

## ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ З КИСЛОТОЮ АСКОРБІНОВОЮ ТА ЕКСТРАКТОМ ЕХІНАЦЕЇ

© В. М. Коваль

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

**Резюме:** методом регресійного аналізу встановлено вплив кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї.

**Ключові слова:** таблетки, цинку аспарагінат, кислота аскорбінова, екстракт ехінацеї, допоміжні речовини.

**Вступ.** З розвитком техніки і технології, забрудненням навколишнього середовища спостерігається збільшення кількості захворювань, пов'язаних із порушенням діяльності імунної системи. Для комплексного лікування та профілактики захворювань, пов'язаних з вторинними імунодефіцитами, широко застосовують препарати солей цинку [5]. Для досягнення максимального імуностимулювального ефекту солі цинку доцільно поєднувати з іншими імуноактивними компонентами. Раціональним є поєднання солей цинку та екстракту ехінацеї та кислотою аскорбіновою [6].

**Таблиця 1.** Фактори та їх рівні, що вивчали при розробці оптимального складу таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї

| Фактор  | Рівень фактора            |                    |                     |                    |                            |
|---|---------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
|   | нижня зіркова точка «- α» | нижній рівень «- » | основний рівень «0» | верхній рівень „+” | верхня зіркова точка «+ α» |
| x <sub>1</sub> – маса неусиліну US 2 на одну таблетку, г      | 0,00096                   | 0,00300            | 0,00600             | 0,00900            | 0,01104                    |
| x <sub>2</sub> – маса лудіфлешу на одну таблетку, г           | 0,03950                   | 0,0600             | 0,09000             | 0,12000            | 0,1404                     |
| x <sub>3</sub> – маса поліплазодону XL 10 на одну таблетку, г | 0,00570                   | 0,01800            | 0,03600             | 0,05400            | 0,0663                     |

Було реалізовано 14 дослідів, а для визначення помилки експерименту введено додаткові 6 серій. В результаті досліджень встановлено, що процес пресування таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї проходив без ускладнень. Всі 20 експериментальних серій були спресовані без за-

мета роботи – встановити взаємний вплив кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї, розробити оптимальний склад готової лікарської форми.

З метою встановлення оптимального складу допоміжних речовин у досліджуваних таблетках, відібрані на основі результатів попередніх досліджень [2, 3] допоміжні речовини (фактори), досліджували на п'ятьох рівнях (табл. 1). У процесі дослідження використовували ротатбельний симетричний план другого порядку [4].

уважень і дефектів поверхні таблеток. Отримані таблетки випробовували згідно з фармакопейними вимогами [1].

Матрицю планування експерименту та результати дослідження таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї наведено в таблиці 2.

**Таблиця 2.** Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї

| Номер серії | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | x <sub>3</sub> | y <sub>1</sub> | y <sub>2</sub> | y <sub>3</sub> | y <sub>4</sub> | y <sub>5</sub> | y <sub>6</sub> | y <sub>7</sub> | y <sub>8</sub> |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1           | +              | +              | +              | 0,64           | 0,79           | 20,3           | 32             | 0,8            | 64             | 1,3            | 3              |
| 2           | -              | +              | +              | 0,66           | 0,88           | 21,84          | 35             | 4,64           | 57             | 6,3            | 3              |

