Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615·22:615.453.6].012

РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК КАРДІОТРИЛУ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

©Л. І. Кучеренко

Запорізький державний медичний університет
НВО «Фарматрон»

Резюме: вивчено вплив трьох кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток кардіотрилу, які отримували методом прямого пресування. За допомогою рівнянь регресії другого порядку встановлено взаємозв'язок між кількістю лактози моногідрату, натрій кроскармелози та арбоцелю 290 і технологічними показниками порошкових мас і таблеток кардіотрилу.

Ключові слова: кардіотрил, таблетки, допоміжні речовини, пряме пресування, математичне планування експерименту.

Вступ. В Україні розповсюдження серцево-судинних захворювань зростає, а за смертністю від них наша країна знаходиться на одному із перших місць, що зумовлює необхідність використання лікарями сучасних та ефективних методів їх лікування і профілактики [1–3, 5, 6]. Серед нових біологічно активних сполук, синтезованих в Запорізькому державному медичному університеті з участю НВО «Фарматрон», особливу увагу заслуговує речовина «Кардіотрил» (робоча назва), яка проявляє протиішемічну, антиадренергічну, вазодилаторну, антиоксидантну, фібринолітичну і мембраностимулювальну дії. При проведенні доклінічних досліджень встановлено, що кардіотрил (бромід 1-(β-фенілетил)-4-(4'-диметиламінобензиліден-аміно)-1,2,4-тріазолію) поліпшує кардіогемодинаміку при ішемічних порушеннях міокарда [8, 9]. Подібний вплив на кардіогемодинаміку в нормі при ішемічній патології вигідно відрізняють кардіотрил від стандартних β-адреноблокаторів і блокаторів кальцієвих каналів. Кардіотрил повністю попереджає розвиток серцевої недостатності, викликаної оклюзією коронарних судин за рахунок вираженої вазодилататорної дії, за силою дії перевершуючи блокатори кальцієвих каналів і органічні нітрати [5, 8, 9–11].

Раніше ми провели вибір раціональних допоміжних речовин з метою отримання таблеток кардіотрилу методом прямого пресування [6].

Мета даної роботи – вивчення впливу кількостей трьох допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток кардіотрилу і розробка їх оптимального складу.

Методики дослідження. Для відібраних раніше допоміжних речовин – мікрокристалічної целюлози (МКЦ) 12, лактози моногідрату (супертаб 30), натрій кроскармелози і порошкової целюлози (тип арбоцель 290) [3, 4] необхідно встановити їх оптимальні співвідношення в таблетках кардіотрилу. Для кількісних факторів встановлювали рівні, на яких проводили експериментальні дослідження [7]. Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1.

Кожний із 3-х факторів варіювався на п'яти рівнях. При складанні рецептури таблеток виходили з того, що кількість діючої речовини в таблетках складала 0,02 г, средня маса таблеток – 0,2 г. В тих випадках, коли кількість допоміжних речовин і

Таблиця 1. Фактори, які вивчали при розробці оптимального складу табеток кардіотрилу

Фактори	Інтервал варіювання	Рівні факторів				
		нижня зіркова точка «-α»	нижній «-»	основний «0»	верхній «+»	верхня зіркова точка «+α»
x_1 – маса лактози моногідрату в таблетках, г	0,02	0,026	0,04	0,06	0,08	0,094
x_2 – маса натрій кроскармелози в таблетках, г	0,005	0,0016	0,005	0,010	0,015	0,0184
x_2 – маса арбоцелю 290 в таблетках,г	0,001	0,00032	0,001	0,002	0,003	0,0037

кардіотрилу була меншою 0,2 г, до середньої маси таблеток доводили за допомогою МКЦ 12.

Для вивчення трьох факторів використовували симетричний композиційний ротатабельний план другого порядку [7]. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкоподібних мас і таблеток кардіотрилу наведені в таблиці 2.

Результати й обговорення. Результати фармако-технологічних досліджень піддавали регресійному аналізу. Встановлювали взаємозв'язок між вивченими факторами та властивостями порошкових мас і таблеток кардіотрилу за допомогою рівнянь регресії другого порядку.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і вільною насипною масою порошків з кардіотрилом описується адекватним рівнянням другого порядку:

$$y_1 = \mathbf{0,407} + \mathbf{0,017x_1} + 0,005x_2 + 0,003x_3 + 0,001x_1x_2 - 0,001x_1x_3 + 0,004x_2x_3 + \mathbf{0,017x_1^2} + \mathbf{0,015x_2^2} + \mathbf{0,018x_3^2}$$

(В цьому та наступних рівняннях регресії значимі коефіцієнти виділені жирним шрифтом).

