

О.В. Тригубчак<sup>1</sup>, Л.І. Кучеренко<sup>2</sup>, Т.А. Groшовий<sup>1</sup>**Оптимізація складу і технології таблеток-ядер  
кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном**<sup>1</sup>Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет,

НВТ «Фарматрон», м. Запоріжжя

**Ключові слова:** кислота ацетилсаліцилова, тіотріазолін, таблетки, оптимізація, допоміжні речовини.**Ключевые слова:** кислота ацетилсалициловая, тиотриазолин, таблетки, оптимизация, вспомогательные вещества.**Key words:** acid acetylsalicylic, thiotriazolol, tablets, optimisation, excipients.

Методом регресійного аналізу встановлено вплив кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном, розроблено оптимальний склад готової лікарської форми.

Методом регрессионного анализа установлено влияние количеств вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства таблеток-ядер кислоты ацетилсалициловой в сочетании с тиотриазолином, разработан оптимальный состав готовой лекарственной формы.

The influence of the amount of excipients on pharmaceutical and technological properties of tablets of acetylsalicylic acid in combination with thiotriazolol was defined by regression analysis method, the optimal composition of the finished dosage form was developed.

Створення комбінованих препаратів залишається одним із провідних напрямків розвитку сучасної фармації. Це забезпечує не лише розширення асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку, але й суттєво покращує якість надання медичної допомоги, пов'язаної з підвищенням ефективності та безпеки готових лікарських форм і комплаєнтністю [4].

З метою зменшення побічної ульцерогенної дії кислоти ацетилсаліцилової та покращення лікувального ефекту препарату є доцільним створення комбінованого лікарського засобу, що містить кислоту ацетилсаліцилову і тіотріазолін [2,5].

**Мета роботи**

Встановити вплив кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном, роз-

робити оптимальний склад готової лікарської форми.

Для розробки складу та технології комбінованих таблеток, покритих оболонкою, у попередніх дослідженнях вивчали вплив 27 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном [1]. За допомогою функції бажаності для подальших досліджень відібрано мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) марки 132, аеросил, натрію кроскармелозу, полівінілпіролідон (ПВП) і супертаб 14 СД (лактоза безводна), що забезпечували найкращі показники таблеток. Щоб збільшити стабільність кислоти ацетилсаліцилової у готовій лікарській формі, до складу таблеток-ядер включили кислоту лимонну [8]. З метою встановлення оптимального вмісту допоміжних речовин у складі таблеток-ядер, враховуючи взаємодії, їх кількості (фактори) вивчали на 5 рівнях (табл. 1).

Таблиця 1

**Кількісні фактори та їх рівні, що вивчали для оптимізації таблеток-ядер  
кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном**

Фактор	Інтервал варіювання ( $\Delta x_i$ )	Рівень фактора				
		Нижня зіркова точка «- $\alpha$ » ( $x_i = -2,0$ )	Нижній «-» ( $x_i = -1$ )	Основний «0»	Верхній «+» ( $x_i = +1$ )	Верхня зіркова точка «+ $\alpha$ » ( $x_i = +2,0$ )
$x_1$ – кількість аеросилу, г	0,0005	0,0005	0,0010	0,0015	0,0020	0,0025
$x_2$ – кількість натрію кроскармелози, г	0,002	0,002	0,004	0,006	0,008	0,010
$x_3$ – кількість кислоти лимонної, г	0,0005	0,0005	0,0010	0,0015	0,0020	0,0025
$x_4$ – кількість ПВП, г	0,002	0,002	0,004	0,006	0,008	0,010
$x_5$ – кількість супертаб 14 СД, г	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06

### Матеріали і методи дослідження

Використовуючи симетричний композиційний ротатбельний уніформ-план другого порядку, склали рецептуру 32 серій [6]. Для отримання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном масою 0,25 г у кожену серію додавали МКЦ 132 і кальцію стеарат. Після ретельного змішування речовин визначали насипний об'єм і плинність таблетної маси. Пресування здійснювали на таблетній машині ударного типу з діаметром пуансонів 9 мм і двояковипуклою формою. Отримані таблетки-ядра випробовували згідно фармакопейних вимог [3]. Матрицю планування експерименту і результати досліджень таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном наведено в *табл. 2*.

