**ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІД ЧАС РОЗРОБЛЕННЯ
СКЛАДУ ТАБЛЕТОК АМЛОДИПІНУ З ЕНАЛАПРИЛОМ****Ключові слова:** допоміжні речовини, фармакотехнологічні показники,
дисперсійний аналіз, ранжовані ряди перевагN. S. Behei (<https://orcid.org/0000-0003-3913-6266>),O. V. Tryhubchak (<https://orcid.org/0000-0001-9140-3064>)

Farmak JSC, Kyiv

**PHARMACO-TECHNOLOGICAL RESEARCHES FOR DEVELOPMENT OF TABLETS
COMPOSITION WITH AMLODIPIN AND ENALAPRIL****Key words:** excipients, pharmaco-technological parameters, dispersion analysis, ranked rows of
benefits

В Україні відзначається один із найвищих показників смертності від серцево-судинних захворювань у Європі, що становить 772,1 випадків серед чоловіків та 440,9 серед жінок на 100 000 населення.

Відповідно до інформаційного бюлетеня ВООЗ, однією з 10 провідних причин смерті у світі є артеріальна гіпертензія (1,1 млн. осіб) і ця кількість із кожним роком збільшується [3].

Для лікування артеріальної гіпертензії використовують препарати, що діють на ренін-ангіотензинову систему, сечогінні препарати, блокатори бета-адренорецепторів, антагоністи кальцію та периферичні вазодилататори, які відрізняються дозою, діючою речовиною та механізмом дії [7].

У більшості випадків монотерапія є неефективною, тому потребує поєднання декількох речовин із різних фармакотерапевтичних груп. У схеми лікування артеріальної гіпертензії найчастіше включають еналаприл. Він блокує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, що призводить до пригнічення активності ренін-ангіотензинової системи, крім цього, зменшується вивільнення норадреналіну, збільшується утворення брадикініну та вазодилатуючих простагландинів, сповільнюється вивільнення альдостерону та покращується нирковий кровообіг (зменшується затримка натрію) [5]. Одним із найчастіше призначуваних препаратів є амлодипін, належить до дигідропіридинів 3-го покоління і має найбільш універсальний механізм дії в області кальцієвих каналів клітинних мембран. Незважаючи на загальний механізм дії антагоністів кальцію – блокування повільних кальцієвих каналів L-типу в клітинах гладеньких м'язів судинної стінки і кардіоміоцитах, амлодипін має переваги щодо впливу на кальцієві канали і зв'язується не тільки з дигідропіридиновими місцями зв'язування («рецепторами»), а й із «рецепторами», чутливими до інших недигідропіридинових антагоністів кальцію [6]. Тому доцільним є розроблення комбінованих таблеток еналаприлу з амлодипіном.

Метою цієї роботи було вивчити вплив допоміжних речовин (ДР) на фармакотехнологічні показники (ФТП) напівпродуктів та таблеток еналаприлу з амлодипіном.

Матеріали та методи дослідження

У ході роботи використовували еналаприлу малеат фірми Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd (Китай) та амлодипін бесилат фірми Anek Prayog (Індія). Досліджувані ДР згрупували у 6 факторів за функціональним призначенням (табл. 1).

Фактори та їх рівні, що вивчали під час розроблення таблеток амлодипіну з еналаприлом

Фактор	Рівень фактора
А – наповнюючі речовини	a ₁ – МКЦ 101 a ₂ – сахароза a ₃ – кальцію гідрофосфат a ₄ – крохмаль кукурудзяний a ₅ – крохмаль прежелатинизований
В – розпушуючі речовини	b ₁ – натрію кроскармелоза b ₁ ¹ – повідон К 17 b ₂ ² – повідон XL-10 b ₃ ³ – натрію крохмаль гліколят b ₄ ⁴ – крохмаль картопляний
С – зв'язуючі речовини	c ₁ – крохмаль прежелатинизований c ₂ ¹ – макрогол 20 c ₃ ² – повідон К 17 c ₄ ³ – повідон К 30 c ₅ ⁴ – гіпромелоза Е 5
Д – ковзні речовини	d ₁ – аеросил 200 d ₁ ¹ – аероперл 300 d ₂ ² – тальк d ₃ ³ – неусілін US-2 d ₄ ⁴ – аеросил+тальк (1:1)
Е – змащувальні речовини	e ₁ – магнію стеарат e ₂ ¹ – кальцію стеарат e ₃ ² – кислота стеаринова e ₄ ³ – натрію стеарилфумарат e ₅ ⁴ – ПЕГ 4000
F – стабілізуючі речовини	f ₁ – натрію гідрокарбонат f ₁ ¹ – кислота малеїнова f ₂ ² – кислота лимонна f ₃ ³ – магнію карбонат f ₄ ⁴ – кислота молочна

