



УДК 615.453+615.012: 615.453.6

ИЗУЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СОСТАВА ТАБЛЕТОК ТОРСИД

STUDYING OF QUANTITATIVE PHARMACEUTICAL FACTORS FOR OPTIMIZATION OF STRUCTURE OF TABLETS TORSID

С.Н. Гуреева
S.N. Gureeva

*Публичное акционерное общество «Фармак».,
Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63*

*Public joint-stock company «Farmak»
Ukraine, 04080, Kiev, Frunze St., 63*

E-mail: scpub_pharm@ukr.net

Ключевые слова: таблетки, Торсид, Торсемид, прямое прессование, математическое планирование эксперимента.

Key words: tablets, Torsid, Torasemide, direct compression, mathematical planning of experiment.

Аннотация. С помощью симметричного композиционного ротатабельного равномерного плана проведена оптимизация состава таблеток Торсид методом прямого прессования. Изучены количественные факторы и их влияние на показатели качества таблеток. Взаимосвязь между изученными количественными факторами и фармако-технологическими показателями качества таблеток Торсид описана уравнениями регрессии второго порядка и представлена в виде графических зависимостей.

Resume. By means of fractional factor experiment and regressive analysis optimization of composition is conducted for the components of tablet Torside by the method of the direct compression. Quantitative factors and their influence are studied on the indexes of quality of tablets. For the ground of influence of every factor on all indicators of quality of tablets equalization of regression is used the second order and presented in graphical form relationships.

Введение

Фармацевтическая разработка и внедрение в промышленное производство инновационных твердых лекарственных форм является важной технологической задачей сегодня [Гуреева, 2014].

Выбор оптимального состава лекарственного препарата зависит как от физико-химических и технологических свойств действующих и вспомогательных веществ, так и от их количества в таблетке [Белей та інші. 2009].

На первом этапе исследования с целью разработки оптимального состава таблеток Торсид с действующим веществом Торасемид было изучено влияния качественных факторов – природы вспомогательных веществ трех групп: наполнителей, скользящих и разрыхлителей [Гуреева, 2012].

Целью настоящей работы было изучение влияния двух количественных факторов на фармако-технологические свойства для разработки оптимального состава таблеток Торсид.

При изучении двух количественных факторов в разработке оптимального состава таблеток Торсид использовали симметричный композиционный ротатабельный равномерный план. Взаимосвязь между изученными факторами и фармако-технологическими показателями таблеточных масс и таблеток Торсид описывали уравнениями регрессии второго порядка [Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації., 2008].

Цель

Цель исследования – исследование влияния количественных фармацевтических факторов для оптимизации состава таблеток Торсид.

Задачи исследования:

1. Обоснование количественного состава эксципиентов для оптимизации состава таблеток Торсид.

2. Оптимизация состава таблеток Торсид с помощью симметричного композиционного ротатабельного равномерного плана для приготовления методом прямого прессования.

3. Выбор оптимального состава таблеток Торсид в зависимости от физико-химических и технологических свойств действующего и вспомогательных веществ.



Материалы и методы исследования

Таблеточные массы и таблетки исследовали по основным фармако-технологическим показателям: насыпная плотность, угол естественного откоса, истираемость, прочность к раздавливанию и распадаемость. Для дальнейших исследований с целью разработки оптимального состава таблеток Торсид были отобраны в качестве наполнителя таблетоза 80, разрыхлителя – крахмал преджелатинизированный 1500, скользящих и смазывающих веществ – магния стеарат и аэросил 200.

При создании оптимального состава таблеток Торсид было изучено два фактора – количество крахмала преджелатинизированного 1500 и аэросила 200 в составе таблеток. Для определения их количества был использован симметричный композиционный ротатабельный униформ-план с изучением каждого фактора на 5-ти уровнях, учитывая «звездные» точки для расширения границ поиска оптимума.

Результаты и обсуждение

Фармацевтические факторы и их уровни, которые использованы для экспериментальных исследований в процессе разработки оптимального состава таблеток, приведены в таблице 1. Количество магния стеарата в составе таблеток Торсид составляло 1%.

Таблица 1
Table. 1

Фармацевтические факторы и их уровни для выбора оптимального состава таблеток Торсид
Pharmaceutical factors and their levels for a choice of optimum structure of tablets Torsid

Факторы	Интервал варьирования	Уровни факторов				
		Нижняя звездная точка «- α»	Нижний «-»	Основной «0»	Верхний «+»	Верхняя звездная точка «+ α»
x_1 – количество крахмала преджелатинизированного 1500 (Starch 1500) в таблетке, % от средней массы таблетки	3	15.756	17	20	23	24.242
x_2 – количество аэросила 200 в таблетке, % от средней массы таблетки	0.5	0.29	0.5	1	1.5	1.71

Матрица планирования эксперимента и результаты исследования модельных смесей и таблеток Торсид представлена в таблице 2.

