

УДК 615.453.6:615.22

<https://doi.org/10.24959/ubphj.20.263>

Н. С. БЕГЕЙ, О. В. ТРИГУБЧАК

АТ «Фармак», Україна

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК АМЛОДИПІНУ З ЕНАЛАПРИЛОМ

Актуальність. Одним із найпоширеніших захворювань України залишається артеріальна гіпертензія. Створення ефективних, якісних та безпечних лікарських засобів забезпечується фармацевтичною розробкою, тому метою роботи є вивчення впливу кількісних факторів на основні фармакотехнологічні показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом.

Матеріали та методи. Відібрані допоміжні речовини виділили у 7 факторів, які вивчали на нижньому і верхньому рівнях. План експерименту складено методом випадкового балансу. Отримані таблетки аналізували згідно з вимогами Державної фармакопеї України. Визначення значущих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання.

Результати та їх обговорення. Встановлено вплив кількостей досліджуваних допоміжних речовин на основні фармакотехнологічні характеристики грануляту (втрата в масі при висушуванні), таблеткової маси (насіпна густина, густина після ущільнення, текучість, кут укусу) і таблеток амлодипіну з еналаприлом (зовнішній вигляд, однорідність маси, стійкість до роздавлення, стираність та розпадання).

Висновки. Вибрані кількості досліджуваних допоміжних речовин, що забезпечують фармакотехнологічні показники грануляту, таблеткової маси і таблеток амлодипіну з еналаприлом відповідно до сучасних фармакопейних вимог.

Ключові слова: таблетки; метод випадкового балансу; кількість допоміжних речовин

N. Behei, O. Tryhubchak

Farmak JSC, Ukraine

Research of the excipients quantitative characteristics influence on the basic quality indicators of amlodipine with enalapril tablets

Topicality. Arterial hypertension remains one of the most common diseases in Ukraine. Pharmaceutical development provides creating effective, high-quality and safe medicines.

Aim. To study the influence of quantitative factors on pharmacotechnological parameters of amlodipine with enalapril tablets.

Materials and methods. We selected excipients grouped in 7 factors and studied them at the lower and upper levels. A random balance method used for the plan of the experiment. The obtained tablets have been analyzed according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Significant factors have been determined by the scatter plots.

Results and discussion. The excipients quantity influence on the pharmacotechnological characteristics of the granulate (loss on drying), tablet mass (flowability, angle of repose, bulk density, tapped density) and amlodipine with enalapril tablets (uniformity of mass, hardness, friability and disintegration) studied.

Conclusions. It has been selected the number of excipients providing the pharmacotechnological properties of the granulate, tablet mass and amlodipine with enalapril tablets according to current pharmacopoeia requirements.

Key words: tablets; occasion balance method; quantity of excipients

Н. С. Бегей, О. В. Тригубчак

АО «Фармак», Украина

Исследование влияния количественных характеристик вспомогательных веществ на основные показатели качества таблеток амлодипина с эналаприлом

Актуальность. Одним из самых распространенных заболеваний Украины остается артериальная гипертензия. Создание эффективных, качественных и безопасных лекарственных средств обеспечивается фармацевтической разработкой, поэтому целью работы является изучение влияния количественных факторов на основные фармакотехнологические показатели качества таблеток амлодипина с эналаприлом.

Материалы и методы. Отобранные вспомогательные вещества выделили в 7 факторов, которые изучали на нижнем и верхнем уровнях. План эксперимента составлен методом случайного баланса. Полученные таблетки анализировали согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины. Определение значимых факторов проводили с помощью диаграмм рассеяния.

Результаты и их обсуждение. Установлено влияние количеств исследуемых вспомогательных веществ на основные фармакотехнологические характеристики гранулята (потерю в массе при высушивании), таблетной массы (насыпная плотность, плотность после уплотнения, текучесть, угол откоса) и таблеток амлодипина с эналаприлом (внешний вид, однородность массы, устойчивость к раздавливанию, истираемость и распадание).

Выводы. Выбрано количество исследуемых вспомогательных веществ, обеспечивающее фармакотехнологические показатели гранулята, таблетной массы и таблеток амлодипина с эналаприлом в соответствии с современными фармакопейными требованиями.

