

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ
НА ПРОЦЕС СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК З ДІЮЧОЮ РЕЧОВИНОЮ
1 КЛАСУ БСК НА ПРИКЛАДІ БІСОПРОЛОЛУ ФУМАРАТА**

Ключові слова: таблетки, бісопрололу фумарат, математичне планування експерименту

Серед захворювань населення України та світу перше місце посідають захворювання серцево-судинної системи. Доказова база ефективності застосування β -блокаторів за різних форм ішемічної хвороби серця, яка на сьогодні існує, обґрунтовує призначення препаратів цього класу як препаратів першого вибору, до яких належить бісопрололу фумарат.

Сучасні показання до призначення бісопрололу фумарата у разі патології серцево-судинної системи дуже широкі: лікування артеріальної гіпертензії, терапія стабільної стенокардії напруги всіх функціональних класів, особливо в поєднанні з артеріальною гіпертензією. Останнім часом бісопролол посідає місце в групі основних препаратів для лікування хронічної серцевої недостатності. Використання у лікуванні хворих на Q-ІМ із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) бісопрололу у середній дозі $8,9 \pm 1,2$ мг/добу гальмує розвиток ранньої (до 28-ї доби) та пізньої (до 6 міс) дилатації ЛШ, яка спостерігається за терапії метопрололу тартратом у середній дозі $116,7 \pm 6,4$ мг/добу, за однакової виразності негативного хронотропного ефекту як критерію блокади β_1 -адренорецепторів. Терапія таких хворих бісопрололом сприяє стійкому поліпшенню систолічної функції ЛШ починаючи з 28-ї доби, чого не спостерігається у разі застосування метопрололу [1].

Досвід клінічного застосування бісопрололу під час лікування артеріальної гіпертензії свідчить про його високу антигіпертензивну ефективність порівняно з ефективністю інших препаратів із групи β -блокаторів, а в деяких випадках навіть перевищує її [2].

Тому створення нових ефективних лікарських форм з цієї діючою речовиною є важливим завданням вітчизняного фармацевтичного виробництва, вирішення якого забезпечить їх доступність для хворих.

Діюча речовина – бісопрололу фумарат – відноситься до 1 класу біофармацевтичної класифікаційної системи: добре розчинна субстанція, яка має високу резорбтивну активність і добре всмоктується [3, 4, 5].

Мета роботи – підбір якісних факторів для розроблення твердої лікарської форми – таблеток з бісопрололу фумаратом із трьох груп допоміжних речовин: наповнювачі, розпушувачі, ковзкі та змащувальні речовини.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт дослідження обрано таблетки бісопрололу фумарата, одержані методом прямого пресування. Для вибору якісного складу таблеток використовували дисперсійний аналіз [6]. Взаємозв'язок вивчених факторів з результатами експерименту представлено у вигляді стовпчикових діаграм.

Результати дослідження та обговорення

У процесі фармацевтичного розроблення таблеток бісопрололу фумарата нами досліджено низку допоміжних речовин, які доцільно використовувати у разі розроблення якісного складу таблеток з бісопрололу фумаратом методом прямого пресування: мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 102, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний,

кальцію гідрофосфат безводний, кремнію діоксид колоїдний (аеросил), кросповідон XL-10, магнію стеарат.

Відбір якісного складу твердої лікарської форми – таблеток бісопрололу фумарата по 10 мг – здійснювали за допомогою трифакторного експерименту на основі латинського квадрату 3×3 . Перелік якісних факторів та їхніх рівнів наведено в табл. 1.

Матрицю планування експерименту та результати дослідження модельних сумішей та таблеток бісопрололу фумарата подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 1

Якісні фактори та їхні рівні, які вивчали під час розроблення складу таблеток бісопрололу фумарата по 10мг

Фактори	Рівні факторів
A – наповнювачі	a_1 – лактоза:МКЦ 102 (1:1) по 10% a_2 – лактоза – 10% a_3 – МКЦ 102 – 10%
B – розпушувачі	b_1 – натрію кроскармелоза – 1% b_2 – кросповідон XL-10 – 1% b_3 – крохмаль кукурудзяний – 5%
C – ковзкі та змащувальні речовини	c_1 – магнію стеарат – 1% c_2 – магнію стеарат (1%) + аеросил (2%) c_3 – кальцію стеарат (1%) + аеросил (2%)

П р и м і т к а: середню масу таблетки коригували основним наповнювачем – кальцію гідрофосфатом безводним.