Таблица 2
Table. 2

Матрица планирования эксперимента с помощью симметричного композиционного ротатабельного униформ-плана и результаты исследования модельных смесей и таблеток Торсид
Matrix of planning of experiment by means of the symmetric composite rotatability of uniforms plans and results of research of model mixes and tablets Torsid

№	x_1	x_2	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6	y_7
1	+	+	0.616	0.699	3.80	33.8	77	0.29	0.12
2	-	+	0.553	0.733	2.60	40.3	73	0.23	0.45
3	+	-	0.552	0.732	4.10	39.2	49	0.38	0.27
4	-	-	0.575	0.762	3.50	32.3	79	0.27	0.25
5	+α	0	0.638	0.811	4.10	39.6	48	0.39	0.29
6	-α	0	0.611	0.721	3.40	39.3	78	0.21	0.26
7	0	+α	0.544	0.780	2.45	40.4	79	0.17	0.20
8	0	-α	0.647	0.838	4.98	35.7	46	0.34	0.28
9	0	0	0.574	0.743	5.76	32.5	73	0.25	0.17
10	0	0	0.575	0.740	5.34	34.2	69	0.27	0.18
11	0	0	0.576	0.752	5.55	34.1	67	0.24	0.15
12	0	0	0.574	0.763	5.44	34.2	66	0.29	0.15
13	0	0	0.574	0.755	5.65	34.4	73	0.27	0.20
14	0	0	0.575	0.754	5.33	33.6	74	0.28	0.17
15	0	0	0.576	0.752	5.66	33.8	71	0.27	0.16
16	0	0	0.574	0.753	5.76	34.6	70	0.28	0.16

Примечание:

y_1 – насыпная плотность до усадки, г/мл; y_2 – насыпная плотность после усадки, г/мл; y_3 – сыпучесть, г/с; y_4 – угол естественного откоса, y_5 – стойкость таблеток к раздавливанию, Н; y_6 – истираемость таблеток,%; y_7 – распадаемость таблеток, мин.



При составлении рецептуры таблеток Торсид в тех случаях, когда согласно плану эксперимента суммарное количество действующего и вспомогательных веществ (крахмала преджелатинизированного 1500, аэросила 200 и магния стеарата) составляло менее 0.16 г, до необходимой массы таблетки доводили с помощью таблетозы 80. Следовательно, количество таблетозы 80 в составе таблеток Торсид в каждой серии опытов было различным.

Взаимосвязь между изученными факторами и свободной насыпной плотностью модельных порошковых смесей Торсид описывается уравнением регрессии:

$$y_1 = 0.575 + 0.02x_2 + 0.0215x_1x_2 + 0.015x_1^2 + 0.015x_2^2,$$

(в этом и нижеприведенных уравнениях регрессии статистически не значимые коэффициенты не включены).

Согласно уравнению регрессии, на значение свободной насыпной плотности влияет количество крахмала преджелатинизированного в таблеточной массе, с увеличением количества которого повышается значение y_1 . Проявляется существенная значимость взаимодействия между факторами, которая указывает на то, что в зависимости от того, на каком уровне изучаются факторы, изменяется значение насыпной плотности до усадки. Взаимосвязь между изученными факторами и насыпной плотностью порошковых масс после усадки описывается следующим уравнением:

$$y_2 = 0.75 + 0.01x_1 - 0.02x_2 - 0.01x_1^2 + 0.01x_2^2$$

Анализ уравнения регрессии насыпной плотности после усадки свидетельствует о влиянии крахмала преджелатинизированного на этот показатель, при увеличении количества которого повышается величина насыпной плотности после усадки. Аэросил также влияет на этот показатель, при повышении его количества в составе таблетки понижается величина насыпной плотности после усадки. Взаимодействие двух изучаемых факторов незначимое по отношению к данному показателю качества, а квадратические коэффициенты имеют одинаковую величину.

Взаимосвязь между изученными факторами и сыпучестью порошковых масс описывается следующим уравнением:

$$y_3 = 5.56 + 0.35x_1 - 0.60x_2 - 0.96x_1^2 - 0.98x_2^2$$

Сыпучесть (y_3) наиболее связана с влиянием аэросила, при увеличении количества которого она ухудшается, а увеличение количества крахмала преджелатинизированного улучшает этот показатель качества. Проявляется значимость взаимодействия между факторами, что показывает, как изменяется значение сыпучести таблеточных масс в зависимости от уровня изучения факторов. Взаимосвязь между изученными факторами и величиной угла естественного откоса порошковых масс описывается следующим уравнением:

$$y_4 = 33.93 + 1.16x_2 - 3.35x_1x_2 + 2.17x_1^2 + 1.47x_2^2$$

Величина угла естественного откоса (y_4) во всех сериях экспериментов указывает на пригодность таблеточных масс для получения таблеток методом прямого прессования. Влияние крахмала преджелатинизированного является незначимым. При увеличении количества аэросила показатель угла естественного откоса ухудшается, это указывает на необходимость выбора оптимального количества этой составляющей модельной смеси. Угол естественного откоса зависит от наличия обоих вспомогательных веществ, для квадратических коэффициентов более влиятельным является крахмал преджелатинизированный. Взаимосвязь стойкости к раздавливанию с изучаемыми факторами представлена следующим уравнением регрессии:

$$y_5 = 70.39 - 8.55x_1 + 8.58x_2 + 8.50x_1x_2 - 2.02x_1^2 - 2.27x_2^2$$

В уравнении регрессии статистически значимы линейные коэффициенты, коэффициент взаимодействия и квадратичные коэффициенты. В таких случаях влияние изученных факторов на стойкость таблеток к раздавливанию рационально рассматривать с помощью однофакторных графических зависимостей. В тех случаях, когда уравнение регрессии адекватное, можно рассматривать различные варианты сочетания уровней факторов на рисунке. Это дает возможность прогнозировать стойкость таблеток к раздавливанию при различных значениях двух факторов. Кроме того, стойкость таблеток Торсид к раздавливанию является определяющим показателем, характеризующим возможность получать таблетки прямым прессованием, так как по другим показателям (стираемость и распадаемость) получены результаты, отвечающие фармакопейным требованиям [Государственная фармакопея Украины, 2001].

Влияние количества крахмала преджелатинизированного на стойкость таблеток Торсид к раздавливанию при различных количествах аэросила (x_2) в их составе показано на рисунке 1.

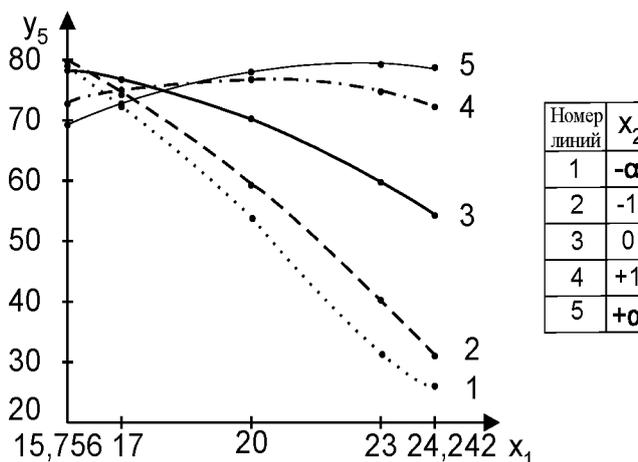


Рис. 1. Влияние количества крахмала преджелатинизированного на стойкость таблеток Торсид к раздавливанию
 Fig. 1. Influence of amount of starch pregelated on firmness of tablets Torsid to crush

Анализ рисунка показывает, что с увеличением количества крахмала преджелатинизированного в составе таблеток Торсид их стойкость к раздавливанию уменьшается. Это происходит в тех случаях, когда количество аэросила 200 в составе таблеток составляет 0.29 % (линия 1), 0.50% (линия 2) и 1.00% (линия 3). При содержании в составе таблеток 1.5 и 1.71% аэросила (линии 4 и 5) наблюдается увеличение стойкости таблеток Торсид к раздавливанию.

Влияние количества аэросила 200 на стойкость таблеток Торсид к раздавливанию показано на рис. 2.

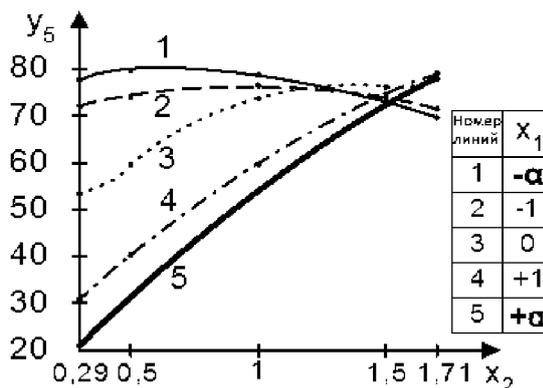


Рис. 2. Влияние количества аэросила 200 на стойкость таблеток Торсид к раздавливанию
 Fig. 2. Influence of quantity aero force 200 on firmness of tablets Torsid to crush

Анализ рисунка показал, что с увеличением количества аэросила 200 в составе таблеток Торсид их прочность к раздавливанию повышается (линии 3, 4 и 5). Происходит это в тех случаях, когда количество крахмала преджелатинизированного в составе таблеток составляет 20, 23 и 24.24%. В тех случаях, когда количество крахмала преджелатинизированного в составе таблеток Торсид составляет 15.75% (линия 1) и 17% (линия 2), наблюдается обратная зависимость. Такой тип зависимости можно объяснить существенным значением коэффициента взаимодействия b₁₂=8.50.