Ключевые слова: таблетки; метод случайного баланса; количество вспомогательных веществ

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших захворювань системи кровообігу. Згідно з офіційною статистикою в Україні зареєстровано 12,3 млн пацієнтів із АГ, що становить близько 31 % дорослого населення. Тобто АГ виявляють майже у кожній третій дорослій людині [1].

Одним із основних етапів створення ЛЗ є фармацевтична розробка, коли закладаються якість, ефективність та безпека майбутнього препарату. Об'єктами досліджень фармацевтичної розробки є всі компоненти ЛЗ – активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини, лікарська форма, технологічний процес та пакувальні матеріали, мікробіологічні властивості ЛЗ та сумісність компонентів [2].

Розробка лікарських засобів – це складний процес, який складається з багатьох стадій, а одним із його етапів є обґрунтований вибір допоміжних речовин та їх кількості.

Для вибору фармацевтичних факторів, які значно впливають на об'єкт досліджень, використовується метод випадкового балансу, запропонований Саттерз-Вайтом у 1956 р. Ідея методу полягає в постановці експериментів за планом, що містить координати точок, обраних випадковим чином. Метод випадкового балансу дає можливість суттєво обмежити кількість факторів, що відбираються, скласти план досліджень з оптимізації досліджуваних процесів [3].

Для отримання таблеток амлодипіну з еналаприлом ми вивчили 30 допоміжних речовин. На основі отриманих результатів дослідили їх властивості та відібрали допоміжні речовини, що найсуттєвіше впливають на фармакотехнологічні показники таблеток. Далі необхідно вивчити кількісні характеристики допоміжних речовин.

Тому метою роботи є вивчення впливу кількісних факторів на основні фармакотехнологічні показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для дослідження кількісних характеристик відібрали допоміжні речовини, які показали кращі результати, виділили у 7 факторів, які вивчали на нижньому (–)

і верхньому (+) рівнях відповідно до їх вмісту в розрахунку на одну таблетку у грамах (табл. 1).

План експерименту для вивчення семи факторів складено методом випадкового балансу (табл. 2). Здійснено 10 серій дослідів, що відрізнялись кількісним співвідношенням допоміжних речовин. Діючі речовини додавали у всі серії в однакових кількостях, кількість сахарози додавали до одержання середньої маси 0,2 г в розрахунку на 1 таблетку. Отримані таблетки амлодипіну з еналаприлом аналізували згідно з вимогами Державної фармакопеї України [4]. Результати дослідження наведені у табл. 2.

Визначення значущих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання. Значущість виділених ефектів перевіряли за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив кількісних факторів на втрату в масі при висушуванні грануляту (y_1) наведено на рис. 1.

Як видно з рис. 1 суттєвий вплив на втрату в масі при висушуванні грануляту амлодипіну з еналаприлом має фактор x_3 . Зі збільшенням кількості повідону K17 (x_3) втрата в масі при висушуванні знижується.

Для інших факторів статистична значимість у межах вивчених інтервалів не підтвердилась. На основі положень медіан діаграми розсіювання судимо про вплив кожного фактора. Так, зі збільшенням кількості кальцію дигідрофосфату безводного (x_1), натрію кроскармелози (x_2), тальку (x_5) втрата в масі при висушуванні збільшувалася. Зі збільшенням кількості аеросилу (x_4) досліджуваний показник покращувався. Також зміна кількостей натрію стеарилфумарату (x_6) та кислоти лимонної безводної (x_7) у бік збільшення приводить до зменшення втрати в масі при висушуванні.

Вплив кількісних факторів на насипну густину таблеткової маси (y_2) наведено на рис. 2.

Результати статистичної обробки даних дослідження насипної густини таблеткової маси показали статистичну значимість факторів x_1 , x_2 , x_4 , x_7 , що доводить їх суттєвий вплив на досліджуваний процес.