| Номер серії | x1     | x2     | x3     | y1   | y2   | y3    | y4 | y5   | y6 | y7  | y8 |
|-------------|--------|--------|--------|------|------|-------|----|------|----|-----|----|
| 3           | +      | -      | +      | 0,64 | 0,83 | 21,48 | 32 | 1,81 | 61 | 0,8 | 1  |
| 4           | -      | -      | +      | 0,63 | 0,83 | 21,26 | 33 | 2,64 | 79 | 0,9 | 5  |
| 5           | +      | +      | -      | 0,66 | 0,84 | 16,54 | 32 | 1,8  | 73 | 1,2 | 6  |
| 6           | -      | +      | -      | 0,67 | 0,87 | 15,58 | 32 | 1,2  | 63 | 0,7 | 4  |
| 7           | +      | -      | -      | 0,67 | 0,89 | 13,84 | 36 | 5,13 | 39 | 5,2 | 2  |
| 8           | -      | -      | -      | 0,63 | 0,81 | 18,2  | 35 | 1,4  | 50 | 0,9 | 6  |
| 9           | +1,682 | 0      | 0      | 0,65 | 0,84 | 19,46 | 32 | 1,82 | 57 | 0,3 | 2  |
| 10          | -1,682 | 0      | 0      | 0,65 | 0,87 | 22,18 | 35 | 2,19 | 62 | 1,8 | 7  |
| 11          | 0      | +1,682 | 0      | 0,64 | 0,84 | 19,8  | 35 | 1,37 | 64 | 4,5 | 4  |
| 12          | 0      | -1,682 | 0      | 0,62 | 0,83 | 16,88 | 33 | 2,24 | 60 | 3,2 | 3  |
| 13          | 0      | 0      | +1,682 | 0,64 | 0,83 | 22,18 | 34 | 3,3  | 85 | 0,9 | 2  |
| 14          | 0      | 0      | -1,682 | 0,67 | 0,86 | 13,84 | 33 | 3,5  | 52 | 0,8 | 5  |
| 15          | 0      | 0      | 0      | 0,64 | 0,83 | 21,68 | 34 | 1,69 | 56 | 1,1 | 1  |
| 16          | 0      | 0      | 0      | 0,64 | 0,83 | 19,14 | 32 | 1,65 | 53 | 0,8 | 1  |
| 17          | 0      | 0      | 0      | 0,64 | 0,82 | 21,02 | 33 | 1,54 | 54 | 1,1 | 2  |
| 18          | 0      | 0      | 0      | 0,63 | 0,83 | 23,12 | 32 | 1,65 | 59 | 0,9 | 2  |
| 19          | 0      | 0      | 0      | 0,64 | 0,83 | 21,84 | 33 | 1,67 | 56 | 1,4 | 2  |
| 20          | 0      | 0      | 0      | 0,63 | 0,83 | 22,92 | 33 | 1,53 | 59 | 1,2 | 2  |

**Примітки:** 1)  $y_1$  – насипна густина вільна, г/мл; 2)  $y_2$  – насипна густина після усадки, г/мл; 3)  $y_3$  – плинність маси для таблетування, 100 г/с; 4)  $y_4$  – кут природного укусу, 0; 5)  $y_5$  – однорідність маси таблеток, %; 6)  $y_6$  – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; 7)  $y_7$  – стираність таблеток, %; 8)  $y_8$  – розпадання, хв.

**Результати й обговорення.** Результати експерименту, наведені в таблиці 2, аналізували за допомогою рівнянь регресії. Так, взаємозв'язок між вивченими факторами і вільною насипною густиною порошкових мас для таблетування описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 0,636 + 0,007x_2 - 0,008x_3 - 0,01x_1x_2 - 0,005x_1x_3 + 0,006x_1^2 + 0,0076x_3^2$$

Як видно з даного рівняння, на вільну насипну густина достовірно впливає кількість лудифлешу та поліплазду XL 10. Збільшення кількості лудифлешу в таблетковій масі призводить до збільшення вільної насипної густини, а збільшення кількості поліплазду XL 10 – до її зменшення.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та насипною густиною після усадки порошкових мас описується таким рівнянням регресії:

$$y_2 = 0,828 - 0,007x_1 - 0,01x_3 - 0,025x_1x_2 - 0,018x_1x_3 + 0,009x_1^2 + 0,005x_3^2$$

Даний математичний вираз показує, що на досліджуваний показник впливає кількість поліплазду XL 10 та неусіліну US 2. Збільшення кількості цих двох компонентів в масі для таблетування призводить до зменшення насипної густини після усадки.

Зміна плинності маси для таблетування від досліджуваних факторів описується таким рівнянням регресії:

$$y_3 = 21,62 + 2,54x_3 - 1,22x_2^2 - 1,34x_3^2$$

Аналіз рівняння показав, що на досліджуваний показник найбільш суттєво впливає зміна кількості поліплазду XL 10. Збільшення його вмісту призводить до збільшення часу витікання маси для таблетування з лійки.