Т а б л и ц я 2

Трифакторний експеримент на основі латинського квадрату 3×3 та результати досліджень модельних сумішей таблеток бісопрололу фумарата

№	A	B	C	y_1	y'_1	y_2	y'_2	y_3	y'_3	y_4	y'_4	y_5	y'_5	y_6	y'_6	y_7	y'_7
1	a_1	b_1	c_1	0,696	0,701	0,911	0,917	6,02	6,05	35,3	36,1	39	41	0,05	0,07	0,40	0,44
2	a_1	b_2	c_2	0,637	0,650	0,794	0,801	3,38	3,43	34,8	35,4	38	41	0,05	0,09	0,35	0,41
3	a_1	b_3	c_3	0,694	0,672	0,919	0,927	4,69	4,74	34,5	35,4	49	53	0,23	0,26	0,48	0,56
4	a_2	b_1	c_2	0,701	0,707	0,852	0,858	4,81	4,84	37,3	37,9	40	43	0,05	0,09	0,42	0,50
5	a_2	b_2	c_3	0,718	0,724	0,921	0,927	5,88	5,92	35,4	35,9	36	37	0,72	0,80	0,23	0,27
6	a_2	b_3	c_1	0,753	0,757	0,954	0,962	5,26	5,29	31,8	32,4	41	43	0,84	0,90	1,12	1,18
7	a_3	b_1	c_3	0,673	0,681	0,851	0,857	6,02	6,06	33,8	34,4	32	34	0,18	0,22	0,20	0,26
8	a_3	b_2	c_1	0,684	0,691	0,839	0,847	6,49	6,53	32,8	33,6	48	50	0,07	0,09	0,24	0,32
9	a_3	b_3	c_2	0,642	0,648	0,808	0,811	3,17	3,20	35,8	36,4	46	49	0,13	0,17	0,41	0,47

П р и м і т к а: y_1 і y'_1 – насипна густина до усадки першої і другої серії дослідів, г/мл; y_2 і y'_2 – насипна густина після усадки першої і другої серії дослідів, г/мл; y_3 і y'_3 – плинність порошкових мас першої і другої серії дослідів, г/с; y_4 і y'_4 – кут природного укусу порошкових мас першої і другої серії дослідів, °; y_5 і y'_5 – стійкість до роздавлення першої і другої серії дослідів, Н; y_6 і y'_6 – стираність таблеток першої і другої серії дослідів, %; y_7 і y'_7 – розпадання таблеток першої і другої серії дослідів, хв.

Взаємозв'язок вивчених факторів з основними показниками якості – насипною густиною до усадки, насипною густиною після усадки, плинністю, кутом природного укусу порошкових мас, стійкістю до роздавлення, стираністю, розпаданням таблеток – наведено у вигляді стовпчикових діаграм. На рис. 1 подано діаграму впливу вивчених якісних фармацевтичних факторів на кут природного укусу таблеткових мас з бісопрололу фумаратом.

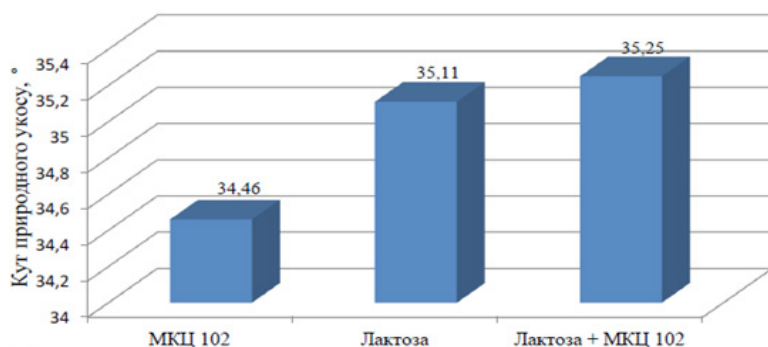


Рис. 1. Вплив якісних факторів експерименту з групи наповнювачів на кут природного укосу

Аналіз рис. 1 свідчить, що найменшим є кут природного укосу в сумішах, які містять МКЦ 102, наявність лактози або її суміші з МКЦ 102 дають близькі результати цього показника.

