, для досягнення необхідної маси таблеток використовували МКЦ 102.

Результати й обговорення. Взаємозв'язок між вивченими факторами та фармако-технологічними показниками таблеток «Седавіт®» описується рівняннями регресії другого порядку. Після перевірки статистичної значущості коефіцієнтів, враховуючи критерій Стюдента

($t_5=2,57$; $p=0,05$), перевіряли адекватність моделей за допомогою F-критерію.

Рівняння регресії для всіх чотирьох показників були адекватними, оскільки $F_{\text{експ.}} < F_{\text{табл.}}$. Характер впливу вивчених факторів визначається величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Вплив досліджених факторів на однорідність маси таблеток «Седавіт®» описується рівнянням регресії ($F_{\text{експ.}} = 1,74$):

$$y_1 = 0,693 + 0,041x_1x_2 - 0,011x_1x_3 - 0,069x_2^2$$

(Для цього та нижченаведених рівнянь регресії включали тільки статистично значущі коефіцієнти.)

Аналіз рівняння регресії щодо впливу кількості вивчених допоміжних речовин на однорідність маси таблеток «Седавіт®» показав, що при їх вмісті на основному рівні відносно стандартне відхилення становить $\pm 0,69$ %. З рівняння регресії видно, що спостерігається суттєва взаємодія між факторами x_1 та x_2 , а також x_1 та x_3 , і квадратичного коефіцієнта для x_2 . Для відображення впливу кількості лактози моногідрату залежно від інших факторів на показники однорідності маси таблеток «Седавіт®» будували однофакторні залежності, з яких випливає, що зміна кількості лактози моногідрату при стабілізації факторів x_2 та x_3 на рівні нижньої «зіркової» точки супроводжується різким покращенням однорідності маси отриманих таблеток.

Така ж залежність спостерігається при додаванні крохмалю картопляного та натрію кроскармелози 4 % від середньої маси таблеток, проте досліджуваний показник має дещо більше значення. Однорідність маси таблеток «Седавіт®» не відхиляється від значення $\pm 0,69$ % при зміні кількості лактози моногідрату в їх складі та вивчення інших досліджуваних допоміжних речовин на основному рівні. При збільшенні кількості лактози моногідрату, коли фактори x_2 та x_3 вивчали на верхньому рівні чи на верхній «зірковій» точці, спостерігається погіршення однорідності маси таблеток «Седавіт®».

Аналогічні зміни однорідності маси таблеток «Седавіт®» спостерігають при різній кількості натрію кроскармелози.

При подальшому аналізі рівняння регресії однорідності маси таблеток «Седавіт®» зазначимо, що при вивченні x_2 на рівні «зіркових» точок досліджений показник суттєво знижується, зокрема при збільшенні кількості крохмалю картопляного від 2,63 до 6 % незалежно від рівнів інших досліджуваних факторів відносно стандартне відхилення підвищується. Покращення однорідності маси таблеток «Седавіт®» спостерігали при введенні до складу таблетної маси 9,36 % крохмалю картопляного.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та стійкістю таблеток «Седавіт®» до роздавлювання описано рівнянням регресії другого порядку:

$$y_2 = 95,301 + 14,192x_1 - 3,714x_2 - 1,370x_3 + 12,613x_1x_2 - 1,613x_1x_3 - 8,063x_2x_3 + 0,983x_1^2 + 0,948x_2^2$$

Згідно з рівнянням регресії, найбільший вплив на механічну міцність таблеток «Седавіт®» до роздавлювання проявляє фактор x_1 . При цьому збільшення кількості лактози моногідрату в складі таблеток призводить до суттєвого зростання їх стійкості до роздавлювання. Також спостерігається значна взаємодія між фактором x_1 та факторами x_2 та x_3 . Так, при зміні

кількості лактози моногідрату в інтервалі від 21,59 до 38,41% стійкість таблеток «Седавіт®» до роздавлювання залежить від кількостей в їх складі інших досліджуваних допоміжних речовин. При стабілізації факторів x_2 та x_3 на рівні нижньої «зіркової» точки, збільшення кількості лактози моногідрату приводить до зниження механічної міцності таблеток «Седавіт®». Додавання більшої кількості лактози моногідрату та стабілізація інших досліджуваних факторів на рівні «0», «+1» чи «+ α » супроводжується суттєвим зростанням стійкості таблеток «Седавіт®» до роздавлювання. Цей показник досягає значення 120–130 Н при введенні до складу таблеток 38,41% лактози моногідрату.

При зміні кількості крохмалю картопляного (фактор x_2) у досліджуваних інтервалах та вивченні інших факторів в інтервалі від нижньої «зіркової» точки до основного рівня стійкість таблеток «Седавіт®» до роздавлювання зменшується.

Найменший вплив на стійкість таблеток «Седавіт®» до роздавлювання має фактор x_3 . Із збільшенням кількості натрію кроскармелози стійкість таблеток «Седавіт®» до роздавлювання зменшується.

