© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2012
УДК 615.453: 615.015.4

Розробка оптимального складу та біофармацевтичні дослідження твердої лікарської форми — таблеток «Торсид»

С.М.Гуреєва

Центральна лабораторія дослідних та експериментальних робіт ВАТ «Фармак»
Київ, Україна

У статті опубліковано математичне планування з використанням трьохфакторного дисперсійного аналізу експерименту з розробки оптимального складу допоміжних речовин і біофармацевтичні дослідження твердої лікарської форми — таблеток «Торсид».

Ключові слова: математичне планування експерименту, трьохфакторний дисперсійний аналіз, біофармацевтичні дослідження, біофармацевтична класифікаційна система, таблетки «Торсид».

ВСТУП

На сучасному світовому фармацевтичному ринку таблетовані лікарські форми займають понад 40% промислового виробництва готових лікарських форм. Вітчизняна промислова фармація є одним з пріоритетних сегментів економіки. Значних темпів розвитку набули обсяги виробництва вітчизняних ефективних і доступних лікарських засобів, оригінальних та генеричних, у тому числі і таблеток. Отже, розробка нових ефективних лікарських засобів та генеричних препаратів у вигляді таблеток на сучасному етапі розвитку фармацевтичної галузі є перспективним напрямом наукових досліджень.

В умовах лабораторії промислової фармації для оптимізації розробки складу і технології твердих лікарських форм необхідно використовувати методи математичного планування експерименту, оскільки створення нової лікарської форми є складним багатоступеневим процесом експериментальних досліджень, а також враховувати багатокомпонентність складу допоміжних речовин: наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, ковзкі, змащувальні та ін. Цей факт обумовлює вплив багатьох якісних факторів на структуру і властивості лікарської форми, тому для зменшення обсягу досліджень та розширення дизайну фармацевтичної розробки необхідно використовувати плани дисперсійного аналізу [1, 3].

Метою дослідження було теоретичне й експериментальне обґрунтування використання методів математичного планування для розробки та експериментальних досліджень твердих лікарських форм у промислових умовах, зокрема добору оптимального складу допоміжних речовин для отримання таблеток «Торсид» методом прямого пресування. А також проведення біофармацевтичного дослідження оптимального складу таблеток «Торсид» методом *in vitro* для підтвердження біоеквівалентності з оригінальним препаратом «Трифас» фірми «Берлін Хемі».

ОСНОВНА ЧАСТИНА

З метою здійснення добору раціонального складу композиції допоміжних речовин для отримання таблеток «Торсид» методом прямого

ТАБЛИЦЯ 1

Якісні фактори та їх рівні для вибору композиції допоміжних речовин таблеток «Торсид»

Фактори	Рівні факторів
А — наповнювачі	a_1 — лактоза a_2 — лудіпрес a_3 — Starlac
В — антифрикційні	$в_1$ — магнію стеарат±тальк $в_2$ — тальк $в_3$ — магнію стеарат±аеросил
С — дезінтегранти	c_1 — крохмаль кукурудзяний c_2 — Starch 1500 c_3 — натрію кроскармелоза

ТАБЛИЦЯ 2

Технологічні показники таблеткової маси

Плинність, с	5,5
Кут нахилу, °	34,1
Насипна густина до усадки, г/мл	0,576
Насипна густина після усадки, г/мл	0,752

пресування нами використано метод математичного планування експерименту — трьохфакторний дисперсійний аналіз на основі латинського квадрату 3×3 (табл. 1).

Нами досліджено фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні показники виготовлених композицій. За дослідженими показниками (табл. 2, 3) нами обрано оптимальну композицію — $a_1в_3с_2$.

Субстанція торасемід є добре розчинною і, згідно з літературними джерелами, має високу біодоступність (80-90%), тобто належить до 1 класу речовин за біофармацевтичною системою класифікації [4, 5].