Для автоматизації розрахунку регресійного аналізу розроблено комп'ютерну програму в режимі Excel.

### Результати та їх обговорення

Взаємозв'язок між вивченими факторами та якістю таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової описували рівняннями регресії другого порядку. Вплив кількостей допоміжних речовин на плинність таблетної маси на основі кислоти ацетилсаліцилової та тіотріазоліну описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 36,76 + 4,29x_1 + 0,39x_3 + 0,73x_4 - 1,70x_5 - 0,57x_1x_2 - 1,26x_1x_3 - 0,74x_1x_4 + 1,32x_2x_4 + 0,62x_2x_5 + 1,63x_3x_4 + 0,58x_3x_5 - 1,41x_4x_5 + 0,99x_3^2 - 0,76x_4^2 - 0,68x_5^2$$

У це та інші рівняння внесено лише значущі коефіцієнти. На плинність таблетної маси найбільше впливає кількість доданого аеросилу. Залежно від введеної кількості супертаб 14 СД цей показник зменшується в 2,5 рази. Збільшення часу висипання таблетної маси спостерігається при введенні більшої кількості ПВП

Таблиця 2

Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном

серія	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	x <sub>4</sub>	x <sub>5</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>
1	+	+	+	+	+	40,3	5	5	1,18	106	0,18	10,2
2	-	+	+	+	-	42,1	5	5	0,88	82	0,14	9,1
3	+	-	+	+	-	43,5	5	5	1,71	72	0,13	2,5
4	-	-	+	+	+	33,5	5	5	0,91	82	0,14	10,6
5	+	+	-	+	-	44,1	5	5	1,44	86	0,06	7,7
6	-	+	-	+	+	31,5	5	5	0,79	78	0,12	6,7
7	+	-	-	+	+	34,9	5	5	1,03	104	0,14	13,2
8	-	-	-	+	-	34,2	5	5	1,03	91	0,16	14,1
9	+	+	+	-	-	34,8	5	5	1,10	93	0,21	6,1
10	-	+	+	-	+	32,2	5	5	0,89	68	0,30	3,2
11	+	-	+	-	+	39,9	5	5	0,72	95	0,22	8,3
12	-	-	+	-	-	33,3	5	5	1,21	81	0,27	6,9
13	+	+	-	-	+	41,9	5	5	1,03	67	0,25	2,4
14	-	+	-	-	-	32,4	5	5	0,90	63	0,25	3,4
15	+	-	-	-	-	46,0	5	5	1,50	83	0,21	6,5
16	-	-	-	-	+	31,3	5	5	1,13	79	0,20	6,5
17	+α	0	0	0	0	49,5	5	5	0,84	88	0,17	6,8
18	-α	0	0	0	0	25,5	5	5	1,10	69	0,18	6,8
19	0	+α	0	0	0	35,9	5	5	0,92	73	0,18	7,6
20	0	-α	0	0	0	38,5	5	5	0,94	84	0,14	16,1
21	0	0	+α	0	0	42,5	5	5	1,02	93	0,24	8,5
22	0	0	-α	0	0	39,5	5	5	1,03	90	0,20	9,3
23	0	0	0	+α	0	35,3	5	5	0,78	101	0,16	11,9
24	0	0	0	-α	0	32,7	5	5	1,00	89	0,22	5,1
25	0	0	0	0	+α	30,4	5	5	1,73	86	0,37	5,3
26	0	0	0	0	-α	38,3	5	5	3,18	82	0,24	5,5
27	0	0	0	0	0	36,3	5	5	1,73	88	0,19	6,4
28	0	0	0	0	0	37,9	5	5	1,85	85	0,02	5,8
29	0	0	0	0	0	37,0	5	5	1,86	88	0,29	6,8
30	0	0	0	0	0	36,3	5	5	1,80	91	0,07	8,9
31	0	0	0	0	0	36,4	5	5	1,90	91	0,18	8,5
32	0	0	0	0	0	37,1	5	5	1,88	93	0,11	11,3

