

Розробка оптимального складу та технології таблеток аронії методом прямого пресування

Д.І.Дмитрієвський, О.Д.Немятих

Національний фармацевтичний університет, ДЗ «Луганський державний медичний університет»
Харків, Луганськ, Україна

У статті представлені результати заключних досліджень впливу трьох кількісних факторів (кількості аеросилу, натрію кроскармелози та сорбіту) на фармакотехнологічні властивості таблетної маси та основні показники якості таблеток аронії, отриманих методом прямого пресування. Встановлені оптимальні кількості допоміжних речовин.

Ключові слова: таблетки, аронія, допоміжні речовини.

ВСТУП

Стрімке зростання числа факторів, що чинять патогенний вплив на імунітет, у тому числі забруднення навколишнього середовища, техногенні аварії та катастрофи, підвищення напруженості життя, часті емоційні потрясіння, визначають проблему фармакологічної корекції імунологічної реактивності зростаючого організму як одну з найбільш пріоритетних для сучасної медицини та фармації [1, 10, 11].

На жаль, номенклатуру сучасних імуностимулюючих препаратів складають перш за все синтетичні засоби, на фоні застосування яких ймовірно надмірне втручання у функцію імунної системи і, як наслідок, виснаження останньої [7, 8].

В останні роки пильну увагу фармакологів, фітохіміків та клініцистів привертає аронія, все зростаючий інтерес до якої пов'язаний перш за все з високою та багатогранною біологічною активністю [8].

Низькотемпературна технологія переробки рослинної сировини, заснована на кріомеханічній активації біологічно активних речовин (БАР), розкриває нові шляхи створення високоефективних та безпечних таблетованих

форм імунотропних засобів природного походження, у тому числі для дитячої практики [6].

Попередніми дослідженнями науково обґрунтовано перелік допоміжних речовин для таблеток на основі кріогенно подрібненого порошку плодів аронії та проведено комплексний аналіз впливу кількісних фармацевтичних факторів на основні показники якості оригінального препарату, що, в свою чергу, дозволило із подальших досліджень виключити фактори x_1 та x_5 (кількості натрію стеарилфумарату та старлаку відповідно), а фактори x_2 , x_3 та x_4 (кількості аеросилу, натрію кроскармелози та сорбіту відповідно) стабілізувати на кращих для них рівнях.

Метою дослідження було встановити оптимальне співвідношення між допоміжними речовинами для розробки оптимального складу таблетованого лікарського засобу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Технологічні властивості оцінювали за загальноприйнятими методиками. Плинність визначали за допомогою приладу ВП-12-А (Україна), насипну густина до та після усадки вимірювали на приладі моделі RT-TD фірми PHARMA TEST (Німеччина), пресуємість аналізували за стійкістю до роздавлювання з використанням приладу моделі РТВ 311 Е фірми PHARMA TEST (Німеччина), стираємість визначали за допомогою тестера визначення хрупкості моделі RTF 20 TE фірми PHARMA TEST (Німеччина), розпадання таблеток оцінювали з використанням приладу для визначення розпадання таблеток і капсул типу РТЗ AUTO PHARMA TEST (Німеччина). Про однорідність маси судили за результатами вимірювань на вагах лабораторних електронних моделі AN 200С фірми Axis (Польща) [3-5, 9].

Приймаючи до уваги, що при попередньому вивченні кількісних факторів виникла потреба більш детального дослідження факторів x_2 ,

ТАБЛИЦЯ 1

Кількісні фактори та їх рівні

Фактори	Рівень фактора				
	нижня зіркова точка «-α»	нижній «-1»	основний «0»	верхній «+1»	верхня зіркова точка «+α»
x_1 – кількість аеросилу в таблетці, г	0,00159	0,005	0,01	0,015	0,01841
x_2 – кількість натрій кроскармелози в таблетці, г	0,04318	0,05	0,06	0,07	0,07682
x_3 – кількість сорбіту в таблетці, г	0,02318	0,03	0,04	0,05	0,05682

x_3 , x_4 та їх співвідношення, в план експерименту подальших дослідів було включено кількості аеросилу, натрію кроскармелози та сорбіту. Перелік кількісних факторів наведено в табл. 1.