Нами здійснено порівняння профілів розчинення препарату «Торсид» (таблетки по 10 мг виробництва ВАТ «Фармак») з референтним препаратом «Трифас» (таблетки по 10 мг виробництва «Berlin Chemie»). Для підтвердження подібності *in vitro* препарату «Торсид» з відповідним оригінальним лікарським засобом «Трифас» було проведено дослідження профілів вивільнення діючої речовини (торасеміду) в трьох стандартних середовищах [4]:

1) pH 1,2: суміш 0,2 М розчину кислоти хлористоводневої і 0,2 М розчину натрію хлориду;

2) pH 4,5: суміш розчину 2,99 г/л натрію ацетату і 14,0 мл/л 2 М розчину кислоти оцтової;

3) pH 6,8: суміш 0,2 М розчину калію дигідрофосфату і 0,2 М розчину натрію гідроксиду.

ТАБЛИЦЯ 3

Біофармацевтичні показники таблеток «Торсид»

Розпадання, хв.	0,15
Стиранність, %	0,29
Стійкість до роздавлювання, Н:	
H_{max}	65
H_{min}	56
$H_{сер.}$	60

Дослідження вивільнення діючої речовини проводили на приладі для розчинення «Erweka DT 700». Для проведення досліджень було обрано стандартні умови для вивчення вивільнення діючої речовини з твердої форм: тип приладу з лопаттю, що обертається зі швидкістю 75 об/хв. Об'єм середовища для розчинення складав 900 мл. Температура середовища для розчинення підтримувалась автоматично і складала 37±0,5°С.

Проби аналізувалися методом рідинної хроматографії (РХ) (ДФУ*, 2.2.29) на хроматографі зі спектрофотометричним детектором. Метод РХ був обраний для виключення впливу плацебо на результати проведення експерименту.

Кількість торасеміду (Х), що перейшла з таблетки в розчин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot K}{S_0 \cdot a} \cdot 100,$$

де: S_0 та S_1 — значення площ піків торасеміду, обчислені з хроматограм розчину порівняння та випробовуваних розчинів; m_0 — маса наважки торасеміду; а — вміст торасеміду в таб-

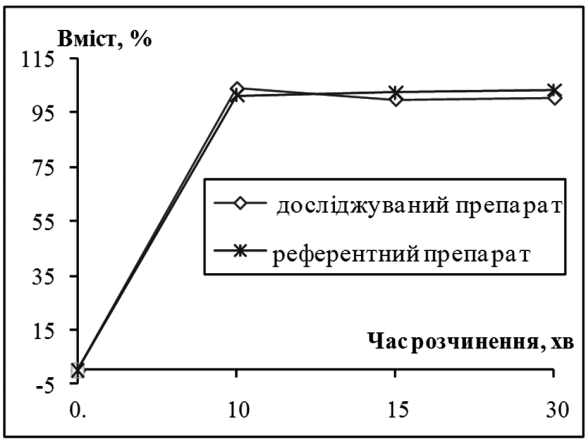

Рис. 1. Профілі розчинення для препарату «Торсид» та референтного препарату «Трифас» при pH 1,2.

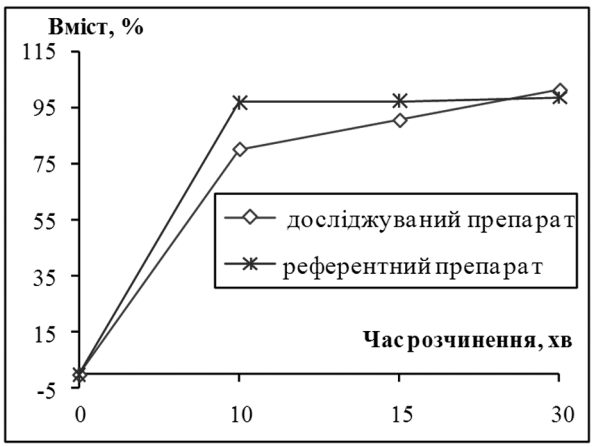

Рис. 2. Профілі розчинення для препарату «Торсид» та референтного препарату «Трифас» при pH 4,5.

