

УДК 615.014.21/.47:547.587.1

**ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОДУКТОВ
SORB-CEL® ДЛЯ СОЗДАНИЯ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК
АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ****STUDY OF PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF PRODUCTS
SORB-CEL® FOR CREATING OF EFFERVESCENT TABLETS BASED
ON ACETYLSALICYLIC ACID****О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовый
O.V. Trygubchak, T.A. Groshovy**

*Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского
Украина, 46001, г. Тернополь, ул. Русская, 36
Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky of MHC
Ukraine, 46001, Ternopil, Ruska St., 36*

E-mail: trigubchak@mail.ru

Ключевые слова: шипучие таблетки, Sorb-Cel, ацетилсалициловая кислота, вспомогательные вещества, фармако-технологические свойства.

Key words: effervescent tablets, Sorb-Cel, acetylsalicylic acid, excipients, pharmaco-technological properties.

Аннотация. В статье предложено использовать новый способ производства шипучих таблеток. Представлено результаты исследования по разработке шипучих таблеток на основании ацетилсалициловой кислоты с использованием продуктов Sorb-Cel®. Исследовано фармако-технологические свойства трёх типов Sorb-Cel®, а также их изменения при разных соотношениях с ацетилсалициловой кислотой при создании шипучих таблеток. Изучено влияния вспомогательных веществ различного химического строения для получения шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel M или Sorb-Cel R. Установлено изменения фармако-технологических свойств шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel M или Sorb-Cel R при увеличении щелочной фракции, регуляторов кислотности, разрыхлителей, плазидонов, сахаров и смазывающих веществ. На основании выполненных экспериментальных исследований наилучшие значения исследуемых показателей получили при использовании ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel M и натрия кроскармеллозой в соотношении (1:3:1) при добавлении 1 % натрия лаурилсульфата.

Resume. The article suggests to use the new optimal method for production of effervescent tablets. Using of Sorb-Cel® avoiding multiple weighing and mixing of the individual components that accelerate the production of effervescent formulations. Reducing the time of contact with the drug compositions reduce the likelihood of air moisture absorption, which will increase the quality of the final product. It has been represented the research results about the development of effervescent tablets based on acetylsalicylic acid with using products Sorb-Cel®. It has been investigated pharmaco-technological properties of the three types of Sorb-Cel® (Sorb-Cel M, Sorb-Cel R, used in the production of tablets and sachets and Sorb-Cel E for use only in technology sachet), and their changes at different ratios with acetylsalicylic acid for creating effervescent tablets. The survey confirms that Sorb-Cel E is not suitable for the manufacture of effervescent tablets pushing forces on indicators and disintegration time as seasoned trial believe if each of the six tablets disintegrated within 5 minutes. Our studies allows you to select Sorb-Cel M or Sorb-Cel R in comparison with acetylsalicylic acid (3:1) as the most efficient combination. It has been studied of different chemical structure excipients effects on the receipt of effervescent tablets of acetylsalicylic acid with Sorb-Cel M or Sorb-Cel R. It has been shown the changes in the pharmaco-technological properties of effervescent tablets, included acetylsalicylic acid, Sorb-Cel M or Sorb-Cel R and alkaline fraction, baking powder, plazdon, sugar and lubricant. On the basis of experimental researches it has been obtained the best value of all the studied parameters, when used acetylsalicylic acid with Sorb-Cel M and sodium croscarmellose in a ratio (1:3:1) with addition 1% sodium lauryl sulfate.

Введение

Разработка, создание и совершенствование новых эффективных лекарственных средств с повышенной биологической доступностью остаются одними с приоритетных задач современной фармацевтической технологии как науки. Среди таких лекарственных препаратов в последние годы особое внимание уделяется шипучим (быстрорастворимым, газообразующим или эффервесцентным) твердым лекарственным формам – таблеткам, гранулам, порошкам, микросферам, капсулам, суппозиториям и др. [Ganesh, 2014; Шевченко, 2009; Басакина и др., 2012]. Учитывая то, что на современном фармацевтическом рынке шипучие лекарственные формы представлены преимущественно таблетками [Тригубчак, 2014], целесообразно исследовать вопрос производства именно этого типа лекарств.

Производство шипучих таблеток, несмотря на близость по форме, значительно отличается от традиционных по составу и технологии. Главным компонентом шипучих таблеток является газообразующая смесь, содержащая кислотную и щелочную фракции, количество которых подбирается индивидуально для каждого препарата, но в большинстве случаев составляет 80-95% от общей массы



[Громова, 2011; Swarbrick, 2007]. Для получения шипучих таблеток необходимо использовать от 5 до 15 компонентов [Басакина и др., 2010]. В промышленных условиях это требует увеличения числа технологических операций, что влечет за собой значительные затраты рабочего времени и трудовых ресурсов.