Кожен з факторів вивчався на 5 рівнях. Для цього використовували симетричний композиційний ротатабельний уніформ-план другого порядку. Побудова матриці проводиться шляхом включення до плану експерименту дослідів, в умовах яких фактори вивчаються на верхній «+α» і нижній «-α» зірковій точці. Модель другого порядку для трьох факторів має вигляд: $y = b_0x_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{33}x_3^2$.

Матриця планування експерименту та отримані результати наведені в табл. 2 [2].

Результати проведеного експерименту піддавали регресійному аналізу. Взаємозв'язок

між вивченими факторами та якістю таблеток аронії описували рівняннями регресії. Після перевірки статистичної значимості коефіцієнтів, враховуючи критерій Стьюдента ($t_5 = 2,571$; $p = 0,05$), перевіряли адекватність моделей за допомогою табличного значення F-критерію ($F_{0,05;10;5} = 4,74$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівняння регресії виявились адекватними, оскільки $F_{\text{експ.}} < F_{0,05;10;5}$. Вони описують взаємний вплив факторів один на інший. Характер впливу вивчених факторів визначається величинами і знаками коефіцієнтів регресії.

Насипна густина до усадки описується рівнянням регресії ($F_{\text{експ.}} = 1,38$): $y_1 = 0,510$.

ТАБЛИЦЯ 2

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток аронії

Номер серії	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6	y_7
1	+	+	+	0,5	0,65	3,23	3,10	199	0,42	7,5
2	-	+	+	0,46	0,67	4,87	3,87	191	0,07	5,8
3	+	-	+	0,48	0,60	2,73	1,65	212	0,08	6,8
4	-	-	+	0,46	0,61	4,89	1,29	195	0,41	6,3
5	+	+	-	0,51	0,60	2,67	3,94	165	0,35	4,6
6	-	+	-	0,5	0,61	4,62	3,74	156	0,11	4,9
7	+	-	-	0,49	0,57	2,47	4,72	186	0,24	6,1
8	-	-	-	0,54	0,60	4,94	3,39	168	0,83	7,6
9	+α	0	0	0,48	0,58	2,15	4,02	188	0,2	6,7
10	-α	0	0	0,49	0,62	5,61	3,55	166	0,4	6,5
11	0	+α	0	0,5	0,64	3,94	3,61	173	0,15	4,9
12	0	-α	0	0,5	0,62	3,78	2,10	194	0,35	6,7
13	0	0	+α	0,5	0,67	3,86	1,89	217	0,15	7,2
14	0	0	-α	0,51	0,60	3,43	4,36	166	0,45	5,9
15	0	0	0	0,52	0,61	3,75	3,98	186	0,09	8,5
16	0	0	0	0,50	0,62	3,69	3,99	186	0,09	8,5
17	0	0	0	0,50	0,62	3,75	3,96	186	0,09	8,5
18	0	0	0	0,48	0,64	3,75	3,98	186	0,09	8,5
19	0	0	0	0,52	0,6	3,75	3,98	187	0,09	8,5
20	0	0	0	0,54	0,64	3,76	3,99	186	0,08	8,5

Примітки: y_1 – насипна густина до усадки, г/мл; y_2 – насипна густина після усадки, г/мл; y_3 – плинність, г/с; y_4 – однорідність маси, %; y_5 – стійкість до роздавлювання, Н; y_6 – стираємість, %; y_7 – розпадання, хв.

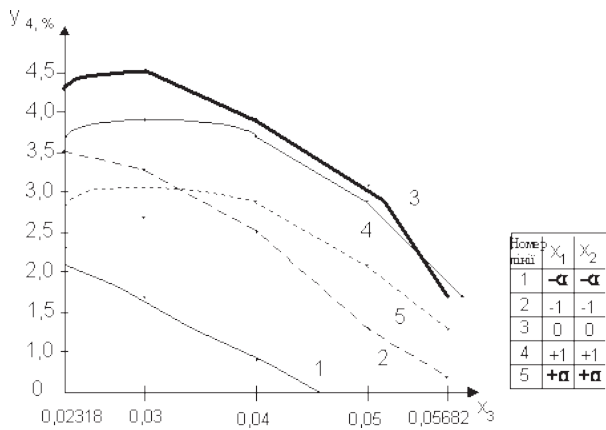


Рис. 1. Вплив кількості сорбіту на однорідність маси таблеток аронії.

