

УДК: 66.02:615.23

© Басакіна І.І., Дмитрієвський Д.І., Шрам Н.А., 2012

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК «КОМБІТУСИН»

Басакіна І.І., *Дмитрієвський Д.І., **Шрам Н.А.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»; *Національний фармацевтичний університет;

**Слов'янський хіміко-механічний технікум

Високий рівень захворювань органів дихання серед дорослого населення та дітей залишається однією з найбільш вагомих проблем у галузі охорони здоров'я України та всього світу. Гостро виникаючий кашель, який є одним з головних симптомів ураження органів дихання, не тільки погіршує якість життя пацієнта, але і може бути причиною небезпечних ускладнень. Враховуючи вищенаведене, пошук та створення нових ефективних, безпечних та доступних лікарських засобів для лікування даної патології є одним з пріоритетних завдань вітчизняної медицини і фармації.

На підставі доклінічних досліджень було встановлено, що комбінація ацетилцистеїну (0,1 г), амброксолу гідрохлориду (0,015 г), сальбутамолу сульфату (0,002 г), кислоти аскорбінової (0,025 г) і олії анісової (0,05 г) має одночасну дію на всі ланки патологічного процесу, що суттєво скорочує час, необхідний для проведення лікувальної процедури. З метою підвищення біологічної доступності лікарського засобу доцільним є розробка раціональної лікарської форми – шипучих таблеток, які мають істотні переваги, серед яких: швидкий фармакологічний ефект, значно менша подразнююча дія на слизову шлунка, можливість використання у дитячій та геріатричній практиці, зручність застосування та зберігання [1, 13, 15].

Попередніми дослідженнями було встановлено, що для отримання таблеток даного складу методом вологої грануляції у якості структуроутворювальної речовини доцільно використовувати маніт, для обпудрювання – гліцин, а із зразків зв'язувальних речовин – спиртовий розчин ПВП с/м [5-7]. Але, у сучасній фармацевтичній технології таблетування лікарських препаратів особлива увага приділяється прямому пресуванню, яке має низку переваг перед іншими методами таблетування: висока продуктивність праці, скорочення часу

технологічного циклу за рахунок ліквідації деяких операцій і стадій, виключення використання декількох елементів обладнання, економія виробничих площ, витрат на устаткування, енергії та скорочення чисельності персоналу. Пряме пресування дає можливість одержати таблетки з волого-, термолабільних і несумісних речовин, а також з меншою мікробною забрудненістю [8, 9, 13].

Метою роботи було проведення досліджень щодо порівняння методів прямого пресування та вологої грануляції для вибору найбільш оптимального, який дозволить отримати таблетки, які відповідають вимогам стабільності. Приймаючи до уваги ту обставину, що головними допоміжними речовинами шипучих лікарських форм є газоутворювальні компоненти, паралельно проводили дослідження з вибору відповідної газоутворювальної суміші.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалась відповідно з основним планом НДР ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми «Розробка складу і технології лікарських засобів природного походження» (№ держреєстрації 0112U000535).

Матеріали і методи дослідження. Зважаючи на відносну фармакологічну індиферентність та високу газоутворювальну здатність, досліджували натрію гідрокарбонат, кислоту лимонну б/в і кислоту винну, які найбільш часто застосовуються у шипучих лікарських формах [11, 12, 14, 15], а також готову суміш для виробництва шипучих таблеток Sorb-Cel від Blanver Pharmquímica, що вже містить кислоту лимонну, натрію гідрокарбонат, полівінілпіролідон, манітол, сорбітол і поліетиленгліколи. Фактори та їх рівні, які підлягали дослідженню, наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Фактори та їх рівні, які вивчалися при створенні таблеток «Комбітусин»

Фактори	Рівні факторів
А. Спосіб одержання, комбінація газоутворювальної суміші	a ₁ – пряме пресування, Sorb Cel a ₂ – пряме пресування, натрію гідрокарбонат + кислота винна a ₃ – пряме пресування, натрію гідрокарбонат + кислота лимонна б/в a ₄ – вологе гранулювання, натрію гідрокарбонат + кислота винна
В. Антифрикційні речовини	b ₁ – гліцин (3%) b ₂ – лейцин (3%) b ₃ – лейцин (3%), натрію стеарилфумарат (1%)