Для реалізації експерименту використовували метод математичного планування на основі гіпер-греко-латинського квадрату другого порядку [4]. План експерименту наведено у табл. 2.

Отримання таблеток здійснювали методом пресування з попередньою вологою грануляцією [2].

У грануляті досліджували втрату в масі під час висушування [1]. Таблетну масу випробовували згідно з фармакопейними методиками за показниками – насипна густина, густина після ущільнення, текучість, кут відкосу [8]. Для таблеток визначали такі ФТП: однорідність маси, стійкість таблеток до роздавлювання, стираність та розпадання. Методики дослідження описано у Державній фармакопеї України [8].

Експериментальні результати піддавали дисперсійному аналізу, на основі якого будували ранжовані ряди переваг і робили висновки про вплив ДР на ФТП.

Результати дослідження та обговорення

Результати дослідження ФТП напівпродуктів та таблеток наведено в табл. 2.

Результати дослідження ФТП напівпродуктів та таблеток амлодіпину з еналаприлом

	A	B	C	D	E	F	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'	y_8	y_8'	y_9	y_9'	y_{10}	y_{10}'
1	a_1	b_1	c_1	d_1	e_1	f_1	2,57	2,35	0,259	0,267	0,331	0,332	45,8	49,3	46,1	45,8	5	5	1,69	1,73	202,6	273,2	0,02	0,02	11,25	11,82
2	a_1	b_2	c_2	d_2	e_2	f_2	0,52	0,92	0,323	0,318	0,416	0,407	36,5	36,0	44,1	42,1	5	4	1,28	1,93	218,7	221,4	0,01	0,02	48,00	45,00
3	a_1	b_3	c_3	d_3	e_3	f_3	2,73	2,22	0,310	0,319	0,385	0,385	27,3	30,1	41,0	42,9	5	4	0,69	0,79	199,5	249,4	0,02	0,05	35,00	32,00
4	a_1	b_4	c_4	d_4	e_4	f_4	2,80	3,03	0,263	0,274	0,332	0,331	28,0	31,6	41,5	39,3	5	4	0,89	0,85	204,8	251,4	0,04	0,19	60,00	60,00
5	a_1	b_5	c_5	d_5	e_5	f_5	0,56	0,77	0,305	0,294	0,381	0,362	33,6	38,3	44,3	43,7	5	5	0,87	0,72	170,2	168,8	0,04	0,01	37,00	40,00
6	a_2	b_1	c_2	d_3	e_4	f_5	0,99	1,08	0,518	0,512	0,631	0,634	16,0	17,1	43,0	41,6	4	4	1,05	0,92	140,0	150,0	0,23	0,25	10,00	12,00
7	a_2	b_2	c_3	d_4	e_5	f_1	0,76	0,98	0,704	0,698	0,808	0,786	8,3	8,2	39,6	39,0	4	4	2,22	2,01	146,8	139,1	0,27	0,26	4,98	5,10
8	a_2	b_3	c_4	d_5	e_1	f_2	0,61	0,53	0,620	0,618	0,704	0,701	10,3	10,8	38,4	38,3	5	5	0,94	0,62	127,2	126,4	0,28	0,31	7,30	7,75