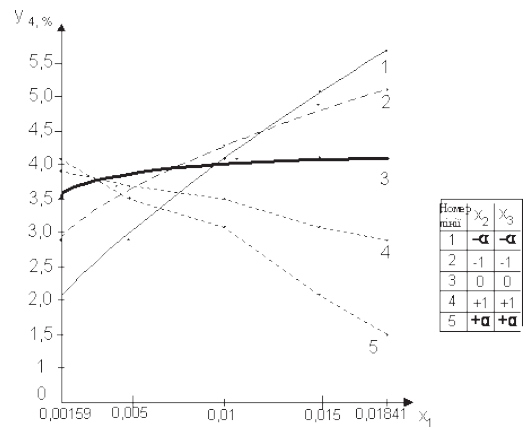


Рис. 2. Вплив кількості аеросилу на однорідність маси таблеток аронії.

Рівняння регресії для насипної густини після усадки порошків має наступний вигляд ($F_{\text{експ. сп.}}=0,93$): $y_2=0,622+0,02 x_3$.

Рівняння регресії для плинності таблетної маси з ліофілізованим екстрактом аронії описується функцією ($F_{\text{експ.}}=1,46$): $y_3=3,740-1,028 * x_1+0,046 * x_2+0,128 * x_3+0,130 * x_1 x_2+0,078 * x_1 x_3+0,075 * x_2 x_3+0,050 * x_1^2+0,043 * x_2^2-0,033 * x_3^2$.

Вплив досліджуваних факторів на однорідність маси таблеток аронії описується рівнянням регресії ($F_{\text{експ.}}=0,28$): $y_4=3,979+0,140 * x_1+0,450 * x_2-0,735 * x_3-0,283 * x_1 x_2-0,243 * x_1 x_3+0,558 * x_2 x_3-0,069 * x_1^2-0,398 * x_2^2-0,302 * x_3^2$.

Для проведення коректної оцінки впливу факторів один на одного побудовані графічні однофакторні залежності. Вплив кількості сорбіту (x_3) на однорідність маси таблеток аронії (y_4) зображено на рис. 1.

Отримані дані свідчать, що зі збільшенням кількості сорбіту відносне стандартне відхи-

лення таблеток знижується та досягає мінімуму у верхній зірковій точці. Найнижчі значення спостерігаються при введенні сорбіту в кількості 0,05682 г, коли фактори x_1 та x_2 взяті на рівні нижньої зіркової точки (лінія 1).

На досліджуваній показник значний вплив проявляє також натрію кроскармелози. Збільшення маси фактора x_2 в інтервалі від 0,05 г до 0,07 г погіршує однорідність маси таблеток. Вивчення кількості натрію кроскармелози показало, що досліджуваний фактор на рівні нижньої чи верхньої зіркових точок знижує відносне стандартне відхилення на 0,302%, і однорідність маси становить 3,677%.

Залежність однорідності маси таблеток аронії від кількості аеросилу (x_1) наведено на рис. 2. Відносне стандартне відхилення описується лінійною залежністю від вмісту аеросилу. При вивченні кількості натрію кроскармелози та сорбіту вище основного рівня зі

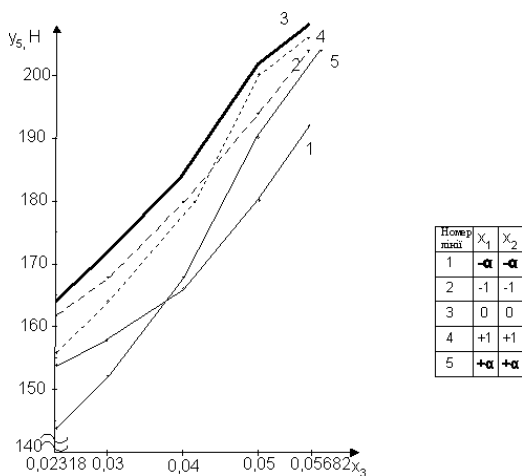


Рис. 3. Вплив кількості сорбіту на стійкість таблеток аронії до роздавлювання.