Аналіз рівняння регресії показав, що на насипну масу вільно насипаних порошків з кардіотрилом впливає лінійний коефіцієнт фактора x_1 та квадратичні коефіцієнти всіх трьох факторів. Із збільшенням кількості лактози моногідрату в складі порошкової суміші підвищується значення вільної насипної маси.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і насипною порошковою масою з кардіотрилом після ущільнення описується рівнянням регресії:

$$y_2 = \mathbf{0,590} + \mathbf{0,020x_1} + \mathbf{0,018x_2} + 0,005x_3 + 0,000x_1x_2 + 0,000x_1x_3 + 0,0x_3 + 0,014x_1^2 + \mathbf{0,029x_2^2} + \mathbf{0,020x_3^2}$$

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості лактози моногідрату та натрію кроскармелози в порошковій масі підвищується її насипна маса після ущільнення.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і текучістю порошкової маси описується рівнянням регресії:

Таблиця 2. Матриця планування експерименту і результати дослідження порошкових мас і таблеток кардіотрилу

№ з/п	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_4	y_3	y_5	y_6	y_7	y_8
1	+	+	+	0,48	0,67	2,01	3	4,24	114	1,06	1,3
2	-	+	+	0,44	0,63	1,96	4	4,36	104	0,23	1,5
3	+	-	+	0,46	0,67	2,01	4	1,88	105	0,28	1
4	-	-	+	0,43	0,63	2,26	5	3,67	76,1	0,30	1,3
5	+	+	-	0,48	0,67	1,99	5	3,43	113	0,28	2,0
6	-	+	-	0,44	0,63	1,83	4	2,12	110,5	0,83	2,3
7	+	-	-	0,48	0,67	2,49	4	3,56	124	0,27	2,3
8	-	-	-	0,44	0,63	2,47	5	2,73	102	1,05	1,0
9	+a	0	0	0,48	0,67	2,09	5	2,12	127,3	0,24	1,5
10	-a	0	0	0,43	0,60	2,07	5	2,64	100,8	0,26	3,0
11	0	+a	0	0,46	0,75	1,76	4	5,31	102	0,30	1,5
12	0	-a	0	0,44	0,60	2,34	4	4,12	87,6	0,97	1,5
13	0	0	+a	0,48	0,67	2,14	5	2,67	101	0,25	6,0
14	0	-	-a	0,44	0,63	2,35	5	2,16	122,7	0,19	5,3
15	0	0	0	0,42	0,60	2,01	4	2,35	117,2	0,26	5,3
16	0	0	0	0,41	0,63	2,01	5	2,46	117	0,29	5,5
17	0	0	0	0,41	0,57	1,89	5	2,58	117,7	0,27	6,0
18	0	0	0	0,40	0,60	1,97	5	2,34	118	0,33	5,5
19	0	0	0	0,40	0,57	1,93	4	2,44	117,7	0,25	5,5
20	0	0	0	0,40	0,57	1,88	4	2,63	118	0,34	6,0

Примітки:

y_1 – насипна маса порошкових мас з кардіотрилом, г/см^2;
y_2 – насипна маса порошкових мас з кардіотрилом (після ущільнення), г/см^2;
y_3 – сипучість порошкових мас з кардіотрилом, г/с;
y_4 – процес пресування і зовнішній вигляд таблеток, бал;
y_4 – однорідність в масі таблеток кардіотрилу, ±%;
y_5 – стійкість таблеток кардіотрилу до роздавлювання, Н;
y_6 – стираність таблеток кардіотрилу, %;
y_7 – час розпадання таблеток кардіотрилу, хв.

$y_3 = \mathbf{1,948} + 0,001x_1 - \mathbf{0,177x_2} - 0,065x_3 + 0,055x_1x_2 - 0,048x_1x_3 + \mathbf{0,105x_2x_3} + \mathbf{0,045x_1^2} + 0,034x_2^2 + \mathbf{0,103x_3^2}$

Згідно з рівнянням регресії, із збільшенням кількості натрій кроскармелози в порошковій суміші погіршується текучість порошкових мас з кардіотрилом.