Зі зменшенням кількостей кальцію дигідрофосфату безводного (x_1), натрію кроскармелози (x_2) та

Таблиця 1

КІЛЬКІСНІ ФАКТОРИ ТА ЇХ РІВНІ, ЩО ВИВЧАЛИСЬ ПРИ РОЗРОБЦІ
ТАБЛЕТОК АМЛОДИПІНУ З ЕНАЛАПРИЛОМ

Фактор	Рівень фактора		
	нижній «–»	основний «0»	верхній «+»
x_1 – кількість кальцію дигідрофосфату безводного, г	0,14	0,15	0,16
x_2 – кількість натрію кроскармелози, г	0,006	0,008	0,010
x_3 – кількість повідону K17, г	0,004	0,005	0,006
x_4 – кількість аеросилу, г	0,001	0,0015	0,002
x_5 – кількість тальку, г	0,001	0,0015	0,002
x_6 – кількість натрію стеарилфумарату	0,001	0,0015	0,002
x_7 – кількість кислоти лимонної безводної	0,004	0,005	0,006

**ПЛАН ЕКСПЕРИМЕНТУ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ
ТАБЛЕТОК АМЛОДИПІНУ З ЕНАЛАПРИЛОМ**

Серія	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6	y_7	y_8	y_9	y_{10}
1	-	-	-	+	+	+	-	2,03	0,720	0,787	9,3	40,4	4,5	1,48	157	0,043	10,8
2	-	+	-	+	-	+	-	2,62	0,704	0,790	9,6	42,6	4,5	2,05	125	0,003	8,6
3	+	-	-	-	-	-	+	2,81	0,643	0,693	9,2	39,3	4	0,86	104	0,006	6,3
4	+	+	-	-	+	-	+	2,61	0,659	0,807	8,8	40,2	5	1,17	103	0,126	6,2
5	-	-	+	+	-	-	+	1,73	0,721	0,831	8,6	41,0	4	1,15	135	0,009	5,2
6	-	+	+	-	+	+	-	2,65	0,658	0,750	9,1	37,9	5	1,26	119	0,011	7,3
7	+	-	+	+	+	-	-	2,30	0,692	0,764	9,5	40,6	4,5	0,73	123	0,004	6,0
8	+	+	+	-	-	+	+	1,30	0,646	0,778	11,1	42,0	5	1,49	60	0,100	5,5
9	0	0	0	0	0	0	0	2,16	0,666	0,788	10,4	42,0	5	1,42	126	0,009	7,8
10	0	0	0	0	0	0	0	2,16	0,711	0,807	10,3	42,3	5	1,51	123	0,028	8,0

Примітки: y_1 – втрата в масі при висушуванні грануляту, %; y_2 – насипна густина таблеткової маси, г/мл; y_3 – густина після ущільнення, г/мл; y_4 – текучість, с/100 г; y_5 – кут укосу, °; y_6 – зовнішній вигляд таблеток, бали; y_7 – однорідність маси, %; y_8 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y_9 – стираність, %; y_{10} – розпадання, хв

кислоти лимонної безводної (x_7) насипна густина покращується. Зі збільшенням кількості аеросилу (x_4) досліджуваний показник збільшується.

На основі положень медіан діаграми розсіювання робимо висновок про вплив інших факторів. Так, насипна густина таблеткової маси збільшується при зменшенні кількості повідону K17 (x_3) та при збільшенні кількості натрію стеарилфумарату (x_6). Зміна

кількості тальку (x_5) не впливає на досліджуваний показник.

Аналогічний вплив досліджуваних факторів спостерігався і для густини після ущільнення (y_3).

За результатами дослідження текучості таблеткової маси (y_4) було відмічено, що всі вивчені кількості допоміжних речовин не чинять суттєвого впливу на цей показник.

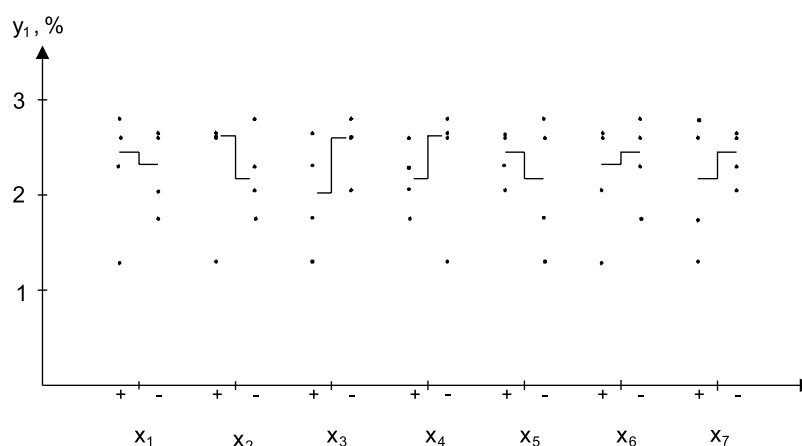


Рис. 1. Вплив кількісних факторів на втрату в масі при висушуванні грануляту амлодіпіну з еналаприлом