С развитием интереса к шипучим таблеткам на фармацевтическом рынке производители предлагают готовые смеси для их производства. Одним из таких продуктов является Sorb-Cel® бразильской фирмы Blanver Pharmocimica, содержащий в своем составе кислоту лимонную моногидрат, натрия гидрокарбонат, поливинилпирролидон, маннитол, сорбитол и полиэтиленгликоль 4000 [Xavier Sarrías, 2014; Тригубчак и др., 2014]. Он имеет отличные свойства растворимости, предотвращая образование поверхностного «слоя». Полученный раствор чистый и свободный от нерастворимых остатков. Преимущества использования Sorb-Cel®:

- отсутствие сахара и лактозы;
- скорость и воспроизводимость;
- необходимое количество составляет 40-90 % массы;
- отличная сжимаемость;
- высокое поглощение и отличные вкусовые свойства;
- может быть окрашен, что предотвращает возникновение реакции во время хранения;
- однородная и стабильная масса;
- высокая совместимость с активными ингредиентами, такими как: натрия сульфат хондроитина, глюкозамина сульфат, аскорбиновая кислота и цинк, парацетамол, ибупрофен, пироксикам, алюминия гидроксид, магния гидроксид, кальция карбонат и др. [Sorb-Cel..., 2014].

Использование таких продуктов позволяет сократить время изготовления таблеток с меньшими трудовыми и производственными затратами [Thoma, 1987]. Использование Sorb-Cel позволяет избежать взвешивания и смешивания отдельных компонентов, что ускоряет производство шипучих составов. Сокращение времени контакта с лекарственными композициями уменьшает вероятность поглощения влажности воздуха, что позволяет увеличить качество конечного продукта [Sorb-Cel M, Sorb-Cel E].

Известны три типа субстанции: Sorb-Cel R, Sorb-Cel M, используемые для изготовления таблеток и саше, а также Sorb-Cel E для применения в технологии только саше [Xavier Sarrías, 2014]. С целью оптимизации технологического процесса изготовления шипучих таблеток проводили сравнительную оценку фармако-технологических свойств специальных продуктов Sorb-Cel® для производства твердых лекарственных форм, таких как шипучие таблетки и гранулы, где требуются свойства быстрого растворения.

Известны три типа субстанции: Sorb-Cel R, Sorb-Cel M, используемые для изготовления таблеток и саше, а также Sorb-Cel E для применения в технологии только саше [Xavier Sarrías, 2014].

С целью оптимизации технологического процесса изготовления шипучих таблеток проводили сравнительную оценку фармако-технологических свойств специальных продуктов Sorb-Cel® для производства твердых лекарственных форм, таких как шипучие таблетки и гранулы, где требуются свойства быстрого растворения.

Объекты и методы исследования

Исследования проводили 3 образцов Sorb-Cel® (типов Sorb-Cel R, Sorb-Cel M, Sorb-Cel E фирмы Blanver Pharmocimica, Бразилия) на примере формирования таблеток на базе кристаллического вещества ацетилсалициловой кислоты, которая требует исследуемой лекарственной формы для повышения биодоступности и уменьшения ulcerогенных проявлений [Кожевникова и др., 2010]. В экспериментальных испытаниях использовали ацетилсалициловую кислоту производителя Shandong Xinhua PhCo Ltd., Китай. Методом прямого прессования при давлении 156 МПа получали таблетки массой 1 г и диаметром 14 мм.

Испытания таблеток осуществляли согласно следующих характеристик качества: сила выталкивания, внешний вид, истираемость, устойчивость к раздавливанию, время всплытия, распадаемость и прозрачность раствора. Согласно современных фармакопейных требований истираемость не должна превышать 1 % [Державна Фармакопея..., 2008], а устойчивость к раздавливанию для таблеток диаметром 14 мм должна быть не менее 50 Н [Державна Фармакопея..., 2001]. Особенностью растворения шипучих таблеток является исследование в стакане с 200 мл воды очищенной при температуре 15-20° С. В таких условиях таблетки должны распадаться или прекращать шипение в течении 5 минут [Державна Фармакопея..., 2008].