На рис. 2 наведено вплив допоміжних речовин з групи розпушувачів на кут природного укосу.

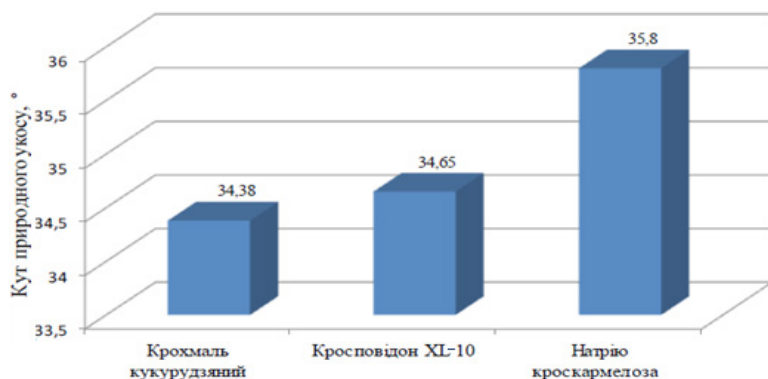


Рис. 2. Вплив якісних факторів експерименту з групи розпушувачів на кут природного укосу

З групи розпушувачів найменший результат за показником «кут природного укосу» має суміш із крохмалем кукурудзяним, а найбільший – з натрію кроскармелозою. Кросповідон XL-10 за впливом на цей показник знаходиться посередині.

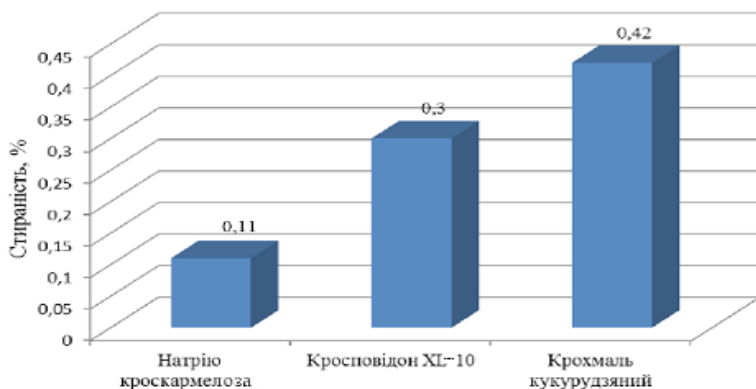


Рис. 3. Вплив якісних факторів експерименту з групи розпушувачів на стіраність таблеток

Рис. 3 ілюструє вплив вивчених факторів з групи розпушувачів на стираність таблеток бісопрололу fumarата, величина цього показника у всіх дослідах знаходиться у межах відповідно до вимог ДФУ – не більш ніж 1%. Найкращий результат мають таблетки з натрію кроскармелозою у складі, на другому місці – з кросповідоном, а на третьому – з крохмалем кукурудзяним у складі.

Вплив вивчених факторів на насипну густину до усадки можна подати таким рядом переваг: $A > C > B$, тобто найбільший вплив на цей показник мають допоміжні речовини з групи наповнювачів, а найменший – з групи розпушувачів.

За впливом на насипну густину після усадки вивчені фактори можна проранжувати в такому порядку: $C > A > B$. Найбільше значення для цього показника якості має вид ковзких і змащувальних речовин, а вид розпушувачів знову залишається на останньому місці, впливає найменше.

На плинність таблеткових мас та розпадання таблеток найбільше впливає фактор C , на стійкість до роздавлювання та стираність – фактор B . Найменший вплив на плинність та стираність таблеток має вид наповнювачів, а на стійкість до роздавлювання – вид ковзких та змащувальних речовин.

В и с н о в к и

1. З використанням методу математичного планування – трихфакторного експерименту на основі латинського квадрату 3×3 досліджено вплив якісних фармацевтичних факторів на фармакотехнологічні властивості таблеток бісопрололу fumarата.

2. За допомогою дисперсійного аналізу обрано найбільш прийнятні допоміжні речовини у складі таблеток бісопрололу fumarата: із групи наповнювачів – суміш лактози та МКЦ 102 (1:1) по 10%, серед розпушувачів – кросповідон XL-10, серед ковзких та змащувальних речовин – суміш магнію стеарату (1%) та аеросилу (2%).