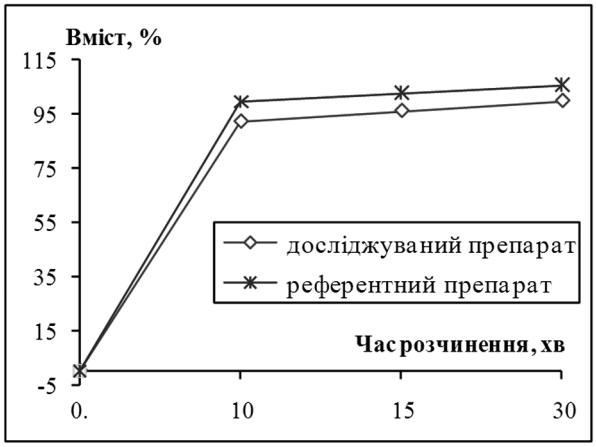

Рис. 3. Профілі розчинення для препарату «Торсид» та референтного препарату «Трифас» при pH 6,8.

летці; Р — вміст діючої речовини у стандартному зразку; К — коефіцієнт розведення.

Результати профілів розчинення для препарату «Торсид» і референтного препарату «Трифас» у трьох середовищах наведені на рис. 1-3.

Отримані результати досліджень свідчать про те, що субстанція торасемід належить до швидкорозчинних, так як через 15 хв. вивільняється не менше 85% діючої речовини в усіх буферних середовищах.

ВИСНОВКИ

1. Створено новий лікарський засіб, для оптимізації розробки складу якого використано метод математичного планування експерименту на основі латинського квадрата 3×3.
2. Запропонований оптимальний склад допоміжних речовин для таблеток «Торсид» з використанням методу прямого пресування.
3. Для таблеток «Торсид» виробництва ВАТ «Фармак» підтверджено біоеквівалентність до референтного препарату «Трифас» виробництва «Berlin Chemie» методами *in vitro* з використанням процедури біовейвер.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии / Т.А.Грошовый, Е.В.Маркова, В.А.Головкин. — К.: Вища школа, 1992. — 187 с.
2. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по оценке эквивалентности *in vitro* генерических лекарственных средств, согласно процедуре «биовейвер» (утвержден Росздравнадзором, 2010). — М.: Ремедиум, 2010. — 16 с.
3. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководство по качеству. Рекомендации PIC/S / Под. ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. — К.: МОРИОН, 2001. — 472 с.
4. Classification of torasemide based on the Biopharmaceutics Classification System and evaluation of the FDA biowaiver provision for generic products of Class I drugs / M.Zahirul I.Khan [et al.] // Journal of Pharmacy and Pharmacology. — 2006. — Vol. 58 (issue 11). — P. 1475-1482.
5. Showing drug card for Torasemide (DB00214)// http://www.drugbank.ca/drugs/DB00214

С.Н.Гуреева. Разработка оптимального состава и биофармацевтические исследования твердой лекарственной формы — таблеток «Торсид». Киев, Украина.

Ключевые слова: *математическое планирование эксперимента, трехфакторный дисперсионный анализ, биофармацевтические исследования, биофармацевтическая классификационная система, таблетки «Торсид».*

В статье опубликовано математическое планирование с использованием трехфакторного дисперсионного анализа эксперимента по разработке оптимального состава вспомогательных веществ и биофармацевтические исследования твердой лекарственной формы — таблеток «Торсид».

S.M.Gureyeva. Development of optimum composition and biopharmaceutical research firm pharmaceutical form — tablets «Torsid». Kyiv, Ukraine.

Key words: *mathematical experiment planning, three factors variance analysis, biopharmaceutical research, biopharmaceutical classification system, tablets «Torsid».*

In an article published on a mathematical experiment planning using three factors variance analysis on optimal composition experiment of excipients and biopharmaceutical research firm pharmaceutical form — pills «Torsid».

Надійшла до редакції 19.12.2011 р.