Оцінювали процес пресування таблеток кардіотрилу за п'ятибальною шкалою. Процес пресування таблеток кардіотрилу зв'язаний з впливом вивчених факторів таким рівнянням регресії:

$y_4 = \mathbf{4,51} - \mathbf{0,15x_1} - \mathbf{0,15x_2} - \mathbf{0,15x_3} + \mathbf{0,25x_1x_2} - \mathbf{0,25x_1x_3} - \mathbf{0,25x_2x_3} + 0,09x_1^2 - \mathbf{0,26x_2^2} + 0,09x_3^2$

Згідно з рівнянням регресії, із збільшенням кількості лактози моногідрату, натрій кроскармелози та арбоцелю 290 в складі порошкових мас погіршується процес пресування таблеток кардіотрилу. При збільшенні кількості вказаних трьох речовин в складі таблеток кардіотрилу зменшується кількість МКЦ 12 в їх складі. Можна припустити, що кількість МКЦ 12 в складі порошкової маси має суттєвий вплив на процес пресування таблеток кардіотрилу.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і однорідністю в масі таблеток кардіотрилу описується рівнянням регресії:

$\mathbf{y_5} = \mathbf{2,46} - 0,05x_1 + \mathbf{0,32x_2} + \mathbf{0,23x_3} + \mathbf{0,27x_1x_2} - \mathbf{0,51x_1x_3} + \mathbf{0,47x_2x_3} - 0,02x_1^2 + \mathbf{0,81x_2^2} - 0,01x_3^2$

Однорідність в масі таблеток кардіотрилу є одним із визначальних показників їх здатності до прямого пресування. Згідно з рівнянням регресії, статистично значущі лінійні кофецієнти для факторів x_2 і x_3. Коефіцієнти парних взаємодій x_1x_2 і x_1x_3, а також квадратичний коефіцієнт для фактора x_2 більші від лінійних коефіцієнтів. В таких випадках обговорення результатів дослідження доцільно проводити на підставі побудованих однофакторних графічних залежностей. Це дає можливість змоделювати ситуації при різних значеннях рівнів трьох вивчених факторів.

На підставі побудови графічних залежностей встановлено, що при вивченні факторів x_1 і x_2 на основному рівні, а також вказаних факторів на нижній «зірковій» точці і верхній «зірковій» точці, із збільшенням в складі таблеток кардіотрилу кількості натрій кроскармелози від 0,0016 г до 0,01 г однорідність в масі таблеток погіршується, а при подальшому збільшенні допоміжної речовини від 0,01 г до 0,0184 г – покращується. При цьому розрахункове значення для y_5 не перевершує ± 4,5%. Перспективною є комбінація, коли фактори x_1 і x_3 вивчаються на верхній зірковій точці, при якій однорідність дозування таблеток кардіотрилу не перевищує ± 2,5%.

При вивченні фактора x_1 на верхній «зірковій» точці, а фактора x_3 – на нижній «зірковій» точці, із збільшенням кількості натрій кроскармелози в таблетках кардіотрилу їх однорідність дозування суттєво погіршується.

При вивченні факторів x_1 і x_2 на основному рівні , а також фактора x_1 на нижній «зірковій» точці, а фактора x_2 – на верхній «зірковій» точці, із збільшенням кількості арбоцелю 290 в складі таблеток кардіотрилу однорідність їх дозування покращується. При вивченні факторів x_1 і x_2 на нижній «зірковій» точці, із збільшенням кількості арбоцелю 290 в таблетках кардіотрилу однорідність дозування погіршується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і стійкістю таблеток кардіотрилу до роздавлювання описується рівнянням регресії:

$\mathbf{y_6} = \mathbf{118,15} + \mathbf{6,33x_1} + \mathbf{2,38x_2} - \mathbf{3,93x_3} - \mathbf{6,09x_1x_2} + \mathbf{2,34x_1x_3} + \mathbf{5,19x_2x_3} - \mathbf{2,44x_1^2} - \mathbf{7,65x_2^2} + 0,02x_3^2$

В цьому рівнянні регресії статистично значущі коефіцієнти, за винятком квадратичного коефіцієнта для фактора x_3. Відносно велике значення коефіцієнтів парних взаємодій та квадратичних коефіцієнтів вказує на доцільність обговорення результатів дослідження на підставі побудованих однофакторних рисунків.