За допомогою методу математичного планування експерименту – двофакторного плану 4×3 із трьома повторними дослідженнями склали пропис таблеток із розрахунку на одну дозу: ацетилцистеїну – 0,1 г; сальбутамолу сульфату – 0,002 г; амброксолу гідрохлориду – 0,015 г; олії анісової – 0,05 г; кислоти аскорбінової – 0,025 г; амонію хлориду – 0,027 г; газоутворювальної суміші – 0,92 г; маніту

– до отримання таблеток масою 2,0 г. Наявність повторних дослідів у кожній комірці плану дозволяє більш коректно, ніж в експерименті без повторень, проводити аналіз результатів: відкинути помилкові спостереження, оцінити похибку відтворюваності експерименту (похибка усередині комірки), зробити перевірку статистичних гіпотез більш чутливою. Повторні дослідження дають можли-

вість оцінити гіпотезу про відсутність взаємодії між факторами [10].

При застосуванні методу прямого пресування анісову олію у відповідній кількості попередньо додавали до маніту у вигляді спиртового розчину, після чого останній висушували і додавали до таблетної маси. Для дослідження отримували таблетки діаметром 20 мм. Відгуками служили насипна густина таблеткових мас до усадки, плинність, кут природного укусу таблеткових мас, пресування, зовнішній вигляд, стійкість до роздавлювання, стираність і розпадання отриманих таблеток, які оцінювали за загальноприйнятими методиками [2, 3, 4].

Результати та їх обговорення. Матриця планування експерименту та отримані результати вивчення наведені в табл. 2.

Отримані дані підлягали дисперсійному аналізу. Так, дослідження експериментальних даних з

вивчення показника насипного об'єму гранулята показало, що кожен з досліджуваних факторів є статистично незначущим.

Результати дисперсійного аналізу показників плинності та кутів природного укусу гранулятів свідчать про незначущість фактора В. Найбільший вплив на плинність гранулята чинить фактор А: $a_4 > a_1 > a_2 > a_3$. Фактор В не впливає на досліджувані показники.

Отримані таблетки оцінювались за зовнішнім виглядом їх поверхні. При цьому враховували блискучість (мозаїчність поверхні) і дефекти бокового краю. Встановлено, що на цей показник статистично значуще впливають обидва фактори: $A > B$. Найбільш суттєвий вплив має фактор А, ряд переваг якого має такий вигляд: $a_1 = a_4 > a_2 = a_3$. Серед антифрикційних речовин найкращі результати отримали для таблеток, до яких додавали лейцин (3 %) і натрію стеарилфумарат (1 %).

Таблиця 2. Двофакторний план 4×3 із трьома повторними дослідженнями та результати дослідження таблеток «Комбітусин»