Дополнительно в смесь ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel® добавляли вспомогательные вещества различного химического строения [Josep M. Suñé-Negre et al., 2014]. Использовали щелочную фракцию (натрия гидрокарбонат, ООО Трубоснаб, Украина; натрия карбонат безводный, ООО «Миранда-С», Российская Федерация), регуляторы кислотности (натрия дигидрофосфат, Beijing Kangpuhuiwei Technology Co. Ltd., Китай), разрыхлители (натрия карбоксимелилкрахмал, JRS Pharma, США; натрия кроскармеллоза, JRS Pharma, США), которые объединили в группу солей натрия; полимеры в виде плаздонов (Plasdone S-630, ISP, США; Plasdone K-25, ISP, США; Plasdone K-29/32, ISP, США; Kollidon®IR White, BASF Limited-liability Company, Германия); сахара (Таблетоза®80, Molkerei MEGGLE, Германия; Целактоза 80, Meggle Pharma, Германия; Перлитол 200 SD (маннитол), Roquette Pharma, Франция; Неосорб PF (сорбитол), Roquette Pharma, Франция; Compri-Zucker S, Südzucker AG, Германия) и лубриканты (натрия стеарилфумарат, JRS Pharma, США; натрия лаурилсульфат, Fisher Chemical, США).



Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования с целью сравнительной оценки фармако-технологических свойств Sorb-Cel® методом прямого прессования таблетировали изучаемые типы вспомогательных веществ. Результаты исследования полученных таблеток приведены в виде табл. 1.

Таблица 1
Table. 1

Фармако-технологические свойства таблеток Sorb-Cel® Pharmaco-technological properties of Sorb-Cel® tablets

Тип Sorb-Cel®	Сила выталкивания, МПа	Внешний вид, баллы	Истираемость, %	Устойчивость к раздавливанию, Н *	Время всплытия, мин	Распадаемость, мин	Прозрачность раствора, баллы
М	9	3	0.185	163±27	1.25	1.47	5
Р	6	3	0.040	125±3	1.05	1.55	5
Е	19	4	0.506	116±10	5.31	6.15	5

Примечание: * результат 3 параллельных испытаний

Результаты исследования подтверждают, что Sorb-Cel Е не пригоден для изготовления шипучих таблеток по показателям силы выталкивания и времени распада, поскольку испытания считают выдержанным, если каждая с шести таблеток распалась в течение 5 минут [Державна Фармакопея..., 2008]. Поэтому Sorb-Cel Е рекомендуется использовать для производства только саше.

Дальнейшие исследования проводили при добавлении к только Sorb-Cel М или Sorb-Cel R одного из классических представителей кристаллических структур – ацетилсалициловую кислоту. Таблетки на основе ацетилсалициловой кислоты не распадаются в воде при температуре 15-20° С, однако характеризуются отличным внешним видом, истираемость состоит 0.506 % и устойчивость к раздавливанию равна 79 Н.

При изучении оптимального соотношения между Sorb-Cel® и ацетилсалициловой кислотой (АСК) получили данные, представлены в следующей табл. 2.

Таблица 2
Table. 2

Результаты фармако-технологических свойств таблеток ацетилсалициловой кислоты и Sorb-Cel® The results of pharmaco-technological properties of tablets with acetylsalicylic acid and Sorb-Cel®

Серия	Сила выталкивания, МПа	Внешний вид, баллы	Истираемость, %	Устойчивость к раздавливанию, Н *	Время всплытия, мин	Распадаемость, мин	Прозрачность раствора, баллы
АСК + Sorb-Cel М (1:1)	6	5	0.103	48±3	-	2.00	1
АСК + Sorb-Cel М (1:2)	6	5	0.102	57±1	1.26	1.46	3
АСК + Sorb-Cel М (1:3)	9	3	0.063	60±7	1.10	1.45	4
АСК + Sorb-Cel М (1:4)	9	3	0.062	64±5	0.51	1.44	4
АСК + Sorb-Cel М (1:5)	9	3	0.350	59±5	0.40	1.28	4
АСК + Sorb-Cel R (1:1)	12	4	0.021	42±4	-	6.00	1
АСК + Sorb-Cel R (1:2)	9	4	0.021	30±1	3.42	4.07	3
АСК + Sorb-Cel R (1:3)	6	4	0.080	77±1	2.02	2.52	3
АСК + Sorb-Cel R (1:4)	3	4	0.144	50±6	0.35	1.63	3
АСК + Sorb-Cel R (1:5)	3	4	0.102	50±5	0.37	1.55	4

Примечание: * результат 3 параллельных испытаний

Ацетилсалициловая кислота с Sorb-Cel® типов М и R в соотношении (1: 1) при распаде не поднималась на поверхность, что свидетельствует о недостаточности количество газообразующей смеси в составе таблеток.

Определяющим показателем для дальнейшего выбора соотношения является распадаемость, что сокращается при увеличении количества Sorb-Cel® (рис. 1). Наблюдается четкая зависимость между количеством Sorb-Cel® и временем распада.