Із збільшенням кількості лактози моногідрату в складі таблеток кардіотрилу підвищується стійкість таблеток до роздавлювання, однак при вивченні фактора x_1 на «зіркових» точках спостерігається зворотна залежність. Фактор x_1 суттєво залежить від того, на якому рівні вивчається фактор x_2, при цьому при вивченні вказаних факторів як на нижніх, так і на верхніх рівнях спостерігається тенденція до зменшення стійкості таблеток до роздавлювання при збільшенні кількості лактози моногідрату в їх складі. При збільшенні кількості натрій кроскармелози в складі таблеток кардіотрилу в інтервалі від 0,0016 до 0,01 г їх стійкість до роздавлювання підвищується. Подальше збільшення кількості натрій кроскармелози від 0,01 до 0,0184 г веде до зменшення стійкості таблеток кардіотрилу до роздавлювання. Такий тип залежностей пояснюється великим значенням квадратичного коефіцієнта для фактора x_2.

Із збільшенням кількості арбоцелю 290 в складі таблеток кардіотрилу їх стійкість до роздавлювання зменшується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і стираністю таблеток кардіотрилу описується рівнянням регресії:

$\mathbf{y_7} = \mathbf{0,284} - \mathbf{0,041x_1} - \mathbf{0,045x_2} - \mathbf{0,033x_3} + \mathbf{0,135x_1x_2} + \mathbf{0,267x_1x_3} + \mathbf{0,115x_2x_3} - 0,021x_1^2 + \mathbf{0,156x_2^2} - 0,009x_3^2$

Згідно з рівнянням регресії, із збільшенням кількості лактози моногідрату, натрій кроскармелози і арбоцелю 290 в складі таблеток кардіотрилу їх стиранність зменшується. Однак порівняно великі значення коефіцієнтів парних взаємодій для x_1x_2 , x_1x_3 і x_2x_3 та квадратичного коефіцієнта для фактора x_2 вказує, що при певних поєднаннях рівнів трьох факторів можливі й інші види залежностей. Зазначимо, що в більшості серій дослідів отримували таблетки кардіотрилу із стиранністю менше 0,50 %.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і часом розпадання таблеток кардіотрилу описується рівнянням регресії:

$$\mathbf{y_8 = 5{,}678 - 0{,}148x_1} + 0{,}110x_2 - 0{,}097x_3 \mathbf{- 0{,}188x_1x_2 - 0{,}188x_1x_3} - 0{,}063x_2x_3 \mathbf{- 1{,}491x_1^2 - 1{,}756x_2^2} - 0{,}288x_3^2$$

Аналіз рівняння регресії показав, що із збільшенням кількості лактози моногідрату в таблетках кардіотрилу їх час розпадання зменшується. Значення парних взаємодій та квадратичних коефіцієнтів вказує, що залежно від того, на якому рівні вивчають фактори, змінюється час розпадання таблеток кардіотрилу. Час розпадання таблеток кардіотрилу, які володіли високою стійкістю до роздавлювання, ні в одній із серій дослідів не перевищував 8 хв.

Результати апробації таблеток у промислових умовах показали, що з їх складу можна виключити арбоцель 290. В цьому випадку в складі таблеток кардіотрилу збільшували кількість МКЦ 12. Для порошкових мас, із яких отримують таблетки методом прямого пресування, дуже важливо досягати гомогенності суміші на протязі всього періоду пресування серії таблеток.

Врахувавши результати статистичної обробки експериментальних даних, а також апробацію складу і технології в промислових умовах було обрано оптимальний склад таблеток кардіотрилу:

Кардіотрилу	0,020	10,00 %
МКЦ 12	0,133	66,50 %
Лактози моногідрату	0,040	20,00 %
Натрій кроскармелози	0,005	2,50 %
Магнію стеарату	0,002	1,0 %

При цьому порошок кардіотрилу змішували з лактозою моногідратом, добавляли натрій кроскармелозу і МКЦ 12 і після старанного перемішування – магнію стеарат. Пресували таблетки при питомому тиску, який забезпечував стійкість до роздавлювання не менше 80 Н, стиранність не більше 0,5 % і час розпадання – не більше 5 хв.