Примітки: y<sub>1</sub> – плинність, 100 г/с; y<sub>2</sub> – пресування, бали; y<sub>3</sub> – зовнішній вигляд, бали; y<sub>4</sub> – однорідність маси, ±%; y<sub>5</sub> – стійкість до роздавлювання, Н; y<sub>6</sub> – стираність, %; y<sub>7</sub> – розпадання, хв.

і кислоти лимонної, при цьому відзначається суттєва взаємодія між цими факторами. Значне зростання досліджуваного показника спостерігається в результаті взаємодії кількостей натрію кроскармелози і ПВП. Одночасний вплив кількостей ПВП і супертаб 14 СД, а також співвідношення між аеросилом і кислотою лимонною суттєво зменшує плинність таблетної маси.

На пресування і зовнішній вигляд таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном однаковою мірою впливають усі досліджувані фактори, що впливає з рівняння регресії:

$$y_2 = y_3 = 5,00 - 0,02x_1^2 - 0,02x_2^2 - 0,02x_3^2 - 0,02x_4^2 - 0,02x_5^2$$

Цей математичний вираз свідчить, що при додаванні допоміжних речовин у кількості на основному рівні процес пресування та зовнішній вигляд оцінюється в 5 балів. При введенні досліджуваних факторів на рівні зіркових точок погіршується пресування і зовнішній вигляд таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном.

Зміни відносного стандартного відхилення отриманих таблеток-ядер від досліджених факторів описуються моделлю:

$$y_4 = 1,84 + 0,06x_1 - 0,04x_2 - 0,21x_5 + 0,10x_1x_4 - 0,09x_1x_5 + 0,08x_2x_5 + 0,06x_3x_4 - 0,22x_1^2 - 0,23x_2^2 - 0,21x_3^2 - 0,24x_4^2 + 0,15x_5^2$$

З рівняння видно, що при збільшенні кількості супертаб 14 СД значно зменшується однорідність маси таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном. Аналогічно на досліджуваній показник впливає кількість натрію кроскармелози, але спостерігаються у 5 разів менші зміни. Введення у рецептуру більшої кількості аеросилу призводить до збільшення стандартного відносного відхилення таблеток-ядер на 0,06%. На збільшення цього показника впливають взаємодії факторів  $x_1x_4$ ,  $x_2x_5$  та  $x_3x_4$ . Взаємодія факторів  $x_1$  і  $x_5$  призводить до зниження однорідності дозування отриманих таблеток.

Рівняння регресії, що описує стійкість таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном до роздавлювання, має вигляд:

$$y_5 = 89,60 + 5,00x_1 - 2,75x_2 + 4,00x_4 + 2,50x_1x_2 + 3,00x_1x_5 + 5,13x_2x_3 + 3,13x_2x_4 - 2,38x_2x_5 - 3,88x_3x_4 + 3,13x_4x_5 - 3,27x_1^2 - 3,27x_2^2 - 1,90x_5^2$$

При збільшенні кількості аеросилу в досліджуваному інтервалі від «-1» до «+1» відзначається підвищення стійкості таблеток-ядер до роздавлювання на 5 Н. Спостерігається пряма залежність між вмістом ПВП у таблетках-ядрах кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном та їх міцністю. Кут нахилу розміщення прямих ліній залежить від співвідношення допоміжних речовин. При аналізі рівняння регресії для стійкості до роздавлювання спостерігають суттєве збільшення досліджуваного показника при взаємодії факторів  $x_2x_3$ ,  $x_2x_4$ ,  $x_4x_5$  і  $x_1x_5$ , а взаємодія факторів  $x_3x_4$  і  $x_2x_5$  зменшує міцність таблеток-ядер.