Серія	A	B	y ₁	y ₁ '	y ₁ ''	y ₂	y ₂ '	y ₂ ''	y ₃	y ₃ '	y ₃ ''	y ₄	y ₄ '	y ₄ ''	y ₅	y ₅ '	y ₅ ''
1	a ₁	b ₁	0,49	0,50	0,50	19,2	18,9	17,7	35	38	40	5	4	5	5	4	4
2	a ₁	b ₂	0,48	0,47	0,47	18,2	16,8	15,5	35	33	37	5	5	5	5	4	4
3	a ₁	b ₃	0,48	0,47	0,48	17,2	15,5	16,9	35	33	30	5	5	5	5	4	5
4	a ₂	b ₁	0,57	0,57	0,56	19,8	22,0	19,2	35	30	35	3	3	3	3	3	3
5	a ₂	b ₂	0,54	0,53	0,54	21,6	22,1	23,2	30	35	30	5	4	4	3	4	4
6	a ₂	b ₃	0,54	0,53	0,54	21,7	23,2	23,8	35	35	37	5	4	5	4	4	4
7	a ₃	b ₁	0,55	0,55	0,55	24,4	23,9	24,0	40	37	35	3	3	3	3	3	3
8	a ₃	b ₂	0,56	0,56	0,56	23,7	24,0	23,4	35	35	37	3	3	3	3	3	3
9	a ₃	b ₃	0,55	0,56	0,55	22,1	23,5	23,9	30	35	30	3	4	3	3	4	3
10	a ₄	b ₁	0,48	0,47	0,48	13,6	14,5	13,3	25	30	30	5	4	5	5	5	4
11	a ₄	b ₂	0,44	0,45	0,44	11,2	12,5	10,1	30	30	25	5	5	5	5	5	5
12	a ₄	b ₃	0,43	0,42	0,43	13,6	14,0	12,8	25	25	30	5	5	5	5	5	5
Серія	A	B	y ₆	y ₆ '	y ₆ ''	y ₇	y ₇ '	y ₇ ''	y ₈	y ₈ '	y ₈ ''	D ₁	D ₂	D ₃			
1	a ₁	b ₁	0,15	0,30	0,20	70,9	65,5	64,0	145	150	155	0,85	0,76	0,76			
2	a ₁	b ₂	0,25	0,20	0,30	58,8	55,9	62,4	130	160	158	0,79	0,74	0,76			
3	a ₁	b ₃	0,26	0,24	0,27	70,8	69,3	71,2	154	161	157	0,83	0,80	0,86			
4	a ₂	b ₁	0,75	0,69	0,70	24,2	25,8	25,4	141	148	139	0	0	0			
5	a ₂	b ₂	0,75	0,65	0,73	37,3	38,4	37,9	138	150	135	0,24	0,28	0,26			
6	a ₂	b ₃	0,60	0,70	0,64	51,0	46,3	52,4	137	144	135	0,50	0,45	0,47			
7	a ₃	b ₁	0,40	0,70	0,65	40,1	38,9	37,4	135	146	134	0,38	0,20	0,26			
8	a ₃	b ₂	0,45	0,65	0,70	38,5	41,3	39,4	134	125	127	0,35	0,31	0,22			
9	a ₃	b ₃	0,75	0,40	0,40	49,7	48,5	49,1	143	151	148	0,31	0,60	0,52			
10	a ₄	b ₁	0,25	0,30	0,25	80,3	80,8	79,6	160	150	154	0,86	0,88	0,88			
11	a ₄	b ₂	0,30	0,31	0,26	78,9	83,1	82,4	152	168	150	0,87	0,77	0,89			
12	a ₄	b ₃	0,24	0,15	0,20	90,1	92,3	94,4	150	160	155	0,87	0,82	0,86			

Примітка. y₁, y₁' , y₁'' – насипна густина таблеткових мас до усадки, г/мл; y₂, y₂' , y₂'' – плинність с/100 г; y₃, y₃' , y₃'' – кут природного укусу таблеткових мас, град; y₄, y₄' , y₄'' – пресування, бали; y₅, y₅' , y₅'' – зовнішній вигляд, бали; y₆, y₆' , y₆'' – стираність таблеток, %; y₇, y₇' , y₇'' – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₈, y₈' , y₈'' – розпадання таблеток, с; D, D', D'' – функція бажаності.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних з вивчення показника процесу пресування таблеток (при цьому враховували зусилля виштовхування таблеток з матриці) показав, що найкраще пресувались таблетки, отримані методом вологої грануляції з використанням як газотворювальної суміші натрію гідрокарбонату та кислоти винної. Ранжований ряд для антифрикційних речовин має такий вигляд: $b_3 > b_1 = b_2$, тобто лідером серед фактора В виявилась комбінація натрію стеарилфумарату і лейцину.

Проведені дослідження показника стираності таблеток дозволили встановити, що найбільший

вплив на досліджувану характеристику таблеток має фактор А, при цьому ряд переваг має наступний вигляд: $a_1 = a_4 > a_2 = a_3$.

Порівняння середніх значень показників стійкості таблеток до роздавлювання показало, що лідируючі позиції серед антифрикційних речовин займає комбінація лейцину і натрію стеарилфумарату, тоді як дещо гірші схожі результати мають лейцин і гліцин. Вплив фактора А відображається такою залежністю: $a_4 > a_1 > a_3 > a_2$.

На розпадання отриманих таблеток впливає фактор А, при незначущості фактора В. Ряд переваг для фактора А при цьому має наступ-

ний вигляд: $a_3 = a_2 > a_1 = a_4$, тобто швидше розпадаються таблетки, що отримували методом прямого пресування, тоді як час розпадання таблеток, отриманих методом вологої грануляції і методом прямого пресування з використанням субстанції Sorb-Cel, дещо вищий, але слід зазначити, що всі зразки мали задовільні значення досліджуваного показника, який не перевищував 5 хв.