Вплив досліджуваних факторів на кут природного укусу мас для таблетування цинку аспарагіну з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї відображає таке рівняння регресії:

$$y_4 = 32,83 - 0,59x_1 + 1,125x_2x_3$$

Як видно з даного рівняння регресії, на кут природного укусу впливає вміст неусіліну US 2 в масі для таблетування. Зі збільшенням маси даного компоненту кут природного укусу збільшується.

Взаємозв'язок між досліджуваними факторами і однорідністю маси таблеток цинку аспарагіну з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї описується таким рівнянням регресії:

$$y_5 = 1,621 - 0,07x_1 - 0,293x_2 - 0,768x_1x_2 - 1,125x_1x_3 + 0,565x_2x_3 + 0,131x_1^2 + 0,06x_2^2 + 0,624x_3^2$$

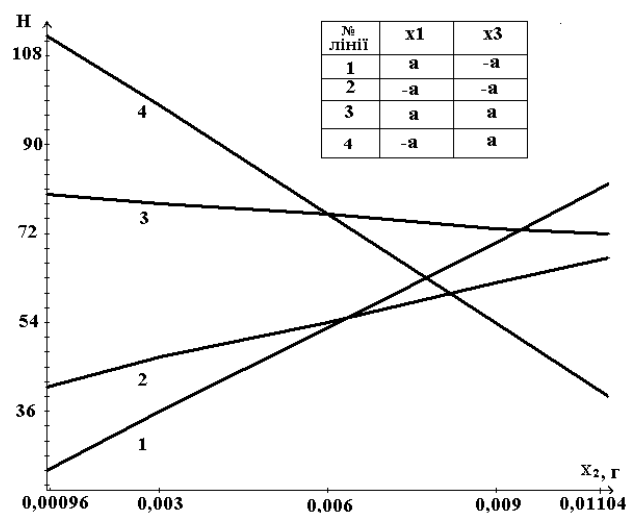
На однорідність маси таблеток цинку аспарагіну з кислотою аскорбіновою та екстрактом

ехінацеї впливає кількість неусіліну US 2 та лудіфлешу. Зменшення вмісту даних компонентів сприяє збільшенню відхилення від середньої маси таблеток.

Вплив досліджуваних факторів на стійкість до роздавлювання відображає таке рівняння регресії:

$$y_6 = 56,145 + 2,573x_2 + 6,424x_3 + 5,75x_1x_2 - 8,75x_2x_3 + 3,112x_3^2$$

Відповідно до отриманого рівняння, на стійкість до роздавлювання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї впливає вміст лудіфлешу і поліплаздону XL 10. Вплив даних факторів на досліджуваний показник залежить від того, на якому рівні вивчались усі інші фактори (рис.1).



**Рис. 1.** Вплив кількості лудіфлешу на стійкість до роздавлювання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї.

При стабілізації фактора  $x_1$  на нижній зірковій точці, а фактора  $x_3$  на верхній зірковій точці зі зміною вмісту лудіфлешу в таблетці в інтервалі від "- $\alpha$ " до "+ $\alpha$ " стійкість до роздавлювання зменшується. Стабілізація фактора  $x_1$  на верхній зірковій точці, а фактора  $x_3$  на нижній зірковій точці при збільшенні кількості лудіфлешу в таблетці в інтервалі від "- $\alpha$ " до "+ $\alpha$ ", навпаки, призводить до збільшення міцності таблеток.

Найбільше значення стійкості таблеток до роздавлювання спостерігається при стабілізації факторів  $x_1$  та  $x_2$  на нижній зірковій точці, а фактора  $x_3$  – на верхній зірковій точці.

Зміна показників стирання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї від вивчених факторів описується рівнянням регресії:

$$y_7 = 1,08 - 0,21x_1 + 0,28x_2 - 1,09x_1x_2 - 1,24x_1x_3 + 1,26x_2x_3 + 1,02x_2^2$$

На стійкість до стирання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї найбільш суттєво впливає зміна кількості неусіліну US 2 ( $x_1$ ) та лудіфлешу ( $x_2$ ). При зміні рівнів фактора  $x_1$  в інтервалі від "- $\alpha$ " до "+ $\alpha$ " спостерігається зменшення відсотка стирання, а збільшення кількості лудіфлешу, навпаки, призводить до погіршення стійкості до стирання таблеток.