3. Обрано технологію виготовлення, що дає змогу одержати таблетки з показниками, які відповідають вимогам ДФУ.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Амосова К. М., Безродний Б. А., Прудкий І. В. та ін. Порівняльна оцінка впливу бісопрололу та метопрололу на ремоделювання та систолічну функцію лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда із фракцією викиду менше 45% при тривалому спостереженні // Серце і судини. – 2007. – № 4(20) [Електронний ресурс]. – Доступ з екрану: http://www.heartandvessels.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=20

2. Торхова Т. В. Клініко-фармацевтичні аспекти застосування блокаторів β -адренорецепторів // Сучасні препарати та технології. – 2010. – № 1 (67). – С. 61–64.

3. Charoo N. A. et al. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Bisoprolol Fumarate // J. Pharm. Sci. – 2014. – V. 103. – P. 378–391.

4. Гуреева С. М. Місце та роль біофармацевтичної класифікаційної системи і використання її як інструменту при створенні біоеквівалентних твердих лікарських форм // Укр. журн. лаб. клін. мед. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 6–10.

5. Гуреева С. М. Дослідження біоеквівалентності твердих лікарських форм на прикладі таблеток бісопрололу fumarату відповідно до біофармацевтичної класифікаційної системи // Вісн. фармації. – 2014. – № 2. – С. 10–14.

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

Надійшла до редакції 20. 02. 2015.

С. Н. Гуреева

ПАО «Фармак», г. Киев

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРОЦЕСС СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК С ДЕЙСТВУЮЩИМ ВЕЩЕСТВОМ I КЛАССА БСК НА ПРИМЕРЕ БИСОПРОЛОЛА ФУМАРАТА

Ключевые слова: таблетки, бисопролола фумарат, математическое планирование эксперимента

А Н Н О Т А Ц И Я

Среди заболеваний населения Украины и мира первое место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. Доказательная база эффективности применения β -блокаторов при различных формах ишемической болезни сердца, которая существует на сегодняшний день, дает основания для разработки препаратов этого класса как препаратов первого выбора, к ним принадлежит бисопролола фумарат.

Целью статьи является публикация исследований выбора качественных факторов для создания твердой лекарственной формы – таблеток с бисопролола фумаратом – из трех групп вспомогательных веществ: наполнители, разрыхлители, скользящие и смазочные.

Представлен дисперсионный анализ с использованием метода математического планирования эксперимента по изучению влияния качественных факторов на основные показатели качества таблеток бисопролола фумарата, полученных методом прямого прессования. Соотношения между исследуемыми факторами и основными показателями качества таблеток представлены в виде гистограмм.

Для дальнейших исследований выбраны такие вспомогательные вещества: из группы наполнителей – смесь лактозы и МКЦ 102, разрыхлителей – кросповидон XL-10, из группы скользящих и смазочных веществ – смесь стеарата магния и аэросила.

S. M. Gureyeva

JOIN-Stock Company «Farmak», Kyiv

RESEARCH OF INFLUENCE OF PHARMACEUTICAL FACTORS ON THE PROCESS OF CREATION OF PILLS WITH THE OPERATING SUBSTANCE OF A 1 CLASS OF BSC ON THE EXAMPLE OF BISOPROLOL FUMARATE

Key words: tablets, bisoprolol fumarate, mathematical planning of experiment

A B S T R A C T

Among the diseases of population of Ukraine and world the first place is occupied by the diseases of the cardiovascular system. The evidential base of efficiency of application of β -blockers at the different forms of ischemic heart trouble that exists for today grounds setting of preparations of this class, as preparations of the first choice, a Bisoprolol fumarate belongs to that.

By the aim of realization of selection of quality factors for development of hard medical form – pills with a Bisoprolol fumarate from three groups of auxiliary substances: fillers, scarifies, slippery and lubricating substances.

With the dispersion method of mathematical planning of the experiment to study the effect of qualitative factors in the main indicators of quality of bisoprolol fumarate tablets obtained by direct compression. The relationship between the studied factors and the main indicators of quality of tablets are presented in the form of bar charts. Among the studied excipients selected for further studies following auxiliaries from the group of fillers – a mixture of lactose and MCC 102, including disintegrants – crospovidone XL-10, including moving and lubricants – a mixture of magnesium stearate and aerosil.

Електронна адреса для листування з авторами: s.gureeva@farmak.ua