Для отримання найкращих поєднань нами було використано узагальнений показник – функцію бажаності (D). Для цього всі значення відгуків переводили у безрозмірні величини та проводили наступний дисперсійний аналіз.

На підставі порівняння отриманих середніх значень рівнів вивчених факторів можна зробити висновки, що за сукупністю всіх восьми відгуків із використанням функції бажаності ряди переваг можна відобразити такими залежностями: $a_4 > a_1 > a_3 > a_2$; $b_3 > b_1 = b_2$.

Отже, за результатами проведених комплексних досліджень з вибору оптимальних допоміжних речовин та раціонального способу отримання таблеток встановлено, що метод сумісного вологого гранулювання з використанням натрію гідрокарбонату та кислоти винної дозволяє отримувати таблетки, які відповідають фармакологічним вимогам. Загальну схему технологічного процесу наведено на рис. 1. Таким чином, за результатами досліджень запропоновано наступний склад лікарського засобу під умовної назвою «Комбітусин»:

	г	%
Сальбутамолу сульфат	0,002	0,10
Ацетилцистеїн	0,100	5,00
Амброксолу гідрохлорид	0,015	0,75
Олія анісова	0,050	2,50
Кислота аскорбінова	0,025	1,25
Амонію хлорид	0,027	1,35
Маніт	0,751	37,55
Натрію гідрокарбонат	0,530	26,50
Кислота винна	0,410	20,50
Лейцин	0,060	3,00
Натрію стеарилфумарат	0,020	1,00
ПВП с/м	0,010	0,50
	2,0	100

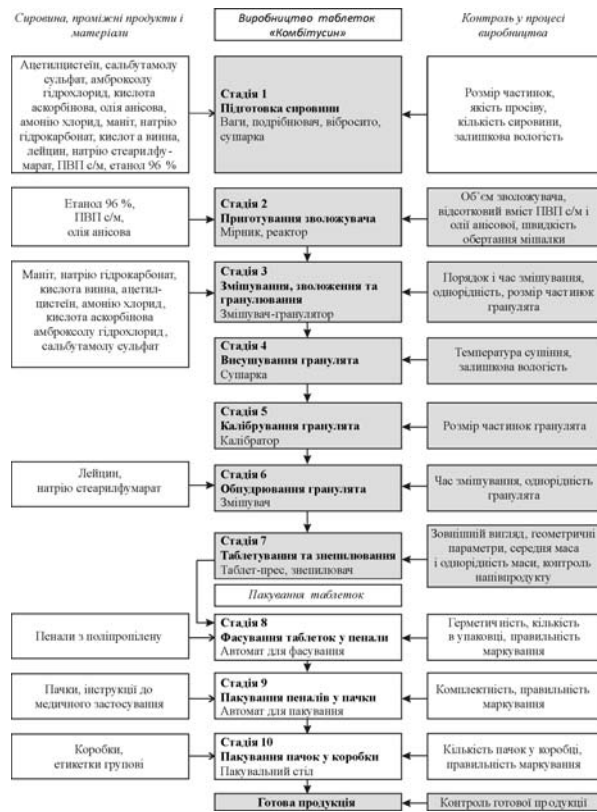


Рис. 1. Технологічна блок-схема виробництва таблеток «Комбітусин»

Висновки:

1. За допомогою методу математичного планування експерименту доведено, що сумісне вологе гранулювання з використанням натрію гідрокарбонату та кислоти винної у якості газотворювальної суміші та лейцину і натрію стеарилфумарату як обпудрювальних речовин, дозволяє отримувати таблетки, які відповідають фармакотехнологічним вимогам і вимогам щодо стабільності.
2. За результатами дослідження обґрунтовано оптимальний склад та розроблено раціональну технологію виробництва таблеток «Комбітусин».
3. Результати проведених досліджень будуть використані для подальшої розробки досліджуваного препарату для терапії захворювань бронхолегеневої системи.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Беляцкая А.В.** Особенности технологии изготовления быстрорастворимых (шипучих) гранул и таблеток / **А.В. Беляцкая** // Фармація. – 2008. – № 3. – С. 38–39.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІПЕГ, 2001. – 556 с.
3. Державна Фармакопея України. Допов. 2 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІПЕГ, 2001. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України. Допов. 3 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІПЕГ, 2001. – 280 с.
5. **Дмитрієвський Д.І.** Вибір допоміжних речовин для отримання шипучих таблеток пульмо-