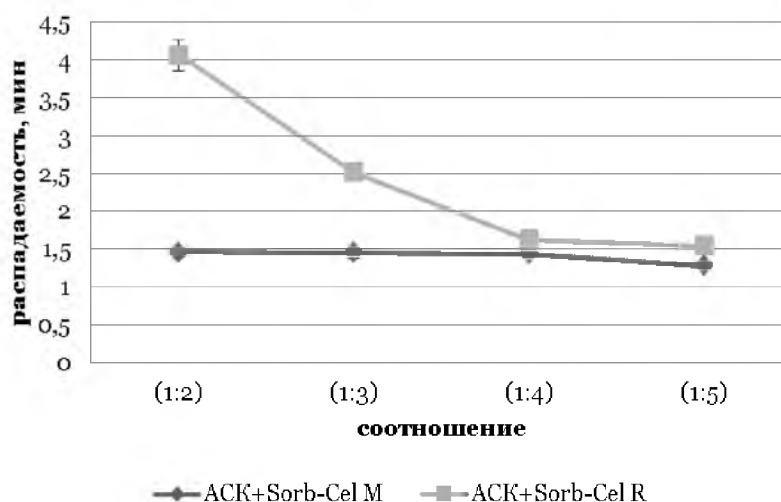


Рис. 1. Зависимость времени распада от соотношения ацетилсалициловой кислоты и Sorb-Cel®
 Fig. 1. Dependence of disintegration time from the ratio of acetylsalicylic acid and Sorb-Cel®

Проведенные исследования позволяют выбрать соотношение ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel® (1:3) как наиболее рациональную комбинацию. Однако для серийного изготовления шипучих таблеток такое сочетание не удовлетворяет производственные требования.

Интересным было исследовать влияние вспомогательных веществ различной природы на получение шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel® в соотношении (1:3). Для исследования отобрали самые распространённые вспомогательные вещества, встречающиеся в составе шипучих таблеток на фармацевтическом рынке [Тригубчак, 2014]. С щелочной фракции использовали натрия гидрокарбонат и натрия карбонат безводный, которые добавляли в количестве 20%. В качестве регулятора кислотности вводили натрия дигидрофосфат. Изучали также влияние разрыхляющих веществ таких как натрия карбоксиметилкрахмал и натрия кроскармеллоза [Kumar et al., 2012; Ежнед, 2015] на смену фармако-технологических свойств исследуемых шипучих таблеток. Составы на одну таблетку при добавлении солей натрия представлены в табл. 3.

Таблица 3
 Table. 3

Состав на одну таблетку при добавлении солей натрия
 Composition of one tablet when are added sodium salts

Серия	АСК, г	Sorb-Cel M, г	Sorb-Cel R, г	Натрия гидрокарбонат, г	Натрия карбонат безводный, г	Натрия дигидрофосфат, г	Натрия карбоксиметилкрахмал, г	Натрия кроскармеллоза, г
1	0.2	0.6	–	0.2	–	–	–	–
2	0.2	0.6	–	–	0.2	–	–	–
3	0.2	0.6	–	–	–	0.2	–	–
4	0.2	0.6	–	–	–	–	0.2	–
5	0.2	0.6	–	–	–	–	–	0.2
6	0.2	–	0.6	0.2	–	–	–	–
7	0.2	–	0.6	–	0.2	–	–	–
8	0.2	–	0.6	–	–	0.2	–	–
9	0.2	–	0.6	–	–	–	0.2	–
10	0.2	–	0.6	–	–	–	–	0.2

Результаты экспериментального изучения шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel M или Sorb-Cel R при добавлении солей натрия изображены в табл. 4. Анализируя полученные данные, следует отметить, что натрия кроскармеллоза однозначно улучшает внешний вид и устойчивость исследуемых таблеток к раздавливанию (серии 5 и 10). При добавлении натрия карбонат безводного наблюдалось повышение механической прочности шипучих таблеток. Это можно судить по самым низким показателям истираемости и высоким значением устойчивости таблеток к раздавливанию в сериях 2 и 7.

Таблица 4
Table. 4

Результаты исследования шипучих таблеток с ацетилсалициловой кислотой, Sorb-Cel® и солей натрия
The study results of effervescent tablets with acetylsalicylic acid, Sorb-Cel® and sodium salts

Серия	Сила выталкивания, МПа	Внешний вид, баллы	Истираемость, %	Устойчивость к раздавливанию, Н *	Время всплытия, мин	Распадаемость, мин	Прозрачность раствора, баллы
1	9	4	0.143	37±1	1.35	1.42	3
2	9	5	0.061	72±11	0.48	1.08	4
3	9	4	0.123	26±1	0.57	1.12	3
4	9	4	0.144	59±4	0.55	1.18	1
5	9	5	0.225	52±4	0.24	1.15	2
6	9	4	0.102	57±10	2.05	2.43	3
7	9	4	0.061	57±2	3.03	3.04	3
8	9	4	0.205	35±4	2.05	2.25	3
9	6	5	0.061	63±1	1.54	2.39	1
10	6	5	0.141	75±20	3.09	3.15	2

Примечание: * результат 3 параллельных испытаний

Определяющее влияние исследуемые соли натрия проявляют на распадаемость шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты проиллюстрировано графическом изображении на рис. 2. Результаты экспериментальных исследований показывают, что среди изучаемых солей натрия дигидрофосфат больше всех сокращает время распада шипучих таблеток.