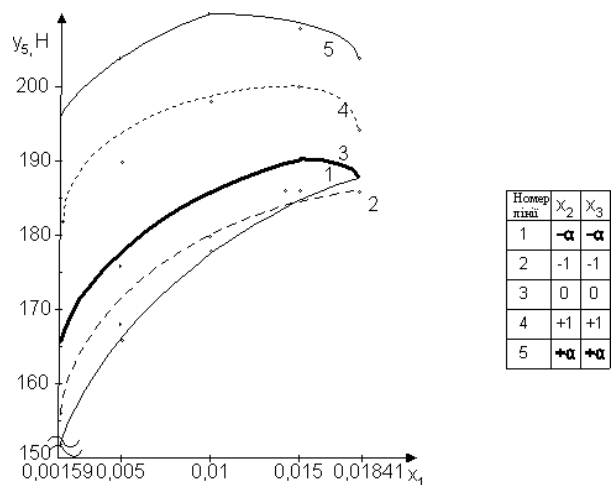


Рис. 4. Вплив кількості аеросилу на стійкість таблеток аронії до роздавлювання.

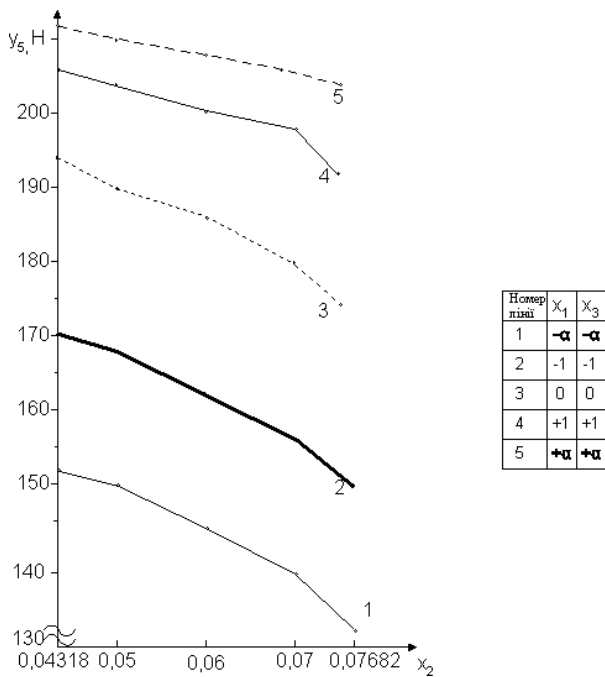


Рис. 5. Вплив кількості натрію кроскармелози на стійкість таблеток аронії до роздавлювання.

збільшенням маси аеросилу знижується показник однорідності маси (лінії 4 і 5). За умови введення натрію кроскармелози в кількості 0,06 г, сорбіту в кількості 0,04 г зі збільшенням маси аеросилу однорідність маси майже не змінюється (лінія 3). Якщо фактори x_2 і x_3 вивчалися на нижніх рівнях чи в нижній зірковій точці, при додаванні більшої маси аеросилу результати відносного стандартного відхилення монотонно зростають (лінії 1 та 2).

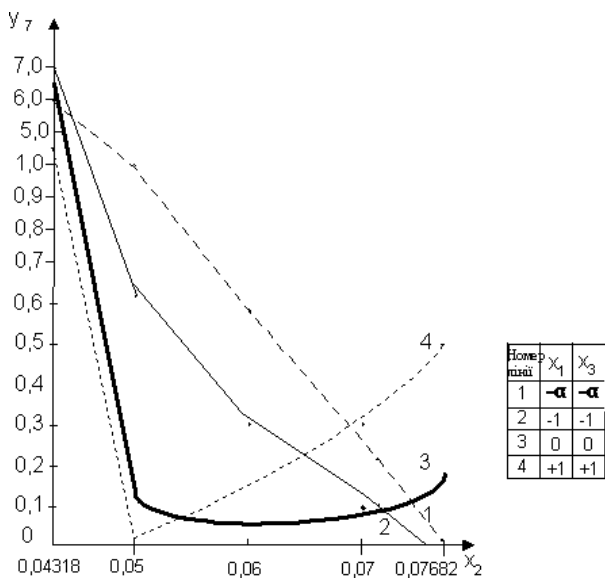


Рис. 7. Вплив кількості натрію кроскармелози на розпадання таблеток аронії.

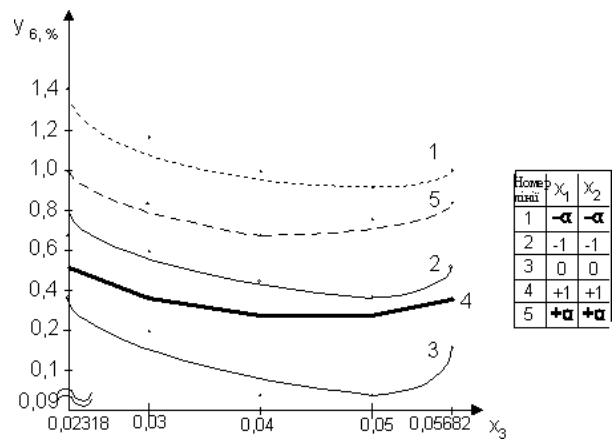


Рис. 6. Вплив кількості сорбіту на стираємість таблеток аронії.