Процес стирання таблеток «Седавіт®» описано рівнянням регресії:

$$y_3 = 0,177 + 0,100x_2 + 0,094x_3 - 0,050x_1x_2 + 0,073x_1x_3 + 0,020x_2x_3 + 0,073x_1^2 + 0,061x_2^2 + 0,047x_3^2$$

При аналізі рівняння регресії встановлено, що із збільшенням кількості крохмалю картопляного та натрію кроскармелози в складі таблеток «Седавіт®» їх стійкість до стирання погіршується. Лінійний фактор x_1 в межах вивчених інтервалів на стираність досліджуваних таблеток не впливає, проте проявляється суттєва значущість його парних взаємодій з фактором x_2 і x_3 , а також квадратичного коефіцієнта x_1^2 .

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та часом розпадання таблеток «Седавіт®» описується рівнянням регресії:

$$y_4 = 10,693 - 0,870x_2 - 1,348x_3 - 1,250x_2x_3$$

За рівнянням регресії, при додаванні досліджуваних допоміжних речовин на основному рівні таблетки «Седавіт®» розпадаються впродовж 10,6 хвилин. Збільшення кількості крохмалю картопляного та натрію кроскармелози в складі таблеток «Седавіт®» скорочує їх час розпадання. Досліджуваний показник також залежить від того, на якому рівні ці два фактори вивчаються, оскільки коефіцієнт парних взаємодій більший від лінійних коефіцієнтів.

Пошук оптимального складу таблеток «Седавіт®» здійснювали на основі перетворених рівнянь регресії. На основі аналізу рівнянь регресії методом «крутого сходження» було визначено оптимальні кількості досліджуваних ДР, що

дозволило запропонувати оптимальний склад на одну таблетку, де вміст лактози моногідрату склав 29 %, крохмалю картопляного – 6 % та натрію кроскармелози – 6 %. При цьому досягали значення часу розпадання таблеток «Седавіт®» менше 10 хвилин, стійкість до роздавлювання – не менше 90 Н, стираність – не більше 0,5 %, однорідність маси таблеток – не більше – $\pm 2,0$ %.

Література

1. Сметанина Е. И. Фитотерапевтический подход к лечению вегетососудистой дистонии / Е. И. Сметанина, Е. В. Юрченко // Провизор. – 2004. – № 4. – С. 36–39.
2. Осокина О. И. Распространенность невротических расстройств в различных профессиональных группах населения / О. И. Осокина, В. А. Абрамов // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2007. – Т. 15, № 2. – С. 239–242.
3. Воробьева О. В. Применение комбинированных растительных препаратов при тревожных расстройствах / О. В. Воробьева, Е. С. Акарачкова // Фарматека. – 2007. – № 7. – С. 47–50.
4. Шалата В. Я. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт®» / В. Я. Шалата, С. В. Сур // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 2. – С. 50–55.
5. Розробка методологічних підходів до оцінки технологічних процесів виробництва комплексних рос-

Висновки. 1. Вивчено вплив кількості допоміжних речовин – лактози моногідрату, крохмалю картопляного та натрію кроскармелози на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт®».

2. За допомогою рівнянь регресії другого порядку встановлено взаємозв'язок між кількістю допоміжних речовин в складі таблеток «Седавіт®» та їх фармако-технологічними показниками.

линних препаратів / В. Я. Шалата, О. І. Красилович // Матеріали 3-ї науково-практичної конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 2009. – С. 49.

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.

8. Оптимізація експериментальних досліджень при створенні таблетованих лікарських препаратів: матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, М. М. Васенда // «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України» (м. Тернопіль, 28–30 вересня 2005 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 206–207.

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК «СЕДАВИТ®»

В. Я. Шалата, С. В. Сур

АТ «Галичфарм», Корпорация «Артериум»

Резюме: в статье приводятся результаты исследования влияния количества вспомогательных веществ на основные фармако-технологические свойства таблеток «Седавит®» и обоснование их оптимального состава. С помощью математического планирования эксперимента восстановлена взаимосвязь между количеством вспомогательных веществ и главными фармако-технологическими показателями таблеток «Седавит®».

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, основные показатели таблеток, математическое планирование эксперимента.

DEVELOPMENT OPTIMUM COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF PILLS “SEDAVIT ®”

V. Ya. Shalata, S. V. Sur

JSC «Halychfarm», Corporation «Arterium»

Summary: the article presents the results of investigation the influence of quantities of excipients on basic pharmacotechnological properties of pills “Sedavit ®” and grounds for optimal composition. Using mathematical planning of the experiment there was set the relationship between the number of auxiliaries and main pharmacotechnological parameters of pills “Sedavit ®”.

Key words: pills, excipients, key indicators of pills, mathematical experiment planning.