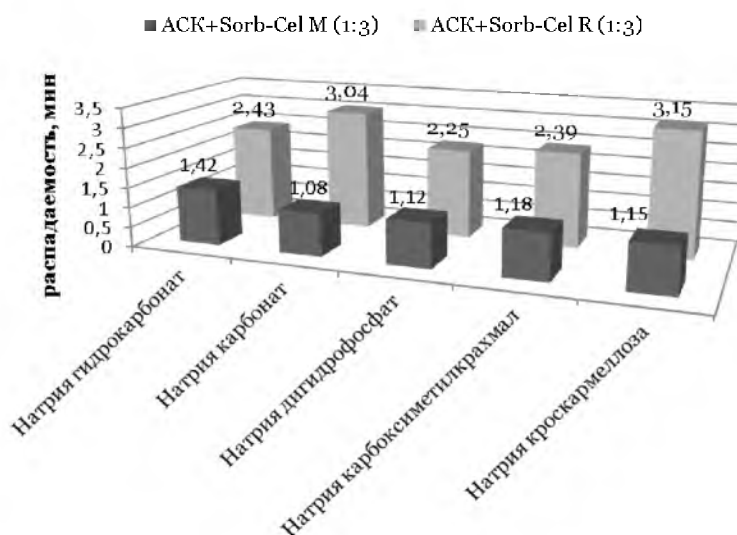


Рис. 2. Влияние солей натрия на время распада таблеток ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel® в соотношении (1:3)

Fig. 2. Effect of sodium salts at the disintegration time of tablets with acetylsalicylic acid and Sorb-Cel® in the ratio (1:3)

Также изучали полимерные вспомогательные вещества с группы плаздон. С этой целью получали таблетки согласно прописи, приведённой в табл. 5.

Изменения фармако-технологических свойств шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel M или Sorb-Cel R в зависимости от добавления плаздон видно из табл. 6.

Как показывают данные табл. 6 Kollicvat IR White практически вдвое уменьшает устойчивость таблеток к раздавливанию и удлиняет время распада, причем раствор после растворения таблеток имел коллоидную структуру и внешне напоминал молоко (серии 14 и 18). Другие исследуемые плаздон существенно повышают устойчивость таблеток к раздавливанию (серии 12 и 16 для Plasdone K-25, серии 13 и 17 для Plasdone K-29/32). Plasdone S-630, который часто встречается в прописях шипучих таблеток на отечественном фармацевтическом рынке и входит в состав серий 11 и 15, обеспечивает высокие показатели устойчивости шипучих таблеток к раздавливанию (197 и 218 Н для Sorb-Cel M и Sorb-Cel R соответственно), однако является непригодным для применения в комбинации с Sorb-Cel®, поскольку существенно продлевает время распада исследуемых таблеток (7.08 и 15.48 минут для Sorb-Cel M и Sorb-Cel R соответственно).

Таблица 5
Table. 5

Состав на одну таблетку при добавлении вспомогательных веществ с группы плаздон
Composition per tablet when are added excipients from the group plazdon

Серия	АСК, г	Sorb-Cel M, г	Sorb-Cel R, г	Plasdone S-630, г	Plasdone K-25, г	Plasdone K-29/32, г	Kollicoat IR White, г
11	0.2	0.6	–	0.2	–	–	–
12	0.2	0.6	–	–	0.2	–	–
13	0.2	0.6	–	–	–	0.2	–
14	0.2	0.6	–	–	–	–	0.2
15	0.2	–	0.6	0.2	–	–	–
16	0.2	–	0.6	–	0.2	–	–
17	0.2	–	0.6	–	–	0.2	–
18	0.2	–	0.6	–	–	–	0.2

Таблица 6
Table. 6

Результаты исследования шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel®
при добавлении плаздон
The study results of effervescent tablets of acetylsalicylic acid with Sorb-Cel® when are added plazdon

Серия	Сила выталкивания, МПа	Внешний вид, баллы	Истираемость, %	Устойчивость к раздавливанию, Н *	Время всплытия, мин	Распадаемость, мин	Прозрачность раствора, баллы
11	9	5	0.164	197±38	2.49	7.08	4
12	9	5	0.020	163±25	1.31	3.12	3
13	9	5	0.225	174±7	1.23	3.10	3
14	6	4	0.326	81±14	2.10	2.90	4
15	9	4	0.142	218±9	11.57	15.48	4
16	9	4	0.582	176±21	3.33	4.43	3
17	9	5	0.263	153±6	2.32	4.27	3
18	9	4	0.020	42±1	2.48	5.39	4