Результати випробувань таблеток-ядер кислоти аце-

тилсаліцилової з тіотріазоліном на стираність показують, що усі серії відповідають фармакопейним вимогам ( $y_6 = 0,15$ ), а досліджувані кількості допоміжних речовин не мають суттєвого впливу на цей показник.

Зміни часу розпадання таблеток-ядер залежно від кількості досліджуваних допоміжних речовин описуються рівнянням регресії:

$$y_7 = 8,14 - 1,53x_2 + 1,85x_4$$

З цього математичного виразу випливає, що збільшення часу розпадання спостерігається при введенні у таблетну масу меншої кількості натрію кроскармелози. Додавання більшої кількості ПВП у досліджуваному інтервалі подовжує час розпадання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном на 1,85 хв.

Для вибору оптимального співвідношення допоміжних речовин необхідно перетворити рівняння регресії до канонічного виразу. При цьому фактори, для яких виконується умова  $b_{ii} > 0$  і  $|b_{ii}| - \sum |b_{ij}| > 2|b_{ii}|$ , замінюємо на оптимальні рівні для досліджуваної області.

Значення насипного об'єму не залежить від кількостей натрію кроскармелози і ПВП, тому різниця насипних об'ємів при різному співвідношенні цих допоміжних речовин дорівнюватиме 7,16 мл. На основі отриманих моделей будемо лінії рівного виходу в системі координат  $x_2x_4$ , що ілюструють залежність вивчених показників таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном від досліджуваних кількостей допоміжних речовин (рис. 1).



Рис. 1. Лінії рівного виходу в системі координат  $x_2x_4$  за результатами перетворених рівнянь регресії.

З рис. 1 видно, що при збільшенні кількості ПВП і зменшенні кількості натрію кроскармелози плинність поступово підвищується. Максимальні оцінки пресування і зовнішнього вигляду таблеток-ядер відзначають у середині експерименту, коли  $x_2$  та  $x_4$  взяті на основному рівні. При зміні кількостей цих допоміжних речовин у вивченому інтервалі результати процесу пресування і зо-

внешнього вигляду рівномірно зменшуються до 4,7 балів, що незначно впливає на якість готової лікарської форми. При зміні досліджуваних факторів відносно стандартне відхилення таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном стрімко зменшується від 1,7%. Найменше значення однорідності маси отримуємо, коли  $x_2$  знаходиться на рівні верхньої «зіркової» точки, а  $x_4$  – на рівні «-а». Найвищі результати стійкості таблеток-ядер до роздавлювання отримуємо в точці, якій  $x_2 = +\alpha$  і  $x_4 = -\alpha$ . Зміна співвідношення між кількостями натрію кроскармелози і ПВП спричиняє стрімке зменшення показника міцності. Розпадання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном проходить найгірше, коли фактор  $x_2$  вивчається на рівні «+а», а  $x_4 = -\alpha$ . Але найменший час розпадання становить 3 хв. Ця точка знаходиться у координатах  $x_4 = -\alpha$ ,  $x_2 = +\alpha$ .

Отже, найкращі досліджувані показники таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном отримуємо при введенні у таблетну масу 0,01 г натрію кроскармелози ( $x_2 = +\alpha$ ) і 0,002 г ПВП ( $x_4 = -\alpha$ ) при  $x_1 = +\alpha$ ,  $x_3 = +\alpha$ ,  $x_5 = -\alpha$ . Для обґрунтування раціонального співвідношення допоміжних речовин доцільно залишити по одній допоміжній речовині з однаковими функціональними властивостями. Оскільки натрію кроскармелоза і ПВП належать до групи розпушувачів, а перша речовина забезпечує вищі результати випробувань таблеток-ядер, можемо повністю виключити ПВП з рецептури. Враховуючи результати розрахунків експериментальних досліджень супертаб 14 СД необхідно додавати у менших кількостях, тому доцільно у прописі залишити тільки

МКЦ 132, що вміщує незначні кількості вологи [9–10].