Зміна показників стійкості таблеток до роздавлювання від вивчених факторів описується рівнянням регресії: $y_5 = 186,095 + 6,517 \cdot x_1 - 6,247 \cdot x_2 + 15,214 \cdot x_3 - 2,250 \cdot x_1 \cdot x_2 + 2,000 \cdot x_2 \cdot x_3 - 3,222 \cdot x_1^2 - 0,923 \cdot x_2^2 + 1,906 \cdot x_3^2$.

Найбільший вплив на цей показник проявляє вміст сорбіту. Вплив x_3 на стійкість до роздавлювання, враховуючи взаємодію факторів, наведено на рис. 3. Найвищі показники таблеток отримані при введенні сорбіту на рівні верхньої зіркової точки, коли x_1 та x_2 були взяті на основному рівні (лінія 3).

Криві лінії залежностей стійкості таблеток до роздавлювання від кількості аеросилу мають вигляд парабол (рис. 4). Найміцніші таблетки аронії отримані при вивченні факторів x_2 та x_3 на верхніх зіркових точках (лінія 5).

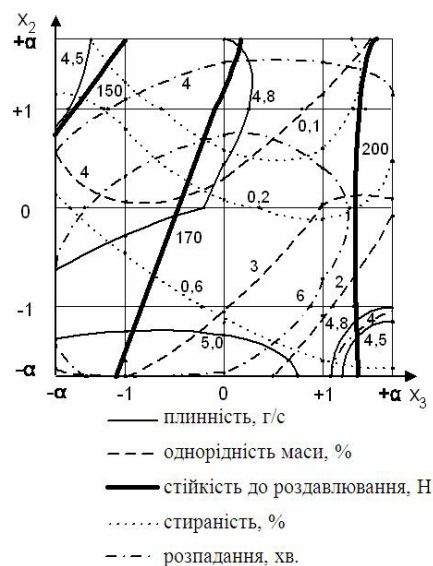


Рис. 8. Лінії рівного виходу в системі координат x_1, x_2 за результатами перетворених рівнянь регресії.

Регресійний аналіз експериментальних результатів дозволив встановити, що додавання більшої кількості натрію кроскармелози супроводжується різким зниженням стійкості таблеток до роздавлювання (рис. 5). Найміцніші таблетки аронії отримали при вивченні факторів x_1 та x_3 на верхній зірковій точці, а фактора x_2 – на рівні нижньої зіркової точки (лінія 5).

Зміна показників стираємості таблеток від вивчених факторів описується рівнянням регресії ($F_{\text{експ.}}=3,17$): $y_6=0,088-0,049*x_1-0,069*x_2-0,077*x_3+0,189*x_1x_2+0,046*x_1x_3+0,076*x_2x_3+0,079*x_1^2+0,061*x_2^2+0,079*x_3^2$.

Вплив кількостей сорбіту на даний показник зображено на рис. 6. Найкращі результати стираємості отримані в точці, коли $x_3=+1$, а інші фактори були взяті на нульовому рівні (лінія 3).

Процес розпадання таблеток аронії адекватно описує рівняння регресії ($F_{\text{експ.}}=2,53$): $y_7=8,497+0,054*x_1-0,515*x_2+0,394*x_3+0,300*x_1x_2+0,500*x_1x_3+0,550*x_2x_3-0,669*x_1^2-0,952*x_2^2-0,686*x_3^2$.

Час розпадання таблеток суттєво залежить від введеної кількості натрію кроскармелози (рис. 7). Взаємний вплив вивчених кількостей допоміжних речовин супроводжується прискоренням розпадання таблеток аронії. Якщо до складу таблеток введено фактори x_1 та x_3 на основному рівні (лінія 3) чи на верхньому (лінія 4), то при збільшенні кількості натрію кроскармелози в інтервалі від 0,04318 г до 0,05 г різко пришвидшується час розпадання таблеток аронії. Подальше збільшення фактора x_2 призводить до подовження розпадання.