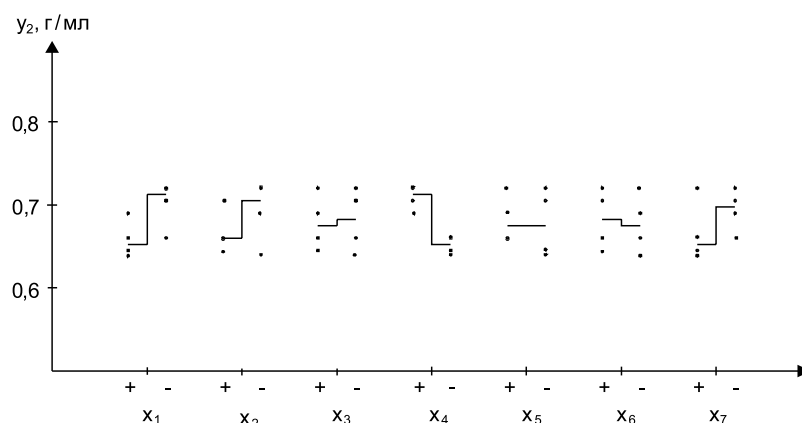


Рис. 2. Вплив кількісних факторів на насипну густина таблеткової маси амлодіпіну з еналаприлом

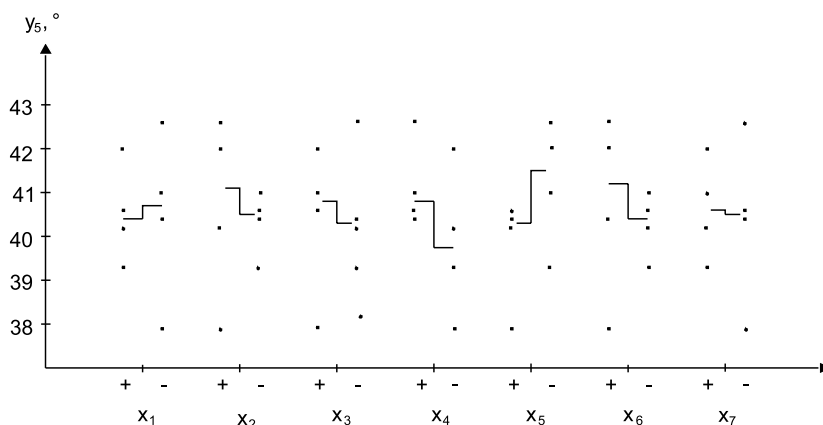


Рис. 3. Вплив кількісних факторів на кут укошу таблеткової маси амлодипіну з еналаприлом

Вплив кількісних факторів на кут укошу таблеткової маси (y_5) наведено на рис. 3.

Найбільш суттєво на кут укошу таблеткової маси впливають фактори x_4 , x_5 та x_6 . Зі зменшення кількостей аеросилу (x_4) та натрію стеарилфумарату (x_6) кут укошу таблеткової маси знижується. Збільшення кількості тальку (x_5) приводить до покращення досліджуваного показника.

Всі інші показники не чинили значущого впливу на кут укошу таблеткової маси амлодипіну з еналаприлом. За положенням медіан на діаграмі розсіювання можна встановити, що зі збільшенням кількості кальцію дигідрофосфату безводного (x_1) даний показник буде покращуватися, а зі збільшенням кількості натрію кроскармелози (x_2), повідону K17 (x_3) та кислоти лимонної безводної (x_7) – погіршується.

Всі таблетки пресувалися добре, за зовнішнім виглядом (y_6) були цілі та блискучі, деякі серії характеризувалися мармуровою поверхнею, що не залежало від досліджуваних кількостей допоміжних речовин.

Вплив кількісних факторів на однорідність маси таблеток (y_7) наведено на рис. 4.