Отримані таблетки упаковували в блістерну упаковку і спостерігали за зміною фармако-технологічних показників на протязі 24-х місяців. За вказаний період спостереження не проходить суттєвих змін фармако-технологічних показників таблеток кардіотрилу та зміни стабільності діючих речовин.

Висновки. 1. Вивчено вплив трьох кількісних факторів на фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток кардіотрилу.

2. Розроблено оптимальний склад і технологію таблеток кардіотрилу методом прямого пресування.

Література

1. Амосова Е. Н. Клиническая кардіологія: в 2-х томах / Е. Н. Амосова. – К. : Здоров'я, 1999. – 710 с.
2. Волошин Н. А. Тиотриазолин, тиоцетам, тиодарон в практике врача / Н. А. Волошин, В. А. Визир, И. Н. Волошина. – Запорожье, 2008. – 220 с.
3. Державна Фармакопея України/ Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. –Харків : РІГЕР, 2001. – 556 с.
4. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр" – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2004.– 520 с.
5. Кардиопротекторы / [Чекман И. С., Горчакова Н. А., Французова С. Б. и др.]. – Киев, 2005. – 204 с.
6. Кучеренко Л. І. Порівняльна оцінка допоміжних речовин з метою отримання таблеток кардіотрилу методом прямого пресування / Л. І. Кучеренко // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 78–82.
7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. –Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
8. Патент 28494 України. Бромід 1-(β-фенілетил)-4-(п-диметиламінобензиліден-аміно)-1,24-триазолію, що має антиоксидантну, протиішемічну, β-адреноблокувальну, уретонічну та знижуючу внутрішньоочний тиск дію / Мазур І. А., Авраменко М. О., Беленичев І. Ф. та ін.
9. Патент № 92692 Україна, МПК A61K 31/41, C07D 249/00, A61P 9/00, A61K 9/20, A61K 9/08. Лікарський засіб для лікування ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби / І. А. Мазур, І. Ф. Бєленічев, Ю. М. Колесник, Л. І. Кучеренко, М. А. Волошин, А. В. Абрамов, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, М. І. Загородній, В. Й. Мамчур, Р. С. Довгань, Г. В. Георгієвський; заявник та патентовласник – ТОВ НВО «Фарматрон». – № a200906983; заявл. 03.07.2009; опубл. 25.11.2010, Бюл. № 22.
10. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / J. Chen, M. J. Radford, Y. Wang [et al.] // J. Am. Coll.Cardiol. – 2010. – Vol. 37. – P. 1950–1956.

11. Nebivololvasodilates human forearm vasculate: evidence for L-arginine / NO-dependent mechanism / J. R. Cockcroft, P. H. Chowenczyk, S. E. Brett [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Therapeutics. – 2005. – Vol. 274. – P. 1067–1071.
12. Encyclopedia of Phamaceutical Technology. – 2-nd ed // Ed. By J. Swarbrick, J. C. Boylan. – New York:Marsel Dekker, Inc., 2002. – Vol. 1,2,3.

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК КАРДИОТРИЛА МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Л. И. Кучеренко

Запорожский государственный медицинский университет
НПО «Фарматрон»

Резюме: изучено влияние трех количественных факторов на фармако-технологические свойства таблеток кардиотрила, которые получали методом прямого прессования. При помощи уравнений регрессии второго порядка установлена взаимосвязь между количеством лактозы моногидрата, натрий кроскармелозы и арбоцеля 290 и технологическими показателями порошковых масс и таблеток кардиотрила.

Ключевые слова: кардиотрил, таблетки, вспомогательные вещества, прямое прессование, математическое планирование эксперимента.

DEVELOPMENT OF OPTIMAL COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF CARDIOTRIL TABLETS BY DIRECT COMPRESSION METHOD

L. I. Kucherenko

Zaporizhzhia State Medical University
SPA "Pharmatron"

Summary: it was studied the influence of three quantitative factors on pharmaco-technological properties of Cardiotril tablets which were made by direct compression method. Using regression equation of the second order the relationship between amounts of lactose monohydrate, croscarmellose sodium, arbocel 290 and technological parameters of powder masses and Cardiotril tablets was defined.

Key words: Cardiotril, tablets, adjuvants, direct compression, mathematical planning of experiment.

Отримано 24.01.14