Після перевірки отриманого співвідношення допоміжних речовин в умовах таблетно-фасувального цеху АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум», для виготовлення 1 таблетки-ядра запропоновано 0,104 г МКЦ 132 змішувати з 0,1 г кислоти ацетилсаліцилової, 0,025 г тіотриазоліну, 0,0085 г натрію кроскармелози, 0,005 г тальку, 0,0025 г аеросилу та 0,0025 г кислоти лимонної. На стадії опудрення доцільно вводити 0,0025 г кальцію стеарату.

Отримані таблетки-ядра кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотриазоліном за фармако-технологічними показниками випробували згідно фармакопейних вимог. Таблетки-ядра кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном відмінно пресувались. У результаті дослідження встановили, що зовнішній вигляд відповідає 5 балам, однорідність маси дорівнює  $\pm 2,81\%$ , стираність – 0,10%, стійкість до роздавлювання – 93,75 Н, у воді розпадаються протягом 3 хв.

На основі проведених досліджень отримано патент на винахід [7].

#### Висновки

1. Встановлено взаємозв'язок між кількістю допоміжних речовин і фармако-технологічними властивостями таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової у поєднанні з тіотриазоліном.

2. Отримано математичну модель, що показує залежність показників якості таблеток-ядер від вивчених факторів.

3. Запропоновано оптимальний склад на 1 таблетку-ядро кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном.

#### Література

1. Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном / О.В. Тригубчак, А.Е. Левих, Т.А. Грошовий, Л.І. Кучеренко // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, №5. – С. 229–231.
2. Вітчизняний антиоксидант підвищує безпечність та ефективність антиагрегантної фармакотерапії / А.Е. Левих, В.Й. Мамчур, Л.І. Кучеренко, Г.В. Георгієвський, О.В. Тригубчак // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, №2. – С. 31–35.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Досвід створення комбінованих препаратів на основі тіотриазоліну / Демчук М.Б., Тригубчак О.В., Васенда М.М. [та ін.] / Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 15–17 вересня 2010 року). – 2010. – Том 1. – С. 469.
5. Дослідження антиагрегантної дії комбінованого застосування ацетилсаліцилової кислоти та вітчизняного оригінального антиоксидантного препарату тіотриазоліну / А.Е. Левих, О.В. Тригубчак, І.А. Мазур [та ін.] // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: 3-я наук.-практ. конф., 1–2 жовтня 2009 р. – Тернопіль, 2009. – С. 123.
6. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І. та ін.]; під ред. Т.А. Грошового. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
7. Пат. UA 92872 С 2, МПК А 61/К 31/616, А61К 31/41, А61Р 7/02, А61Р 39/06. Комбінований антиагрегантний і антиоксидантний лікарський засіб / Левих А.Е., Мамчур В.Й., Мазур І.А., Кучеренко Л.І., Георгієвський Г.В., Тригубчак О.В. – Заявник і патентовласник: Товариство з обмеженою відповідальністю «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон» – № а200912967; заявл. 14.12.09; опубл. 10.12.10, Бюл. № 23, 2010 р. – 16 с.
8. Citric acid as a pH-regulating additive in granules and the tablet matrix in enteric-coated formulations for colon-specific drug delivery / P. Nekänen, T. Sten, H. Jürjenson [et al.] // Pharmazie. – 2004. – Vol. 59, №4. – P. 268–273.
9. Comparative tablet and rheological properties of new microcrystalline cellulose: Direct compression and wet granulation methods / D. Opota, P. Prinderre, J. Kaloustian [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, №6. – P. 795–799.
10. Millili G.P. Differences in the mechanical strength if dried microcrystalline cellulose pellets are not to significant changes in the degree of hydrogen bonding / G.P. Millili, R.J. Wigent, J.B. Schwarts // Pharm. Dev. And Technol. – 1996. – Vol. 1, №3. – P. 239–249.

#### Відомості про авторів:

Тригубчак О.В., к. фарм. н., асистент каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Грошовий Т.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

#### Адреса для листування:

Кучеренко Людмила Іванівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Тел.: (061) 224 69 25.