Истираемость таблеток Торсид взаимосвязана с изученными факторами следующим уравнением регрессии:

$$y_6 = 0.27 + 0.05x_1 - 0.05x_2 + 0.02x_1x_2$$

Анализ уравнения регрессии показал, что истираемость таблеток Торсид уменьшается при увеличении в их составе аэросила и повышается при увеличении крахмала преджелатинизированного. Значение коэффициентов для обоих факторов одинаково. Отметим, что истираемость таблеток Торсид во всех сериях опытов не превышала 0.5%, что указывает на оптимальное решение задачи в отношении сочетания количества вспомогательных веществ.

Взаимосвязь изученных факторов и распаваемости таблеток Торсид представлена уравнением регрессии:

$$y_7 = 0.17 - 0.06x_1 - 0.01x_2 - 0.09x_1x_2 + 0.03x_1^2 + 0.05x_2^2$$



Согласно уравнению регрессии, с увеличением количества крахмала преджелатинизированного и аэросила в составе таблеток время их распадаемости уменьшается. Значение распадаемости таблеток Торасемида во всех сериях опытов не превышало 1 мин.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан оптимальный состав таблеток Торсид, в который введено: Торасемида – 10 мг, крахмала преджелатинизированного 1500 – 23%, магния стеарата и аэросила 200 – по 1% от средней массы таблетки и таблетозы 80 до средней массы таблетки 160 мг.

Выводы

1. Методом математического планирования с использованием симметричного композиционного ротатбельного равномерного плана определено количество основных вспомогательных веществ: аэросила и крахмала преджелатинизированного в составе таблеток Торсид.

2. Взаимосвязь изученных факторов и показателей качества таблеток представлена уравнением регрессии второго порядка, что дает возможность обоснования влияния каждого фактора на все показатели качества таблеток. Линии равного выхода влияния количества аэросила и количества крахмала преджелатинизированного на стойкость к раздавливанию таблеток Торсид дают возможность проанализировать степень влияния изученных факторов на данный показатель качества.

Список литературы References

Гуреева С.Н. 2014. Фармацевтическая разработка и внедрение в промышленное производство инновационных твердых лекарственных форм. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина и фармация. Белгород. 28. 24(195): 177–179.

Gureeva S.N. 2014. Farmaceuticheskaja razrabotka i vnedrenie v promyshlennoe proizvodstvo innovacionnyh tverdyh lekarstvennyh form [Pharmaceutical development and deployment in industrial production of innovative firm dosage forms]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina i farmacija. Belgorod. Vyp. 28. 24(195): 177–179. (in Russian)

Государственная фармакопея Украины. 2001. Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр». 1-е изд. Харьков: PIPEG, 556.

Gosudarstvennaja farmakopeja Ukrainy [State pharmacopeia of Ukraine]. 2001. Gosudarstvennoe predprijatje «Nauchno-jekspertnyj farmakopejnyj centr». 1-e izd. Har'kov: RIREG, 556. (in Russian)

Белей Н.М. та інші. 2009. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток. Фармацевтичний часопис. 4(12): 77–80.

Belej N.M. ta inshi. 2009. Suchasnij stan stvorennja, virobnictva ta doslidzhennja tabletkovanih likars'kih preparativ [Modern state creation, production and study of tabletmagic drugs. Message 1. Physical and technological properties of medicinal and auxiliary substances and their influence on the choice of the scheme of production of tablets]. Povidomlennja 1. Fizichni ta tehnologichni vlastivosti likars'kih i dopomi-zhnih rechovin ta ih vpliv na vibir shemi virobnictva tabletok. Farmaceutichnij chasopis. № 4(12): 77–80. (in Ukrainian)

Гуреева С. М. 2012. Розробка оптимального складу та біофармацевтичні дослідження твердої лікарської форми – таблеток «Торсид». Український журнал лабораторної та клінічної медицини. 7(2): 57–59.

Gureeva S. M. 2012. Rozrobka optimal'nogo skladu ta biofarmaceutichni doslidzhennja tverdoї li-kars'koї formi – tabletok «Torsid» [Development of the optimal composition and biopharmaceutical studies of solid dosage forms – tablets «Torsed»]. Ukraїns'kij zhurnal laboratornoї ta kliničnoї medicini. 7(2): 57–59. (in Ukrainian)

Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. 2008. За заг. ред. Грошового Т.А. – Тернопіль: ТДМУ, 368.

Matematichne planuvannja eksperimentu pri provedenni naukovih doslidzhen' v farmacii [Mathematical experiment planning at research in pharmacy]. 2008. Za zag. red. Groshovogo T.A. – Ternopil': TDMU, 368. (in Ukrainian)