Дані рис. 4 підтверджують, що при зменшенні кількостей натрію кроскармелози (x_2) та натрію стеарилфумарату (x_6) однорідність маси таблеток покращиться.

Фактори x_1 , x_3 , x_4 , x_5 , x_7 в межах вивчених інтервалів не суттєво впливають на однорідність маси таблеток. На основі положень медіан діаграми розсіювання розглянемо вплив кожного фактора. Для покращення однорідності маси таблеток потрібно збільшувати кількість кальцію дигідрофосфату безводного (x_1), повідону K17 (x_3), тальку (x_5) та кислоти лимонної безводної (x_7) і зменшити кількість аеросилу (x_4).

Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання (y_8) наведено на рис. 5.

Результати статистичної обробки даних дослідження показали статистичну значимість факторів x_1 , x_2 , x_4 та x_7 , що доводить їх суттєвий вплив на досліджуваний показник. Зменшення кількостей кальцію дигідрофосфату безводного (x_1), натрію кроскармелози (x_2) та кислоти лимонної безводної (x_7) в складі таблеток підвищує їх стійкість до роздавлювання. Зі зменшенням кількості аеросилу (x_4) в таблетках зменшується їх міцність.

Для інших факторів, статистична значимість яких у межах вивчених інтервалів не підтвердилась, на основі положень медіан діаграми розсіювання судимо про вплив кожного фактора. Так, збільшення кількостей повідону K17 (x_3), тальку (x_5) та натрію стеарилфумарату (x_6) в складі таблеток веде до збільшення їх стійкості до роздавлювання.

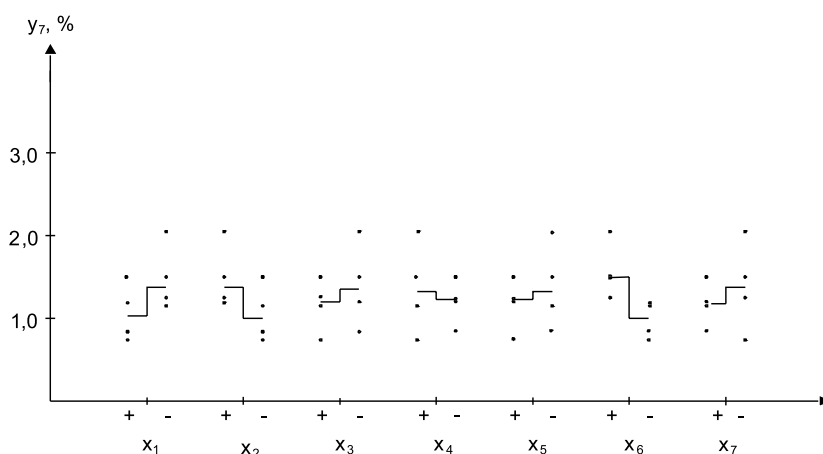


Рис. 4. Вплив кількісних факторів на однорідність маси таблеток амлодипіну з еналаприлом

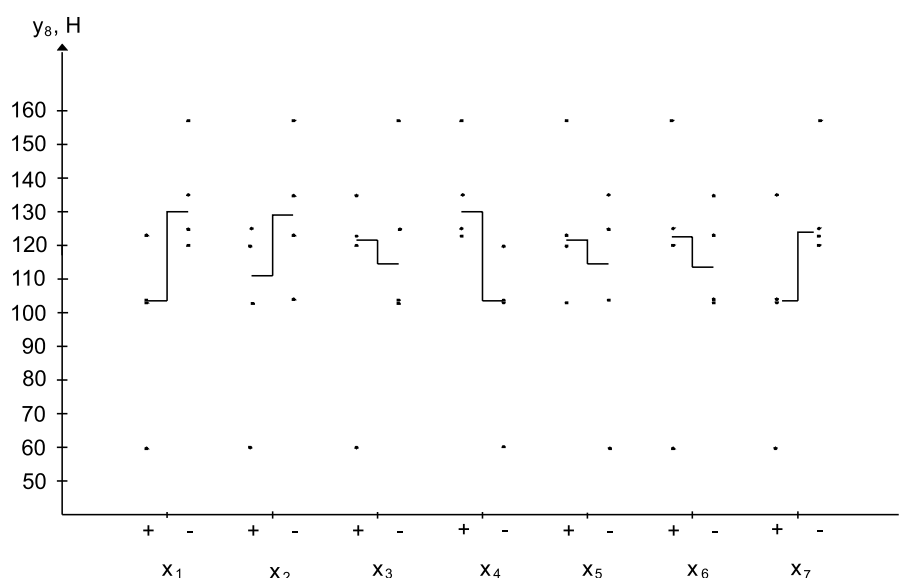


Рис. 5. Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток амлодипіну з еналаприлом до роздавлювання