Вплив досліджених факторів на розпадання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї описується рівнянням регресії:

$$y_8 = 1,672 - 1,055x_1 - 0,809x_3 + 1,250x_1x_2 + 0,956x_1^2 + 0,603x_2^2 + 0,603x_3^2$$

Аналіз даного рівняння показав, що найбільший вплив на процес розпадання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї проявляють фактори  $x_1$  та  $x_3$ . Зменшення кількості неусіліну US 2 та лудіфлешу в таблетках призводить до збільшення часу розпадання. Варто також вказати, що в жодній з 20 серій випробувань час розпадання таблеток не перевищував 7 хв.

Серед вивчених факторів на основі перетворень рівнянь регресії та результатів експериментальних досліджень запропоновано такий склад таблеток: цинку аспарагіату – 0,02500 г, кислоти аскорбінової – 0,30000 г, екстракту ехінацеї сухого – 0,1000 г, неусіліну US 2 – 0,01104 г, лудіфлешу 0,09000 г, поліплаздону XL 10 – 0,03600 г, МКЦ 102 – 0,03196 г, магнію стеарату – 0,00600 г.

Технологія таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї здійснюється методом прямого пресування.

Запропонований спосіб отримання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї отримав патент України на винахід [7].

**Висновки.** 1. Вивчено вплив кількісних факторів на основні фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї. 2. За допомогою методу регресійного аналізу встановлено основні фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї. 3. Запропоновано оптимальний склад і технологію таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї методом прямого пресування.

## Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – 556 с.
2. Коваль В. М. Дослідження з вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток цинку аспарагіну з кислотою аскорбіною та екстрактом ехінацеї / В. М. Коваль, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – №1 (25). – С. 74–78.
3. Коваль В. М. Вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток цинку аспарагіну з кислотою аскорбіною та екстрактом ехінацеї / В. М. Коваль // Фармацевтичний часопис. – № 2. – 2013. – С. 48–51.
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. Сергеев П. В. Цинксодержажщие препараты как модуляторы иммунной системы / П. В. Сергеев, Н. А. Шимановский, К. Г. Гуревич // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 4. – С. 99–102.
6. Шарафетдинов Х. Х. Оценка иммуномодулирующей активности комбинированных препаратов с содержанием цинка и эхинацеи / Х. Х. Шарафетдинов, Т. Б. Сенцова // Лечащий врач. – 2012. – № 2. – С. 104–106.
7. Пат. № 73325 Україна, МПК А 61 К 9/20, А 61 К 35/00. Таблетки на основі екстракту ехінацеї пурпурової / Коваль В. М., Грошовий Т. А., Вронська Л. В., Кліщ І. М., Господарський І. Я.; заявник і патентовол. Тернопільський держ. мед. університ. ім. І. Я. Горбачевського. – u 2012 00675; заявл. 23.01.2012.; опубл. 25.09.2012. Бюл. № 18.

## ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ЦИНКА АСПАРАГИНАТА С КИСЛОТОЙ АСКОРБИНОВОЙ И ЭКСТРАКТОМ ЭХИНАЦЕИ

**В. Н. Коваль**

*Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова*

**Резюме:** методом регрессионного анализа установлено влияние количеств вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства таблеток цинка аспарагината с кислотой аскорбиновой и экстрактом эхинацеи.

**Ключевые слова:** таблетки, цинка аспарагинат, аскорбиновая кислота, экстракт эхинацеи, вспомогательные вещества.

## OPTIMIZATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE TABLETS WITH ZINC ASPARTATE, ASCORBIC ACID AND ECHINACEA EXTRACT

**V. M. Koval**

*Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov*

**Summary:** the influence of the amount of excipients on pharmaceutical and technological properties of the tablets with zinc aspartate, ascorbic acid and Echinacea extract was established with the method of regressive influence.

**Key words:** tablets, zinc aspartate, ascorbic acid, dry extract of Echinacea purpurea, excipients.