- нологічного призначення комплексної дії методом вологої грануляції / **Д.І. Дмитрієвський, І.І. Басакіна, Н.А. Гербіна** // Вісник фармації. – 2010. – № 4 (64). – С. 10–12.
6. **Дмитрієвський Д.І.** Критерії вибору допоміжних речовин та методу отримання шипучих таблеток «Комбітусин» / **Д.І. Дмитрієвський, І.І. Басакіна** // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали II-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17-18 лист. 2011 р. – Х. : – Вид-во НФаУ, 2011. – С. 56–58.
7. **Дмитрієвський Д.І.** Фармакотехнологічні аспекти створення шипучих таблеток комбінованого складу для застосування у пульмонологічній практиці / **Д.І. Дмитрієвський, І.І. Басакіна** //

Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т.12, № 4. – С. 74–77.

8. **Емшанова С.В.** Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования / **С. В. Емшанова** // Хим.-фармац. журн. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 38–43.

9. **Казаринов Н.А.** Проблемы и современное состояние производства таблетированных лекарственных средств / **Н.А. Казаринов, М.В. Штейнгардт, Т.А. Грошовый** // Фармаком. – 1993. – № 8-9. – С. 19–23.

10. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / **Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін.** – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

11. Пат. 940003871 Российская Федерация, МПК А 61 КЗ 1/60. Растворимая газообразующая композиция, содержащая ацетилсалициловую кислоту и способ ее получения / Добротворский А.Е., Бело-

конь Ю.Н., Кравчук Н.Я.; заявитель и патентообладатель Добротворский А.Е., Белоконов Ю.Н., Кравчук Н.Я. – № 94044999/14; заявл. 12.10.1994; опубл. 20.10.96, Бюл. № 21.

12. Шевченко А.М. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм : автореф. дис. на соискание науч. степени. докт. фарм. наук. : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / А.М. Шевченко. – Пятигорск, 2009. – 43 с.

13. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / ed. by J. Swarbrick. – 3-rd ed. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.

14. Potassium carbonate as a desiccant in effervescent tablets / **M.L. Wells, D.L. Wod, R. Santleben et al.** // Int. J. Pharm. – 1997. – Vol. 152, № 2. – P. 227–235.

15. **Smidt P.C.** Effervescent tablets choice of a new binder for ascorbic acid / **P.C. Smidt, B. Brogmann** // Acta Pharm. Technol. – 1988. – Vol. 34, № 1. – P. 22–26.

Басакіна І.І., Дмитрієвський Д.І., Шрам Н.А. Оптимізація складу та технології виробництва шипучих таблеток «Комбітусин» // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 22–25.

У статті наведено результати досліджень впливу допоміжних речовин і методу таблетування на фармакотехнологічні властивості та основні показники якості комбінованих шипучих таблеток пульмонологічного призначення. Представлено оптимальний склад і технологічна блок-схема виробництва лікарського за-
бу.

Ключові слова: шипучі таблетки, технологія, бронхолегеневі захворювання.

Басакина И.И., Дмитриевский Д.И., Шрам Н.А. Оптимизация состава и технологии производства шипучих таблеток «Комбитуссин» // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 22–25.

В статье представлены результаты исследования влияния вспомогательных веществ и способа таблетирования на фармакотехнологические свойства и основные показатели качества комбинированных шипучих таблеток пульмонологического назначения. Приведены оптимальный состав и технологическая блок-схема производства лекарственного препарата.

Ключевые слова: шипучие таблетки, технология, бронхолегочные заболевания,

Basakina I.I., Dmitrievskiy D.I., Shram N.A. Optimization of the composition and manufacturing technology of effervescent tablets «Combitussin» // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 22–25.

The results of investigation of influence auxiliary components and method of tableting on technological properties and basic parameters of combined pulmonological tablets quality are published in the article. The optimal composition and technological block-scheme of manufacturing of medicine are resulted.

Key words: effervescent tablets, technology, pulmonological diseases.

Надійшла 01.09.2012 р.

Рецензент: проф. Л.В. Савченкова