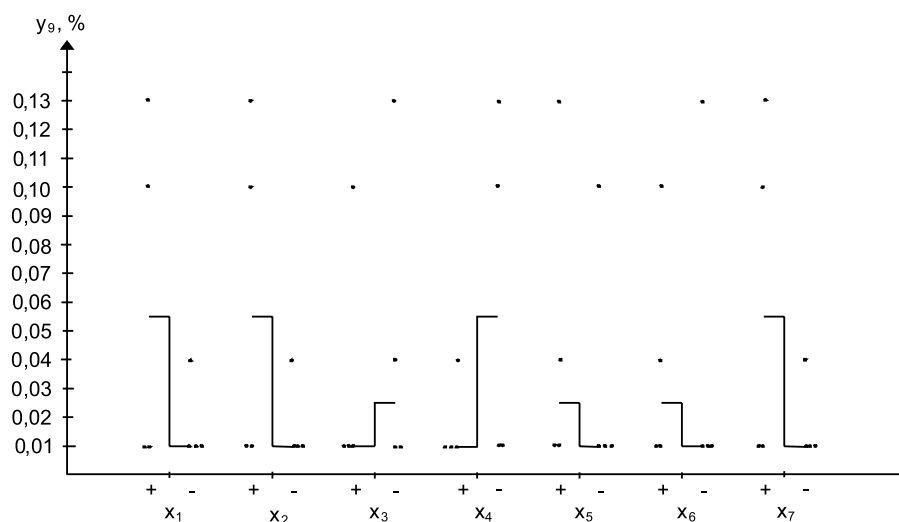


Рис. 6. Вплив кількісних факторів на стиранисть таблеток амлодипіну з еналаприлом

Вплив кількісних факторів на стиранисть таблеток (y_9) наведено на рис. 6.

Отримані експериментальні значення показують суттєвий вплив факторів x_1 , x_2 , x_4 , x_7 на стиранисть

таблеток. Зменшення кількостей кальцію дигідрофосфату безводного (x_1), натрію кроскармелози (x_2) та кислоти лимонної безводної (x_7) в складі таблеток забезпечує нижчі результати стиранисті. Зі зменшен-

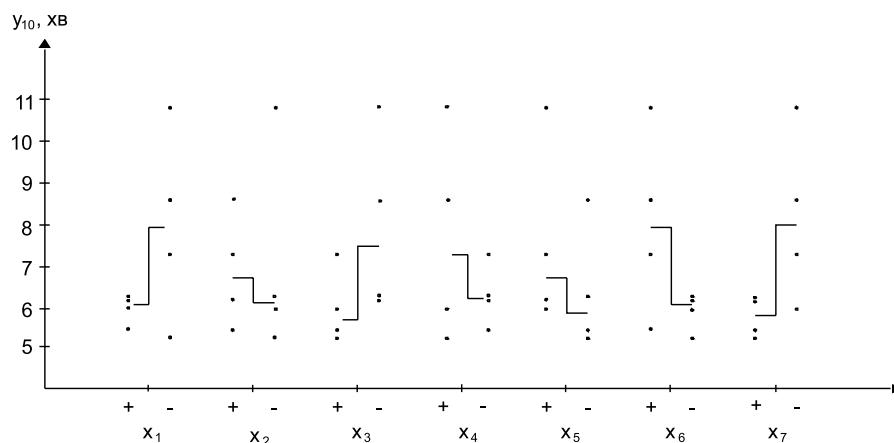


Рис. 7. Вплив кількісних факторів на розпадання таблеток амлодипіну з еналаприлом

ням кількості аеросилу (x_4) в таблетках стиранисть таблеток збільшується.