*Примечание: * результат 3 параллельных испытаний*

В шипучих таблетках сахара выполняют роль не только структурообразователей, но и корректоров вкуса [Тригубчак, 2014]. В нашем исследовании использовали сахара различной химической природы. Так, таблетоза 80 представляет собой агломераты лактозы моногидрата, целлактоза 80 состоит с 75 % лактозы моногидрата и 25 % порошковой целлюлозы. В исследование включили перлитол 200 SD (маннитол), неосорб PF (сорбитол) и Comprî-Zucker S как представитель сахарозы в сочетании с 2-5 % крахмала [European Pharmacopoeia..., 2015].

При изучении влияния дополнительного введения вспомогательных веществ с группы сахаров к ацетилсалициловой кислоте с Sorb-Cel M или Sorb-Cel R в соотношении (1:3) прибавляли 20 % исследуемого сахара. Для определения состава шипучих таблеток использовали табл. 7.

Влияние дополнительного введения вспомогательных веществ с группы сахаров отражают экспериментальные результаты исследования таблеток (табл. 8).

Полученные результаты оказались близкими и коррелируются в пределах статистической ошибки эксперимента. Среди исследуемых сахаров выделяется целлактоза 80 (серии 20 и 25), которая обеспечивает максимальное снижение силы выталкивания таблетки из матрицы, улучшает внешний вид лекарственной формы, а также увеличивает количество зависших частиц, что отражается показателем оценки прозрачности раствора. Сочетание ацетилсалициловой кислоты, Sorb-Cel R с неосорбом PF (сорбитол) или Comprî-Zucker S в одной таблетке сопровождается снижением истираемости и увеличением устойчивости к раздавливанию (серии 27, 28 соответственно).

Для уменьшения адгезивных свойств массы для таблетирования добавляли натрия стеарилфумарат и натрий лаурилсульфат по 1% от состава (табл. 9). Дополнительно в серии с натрия лаурилсульфат к ацетилсалициловой кислоте с Sorb-Cel M вводили щелочную фракцию (натрия гидрокарбонат) или разрыхлитель (натрия кроскармеллоза) с сохранением количественного соотношения (1:3:1). Прописи в расчёте на одну таблетку приведены в табл. 9.



Таблица 7
Table. 7

Состав на одну таблетку при изучении влияния дополнительного введения вспомогательных веществ с группы сахаров
Composition of one tablet in studying the effect additional introduction of excipients from the sugars group

Серия	АСК, г	Sorb-Cel M, г	Sorb-Cel R, г	Таблетоза 80, г	Целактоза 80, г	Перлитол 200 SD (маннитол), г	Неосорб PF (сорбитол), г	Compri-Zucker S, г
19	0.2	0.6	–	0.2	–	–	–	–
20	0.2	0.6	–	–	0.2	–	–	–
21	0.2	0.6	–	–	–	0.2	–	–
22	0.2	0.6	–	–	–	–	0.2	–
23	0.2	0.6	–	–	–	–	–	0.2
24	0.2	–	0.6	0.2	–	–	–	–
25	0.2	–	0.6	–	0.2	–	–	–
26	0.2	–	0.6	–	–	0.2	–	–
27	0.2	–	0.6	–	–	–	0.2	–
28	0.2	–	0.6	–	–	–	–	0.2

Таблица 8
Table. 8

Результаты исследования шипучих таблеток при изучении влияния дополнительного введения вспомогательных веществ с группы сахаров
The study results of effervescent tablets in studying the effect additional introduction of excipients from the sugars group

Серия	Сила выталкивания, МПа	Внешний вид, баллы	Истираемость, %	Устойчивость к раздавливанию, Н *	Время всплытия, мин	Распадаемость, мин	Прозрачность раствора, баллы
19	6	4	0.084	32±6	2.01	2.29	3
20	3	5	0.164	53±3	2.29	2.40	2
21	6	4	0.251	57±2	2.49	3.37	3
22	3	5	0.041	58±3	2.33	3.19	3
23	9	3	0.372	68±5	2.38	3.20	3
24	9	3	0.163	54±5	3.30	3.31	3
25	6	5	0.061	62±11	3.45	3.52	2
26	9	3	0.150	67±12	4.48	5.23	3
27	9	2	0.062	106±20	2.51	4.40	2
28	6	4	0.020	129±7	2.46	4.19	3

Примечание: * результат 3 параллельных испытаний

Таблица 9
Table. 9

Состав на одну таблетку при использовании лубрикантов
Composition per tablet when are used lubricants