Геометричний аналіз рівняння здійснювали шляхом канонічного перетворення рівнянь регресії. При прийнятті рішень по моделі другого порядку ми перетворили рівняння регресії в модель для двох факторів із стабілізацією інших на оптимальних для досліджуваної області рівнях. При умові, що $b_{ii}>0$ і $|b_{ij}|-|b_{ji}|>2|b_{ii}|$, замість x_1 вводимо в модель -1 , бо b_1 – негативна величина.

$$y_3=4,818-0,084*x_2+0,050*x_3+0,075*x_2x_3+0,043*x_2^2-0,033*x_3^2$$

$$y_4=3,770+0,733*x_2-0,492*x_3+0,558*x_2x_3-0,398*x_2^2-0,302*x_3^2$$

$$y_5=176,356-3,997*x_2+15,214*x_3+2,000*x_2x_3-0,923*x_2^2+1,906*x_3^2$$

$$y_6=0,216-0,258*x_2-0,123*x_3+0,076*x_2x_3+0,061*x_2^2+0,079*x_3^2$$

$$y_7=7,288-0,815*x_2-0,106*x_3+0,550*x_2x_3-0,952*x_2^2-0,686*x_3^2$$

На основі перетворених моделей будемо лінії рівного виходу в системі координат x_2x_3 (рис. 8).

Враховуючи результати розміщення ліній рівного виходу, було обрано точку при $x_2=0$ і $x_3=+1$, де одночасно спостерігаються оптимальні показники плинності, однорідності маси, стійкості до роздавлювання, стираємості та розпадання. Тому для отримання таблеток аронії доцільно додавати 0,005 г аеросилу, 0,06 г натрію кроскармелози та 0,05 г сорбіту.

ВИСНОВКИ

1. Проведено заключне дослідження впливу трьох кількісних факторів (кількості аеросилу, натрію кроскармелози, сорбіту) на основні показники якості таблетної маси і таблеток аронії.
2. Отримані результати дозволяють встановити оптимальне співвідношення між допоміжними речовинами у складі таблеток аронії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Весельський В.Л. Моніторингова оцінка здоров'я дитячого населення та заходи щодо його забезпечення / В.Л.Весельський, Н.В.Медведовська, К.К.Кульчицька // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. – 2006. – №2. – С. 5-10.
2. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармацевті // Т.А.Грошовий, В.П.Марценюк, Л.І.Кучеренко [та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Державна Фармакопея України. Доп. 2 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 620 с.
5. Державна Фармакопея України. Доп. 3 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 280 с.
6. Патент РФ №2399296 С1, МПК А23L1/00, А23L1/30. Спосіб получения биокорректоров из натурального сырья / А.Е.Груздева: заявл. 27.03.2009, опубл. 20.09.2010.
7. Савченкова Л.В. Фармакотерапія в педіатрії: особливості, безпека і перспективи / Л.В.Савченкова, О.Д.Немятих // Клінічна фармація. – 2008. – №2. – С. 4-10.
8. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. – К.: Видавництво А.С.К., 2003. – С. 347-348.
9. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / Ed. by James Swarbrick. – New York / London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
10. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population: European Medicines Agency, 2005.
11. The selection and use of essential medicines. Report of a WHO Expert Committee, 2002 (including the 12th Model list of essential medicines). – Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, № 914).

Д.И.Дмитриевский, О.Д.Немятых. Разработка оптимального состава и технологии таблеток аронии методом прямого прессования. Харьков, Луганск, Украина.

Ключевые слова: таблетки, арония, вспомогательные вещества.

В статье представлены результаты заключительных исследований о влиянии трех количественных факторов (количества аэросила, натрия кроскармеллозы и сорбита) на фармакотехнологические свойства таблетной массы и основные показатели качества таблеток аронии, полученных методом прямого прессования. Установлены оптимальные количества вспомогательных веществ.

D.I.Dmitrievskiy, O.D.Nemyatykh. Development of optimum composition and technology of aronia tablets, manufactured by direct compressing. Kharkiv, Lugansk, Ukraine.

Key words: tablets, aronia, adjuvant.

The results of final investigation of three quantitative factors influence (quantity of aerosil, sodium croscarmellose and sorbit) to technological properties of tableting mass and aronia tablets quality indices, manufactured by direct compressing, are published in the article. The optimum quantity of adjuvant is set.

Надійшла до редакції 12.02.2011 р.