Фактори x_3 , x_5 та x_6 статистично незначущі, однак з діаграми розсіювання видно, що при збільшенні кількості повідону K17 (x_3) зменшується стиранисть таблеток, а при збільшенні кількостей тальку (x_5) та натрію стеарилфумарату (x_6) – підвищується.

Вплив кількісних факторів на розпадання таблеток (y_{10}) до роздавлювання наведено на рис. 7.

Проаналізувавши діаграму розсіювання кількісних факторів за впливом на розпадання, можна зробити висновок, що найбільш значущими показниками є фактори x_1 , x_3 , x_6 та x_7 .

З положень медіан діаграми розсіювання судимо, що при збільшенні кількостей кальцію дигідрофосфату безводного (x_1), повідону K17 (x_3), кислоти лимонної безводної (x_7) та зменшенні кількості натрію стеарилфумарату (x_6) час розпадання таблеток скорочується.

Інші показники є статистично незначущими. Однак з діаграми видно, що при збільшенні кількостей натрію кроскармелози (x_2), аеросилу (x_4) і тальку (x_5) час розпадання таблеток подовжується.

ВИСНОВКИ

1. Методом випадкового балансу встановлено вплив кількостей досліджуваних допоміжних речовин на основні фармакотехнологічні характеристики таблеток амлодипіну з еналаприлом.
2. На основі експериментальних результатів побудовані діаграми розсіювання. За розміщенням медіан виділені значущі фактори.
3. Вибрані кількості досліджуваних допоміжних речовин, що забезпечують фармакотехнологічні показники грануляту, таблеткової маси і таблеток амлодипіну з еналаприлом відповідно до сучасних фармакопейних вимог.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Диференційована фармакотерапія артеріальної гіпертензії у жінок зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини / І. Г. Купновицька, І. П. Фітківська, В. І. Клименко, Н. В. Губіна // Буковинський мед. вісник. – 2016. – Т. 20, № 2 (78). – С. 60–63. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.2.78.2016.75>
2. Належні практики у фармації : практикум для студентів вищих мед. і фарм. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації спец. «Фармація» / Н. І. Гудзь, Т. Г. Калинюк, С. Б. Білоус, К. І. Сметаніна. – Вінниця : Нова Книга, 2013. – 367 с.
3. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / Т. А. Трошований, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко, та ін. ; за ред. Т. А. Трошового. – Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. – 368 с.
4. Державна фармакопея України : в 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

REFERENCES

1. Kupnovytska, I. H., Fitkovska, I. P., Klymenko, V. I., Hubina, N. V. (2016). Dyferentsiiovana farmakoterapiia arterialnoi hipertenzii u zhinok zi znyzhenoiu mineralnoi shchilnistiu kistkovoї tkanyny. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 20 (2 (78)), 60–63. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.2.78.2016.75>
2. Hudz, N. I., Kalyniuk, T. H., Bilous, S. B., Smetanina, K. I. (2013). *Nalezni praktyky u farmatsii : praktykum dlia studentiv vyshchyykh med. i farm. navch. zakladiv 3-4 rivniv akredyatsii spets. "Farmatsiia"*. Vinnytsia : Nova Knyha, 367.
3. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy : (Vols 3)*. (2015). DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv" (2-edition). Kharkiv : DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 1, 1128.
4. Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Hureieva, S. M. (2008). *Matematychnе planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii*. Ternopil : TDMU "Ukrmedknyha", 368.

Відомості про авторів:

Бере́й Н. С., здобувачка, АТ «Фармак». E-mail: n.behei@farmak.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3913-6266>

Тригубчак О. В., канд. фармац. наук, доцентка, АТ «Фармак». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9140-3064>

Information about authors:

Behei N., postgraduate student, Farmak JSC. E-mail: n.behei@farmak.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3913-6266>

Tryhubchak O., PhD in Pharmacy, associate professor, Farmak JSC. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9140-3064>

Сведения об авторах:

Бере́й Н. С., соискатель, АО «Фармак». E-mail: n.behei@farmak.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3913-6266>

Тригубчак О. В., канд. фармац. наук, доцент, АО «Фармак». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9140-3064>

Надійшла до редакції 06.02.2020 р.