Серия	АСК, г	Sorb-Cel M, г	Sorb-Cel R, г	Натрия гидрокарбонат, г	Натрия кроскар-меллоза, г	Натрия стеарилфумарат, г	Натрия лаурилсульфат, г
29	0.330	0.660	–	–	–	0.010	–
30	0.330	0.660	–	–	–	–	0.010
31	0.330	–	0.660	–	–	0.010	–
32	0.330	–	0.660	–	–	–	0.010
33	0.198	0.594	–	0.198	–	–	0.010
34	0.198	0.594	–	–	0.198	–	0.010

При введении в состав массы для таблетирования исследуемых смазочных веществ отмечено несколько ниже результаты силы выталкивания и соответственно улучшение внешнего вида шипучих таблеток (табл. 10). Время распада продлевалось и даже превышало допустимые нормы в серии 32 [Державна Фармакопея..., 2008].

Таблица 10
Table. 10

**Результаты исследования шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel®
и смазочными веществами**
The study results of effervescent tablets with acetylsalicylic acid, Sorb-Cel® and lubricants

Серия	Сила выгалькивания, МПа	Внешний вид, баллы	Истираемость, %	Устойчивость к раздавливанию, Н *	Время всльгтия, мин	Распадаемость, мин	Прозрачность раствора, баллы
29	9	4	0.043	20±1	1.23	1.46	2
30	6	4	0.062	31±5	2.14	4.52	4
31	6	4	0.080	83±7	2.38	3.52	3
32	6	4	0.081	76±12	7.19	7.55	4
33	9	4	0.062	30±7	1.57	4.35	3
34	6	5	0.424	52±7	0.25	3.39	4

Примечание: * результат 3 параллельных испытаний

На основе проведенных экспериментальных исследований наилучшие значения всех исследуемых показателей получили шипучие таблетки при использовании ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel M и натрия кроскармеллозы в соотношении (1:3:1) при добавления 1 % натрия лаурилсульфат (серия 34).

Заключение

Результаты исследования подтверждают, что Sorb-Cel E не пригоден для изготовления шипучих таблеток по показателям силы выгалькивания и времени распада. Поэтому Sorb-Cel E рекомендуется использовать для производства только саше.

Проведенные исследования позволяют выбрать соотношение ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel M и Sorb-Cel R (1: 3) как наиболее рациональную комбинацию. Однако для серийного изготовления шипучих таблеток такое сочетание не удовлетворяет производственные требования.

Натрия кроскармеллоза однозначно улучшает внешний вид и устойчивость исследуемых таблеток к раздавливанию. При добавлении натрия карбонат безводного наблюдалось повышение механической прочности шипучих таблеток. Натрия дигидрофосфат больше всех сокращает время распада шипучих таблеток. Kollicvat IR White практически вдвое уменьшает устойчивость таблеток к раздавливанию и удлиняет время распада, причем раствор после растворения таблеток имел коллоидную структуру и внешне напоминал молоко. Plasdone K-25 и Plasdone K-29/32 существенно повышают устойчивость таблеток к раздавливанию. Plasdone S-630 обеспечивает высокие показатели устойчивости шипучих таблеток к раздавливанию, однако является непригодным для применения в комбинации с Sorb-Cel®, поскольку существенно продлевает время распада исследуемых таблеток. Целлактоза 80 обеспечивает максимальное снижение силы выгалькивания таблетки из матрицы, улучшение внешнего вида лекарственной формы, а также увеличение количества зависших частиц, что отражается показателем оценки прозрачности раствора. Сочетание ацетилсалициловой кислоты, Sorb-Cel R с неосорбом PF (сорбитол) или Comprig-Zucker S в одной таблетке сопровождается снижением истираемости и увеличением устойчивости к раздавливанию. При введении в состав массы для таблетирования натрия стеарилфумарат или натрия лаурилсульфат отмечено несколько ниже результаты силы выгалькивания и соответственно улучшения внешнего вида шипучих таблеток.

На основе проведенных экспериментальных исследований наилучшие значения всех исследуемых показателей получили при использовании ацетилсалициловой кислоты с Sorb-Cel M и натрия кроскармеллозой в соотношении (1:3:1) при добавления 1 % натрия лаурилсульфат.

Список литературы References

- Громова Л. И., Марченко А. Л. 2011. Особенности технологии шипучих таблеток. В кн.: ВСФО Задания Олимпиады. Санкт-Петербург, Изд-во СПбГУ: 1-3.
- Gromova L. I., Marchenko A. L. 2011. Technology features of effervescent tablets. In: VSFO Olympics Targets. Sankt-Peterburg, SPbGU: 1-3. (in Russian).
- Кожевникова Н. В. и др. 2010. Сравнительная оценка применения ацетилсалициловой кислоты и ацетилсалициловой совместно с янтарной кислотой у больных ИБС. Вестник современной клинической медицины, 2 (3): 32-34.
- Kozhevnikova N. V. i dr. 2010. Comparative evaluation of the use of aspirin and aspirin together with succinic acid in patients with coronary artery disease. Journal of Modern Clinical Medicine, 2 (3): 32-34. (in Russian).
- Шевченко А.М. 2009. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм. Автореф. дис....докт.фарм.наук. Пятигорск, 44 с.

Shevchenko A.M. 2009. Methodological aspects of the development of the technology of instant solid dosage forms. Author. Dis. ... Doctor. Pharm. Sciences. Pjatigorsk, 44 p. (in Russian).

Басакіна І.І. та інші. 2010. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 4. Сучасні аспекти створення та виробництва шипучих таблеток. Фармацевтичний часопис, 4 (16): 82-86.

Basakina I.I. ta inshi. 2010. Modern state of creation, production and research of tablet drugs. Post 4. The modern aspects of development and manufacturing of effervescent tablets. Pharmaceutical review, 4 (16): 82-86. (in Ukrainian).

Басакіна І.І. та інші. 2012. Оптимізація складу та технології виробництва шипучих таблеток «Комбітусин». Український медичний альманах, 15 (5): 22-25.

Basakina I.I. ta inshi. 2012. Optimization of the composition and manufacturing technology of effervescent tablets «Combittussin». Ukrainian Medical Almanac, 15 (5): 22-25. (in Ukrainian).

Державна Фармакопея України. 2001. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків, РІРЕГ, 556.

State Pharmacopoeia of Ukraine. 2001. The State Enterprise "Scientific and expert pharmacopoeia center". 1st ed. Kharkiv, RIREH, 556. (in Ukrainian).

Державна Фармакопея України. 2008. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 2. Харків, Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 620.

State Pharmacopoeia of Ukraine. 2008. The State Enterprise "Scientific and expert pharmacopoeia center". 1st ed. 2. Supplement Kharkiv State Enterprise "Scientific and expert pharmacopoeia center", 620. (in Ukrainian).

Ежнед М.А. та інші. 2015. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток. Фармацевтичний часопис, 2 (34): 130-135.

Yezhned M.A. ta inshi. 2015. Modern state of creation, production and research of tablet drugs. Post 18. Features of use and characteristics Disintegrators in the manufacture of tablets. Pharmaceutical review, 2 (34): 130-135. (in Ukrainian).

Тригубчак О.В. 2014. Маркетингові дослідження ринку шипучих таблеток. Здобутки експериментальної і клінічної медицини, 2 (21): 22-25.

Trygubchak O.V. 2014. Market Research effervescent tablets. Achievements of Experimental and Clinical Medicine, 2 (21): 22-25. (in Ukrainian).

Тригубчак О.В., Грошовий Т.А. 2014. Дослідження фармако-технологічних властивостей Sorb-Cel® при отриманні шипучих таблеток. В кн.: Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії. Матеріали I Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (Харків, 7-8 листопада 2014 р.). Харків. В-во НФаУ: 174-175.

Trygubchak O.V., Groshovij T.A. 2014. Research pharmaco-technological properties Sorb-Cel® receipt effervescent tablets. In: Technological and biopharmaceutical aspects of drugs of different orientation action. Proceedings of the I International Scientific and Practical Internet Conference (Kharkiv, 7-8 November 2014). Kharkiv. NPhU: 174-175. (in Ukrainian).

European Pharmacopoeia Online 8th Edition 2015 (8.5). Available at: <http://online6.edqm.eu/ep805/>

Ganesh M. Bajaj. et al. 2014. A review: revisit with decade of progress on challenges for development of dispersible tablet. IAJPR, 4(6): 2672-2681.

Josep M. et al. 2014. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. International Journal of Pharmaceutics, 470: 15-27.

Kumar G.P., Nirmala R. 2012. Fundamental Aspects of Superdisintegrants: A Concise Review. Journal of Global Pharma Technology, 4: 1-12.

Sorb-Cel – a ready-to-use effervescent co-processed base. Available at: <http://www.impag.ch/index.php?id=2237&L=1> (16. July 2014)

Sorb-Cel E. Available at: <http://blanver.com.br/en/prod-pharma-sorb-cel-e>

Sorb-Cel M. Available at: <http://blanver.com.br/en/prod-pharma-sorb-cel-m>

Swarbrick J. 2007. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York – London, Informa Healthcare, 3rd ed., 4128.

Thoma K. 1987. Pharmaceutical availability as an essential criterion of quality. Sci. Techn. Prac. Pharm., 3 (11): 39-50.

Xavier Sarrias, Sales Manager. 2014. Sorb-Cel ready-to-use effervescent. Simple and efficient production of tablets, granules, powders and sachets with the co-processed effervescent compound from Blanver. Pharma & Healthcare News. 19: 6.