9	a_2	b_4	c_5	d_1	e_2	f_3	0,96	0,96	0,545	0,538	0,635	0,626	11,8	11,4	39,9	41,4	5	5	1,13	1,00	144,8	144,1	0,32	0,31	8,12	8,37
10	a_2	b_5	c_1	d_2	e_3	f_4	1,59	1,44	0,633	0,667	0,736	0,729	8,5	7,6	38,9	39,9	2	2	3,89	4,16	63,5	63,5	1,62	1,80	5,03	5,10
11	a_3	b_1	c_3	d_5	e_2	f_4	1,22	1,36	0,711	0,726	0,853	0,849	9,3	9,7	38,6	39,5	4	5	0,49	0,47	81,6	81,7	0,16	0,18	9,48	9,67
12	a_3	b_2	c_4	d_1	e_3	f_5	2,89	2,41	0,791	0,780	0,914	0,907	10,0	9,8	37,9	39,0	4	5	0,5	0,73	75,5	74,9	0,21	0,22	60,00	60,00
13	a_3	b_3	c_5	d_2	e_4	f_1	1,39	1,25	0,664	0,662	0,796	0,781	8,3	8,2	40,8	39,6	4	5	1,02	1,04	149,6	146,8	0,09	0,13	6,10	6,37
14	a_3	b_4	c_1	d_3	e_5	f_2	0,51	0,81	0,685	0,672	0,818	0,823	7,9	8,0	39,1	39,9	4	5	0,87	1,1	104,5	105,4	0,18	0,15	2,63	2,77
15	a_3	b_5	c_2	d_4	e_1	f_3	1,00	1,27	0,780	0,779	0,927	0,925	8,2	8,5	40,1	38,5	4	5	0,46	0,56	56,6	57,8	0,25	0,24	28,33	24,18
16	a_4	b_1	c_4	d_2	e_5	f_3	1,81	2,02	0,516	0,516	0,678	0,669	26,3	26,1	42,9	43,7	4	4	0,84	1,14	18,9	18,5	2,85	2,30	3,17	2,72
17	a_4	b_2	c_5	d_3	e_1	f_4	2,43	1,96	0,491	0,509	0,616	0,610	23,9	27,7	41,6	41,4	4	4	0,71	1,13	11,4	11,7	4,25	4,58	8,63	9,90
18	a_4	b_3	c_1	d_4	e_2	f_5	2,34	1,69	0,490	0,472	0,626	0,607	29,2	28,6	41,0	40,3	2	3	1,6	1,6	10,0	10,0	7,76	6,84	1,05	1,15
19	a_4	b_4	c_2	d_5	e_3	f_1	2,57	2,59	0,567	0,562	0,668	0,656	33,2	34,4	41,1	41,5	3	3	0,43	0,54	19,0	18,7	1,81	1,22	1,37	1,43
20	a_4	b_5	c_3	d_1	e_4	f_2	2,49	2,61	0,427	0,428	0,502	0,501	25,7	25,8	44,8	43,3	4	5	1,21	1,52	17,7	17,8	3,84	3,84	2,98	3,22
21	a_5	b_1	c_5	d_4	e_3	f_2	2,00	1,75	0,574	0,582	0,672	0,686	12,3	11,7	41,1	43,8	3	3	0,99	1,05	21,2	20,0	1,24	1,85	6,70	6,75
22	a_5	b_2	c_1	d_5	e_4	f_3	1,77	1,91	0,531	0,532	0,593	0,595	12,2	12,8	41,3	41,6	4	4	1,11	1,12	26,5	26,4	0,77	0,75	9,70	10,67
23	a_5	b_3	c_2	d_1	e_5	f_4	1,18	1,57	0,602	0,603	0,690	0,687	16,6	14,1	39,6	40,3	3	3	0,82	1,05	10,0	10,0	4,90	4,83	2,23	2,60
24	a_5	b_4	c_3	d_2	e_1	f_5	2,49	2,44	0,588	0,606	0,682	0,683	11,2	11,0	42,4	39,3	4	4	1,08	0,81	17,0	17,7	1,89	1,80	4,17	4,25
25	a_5	b_5	c_4	d_3	e_2	f_1	1,11	1,77	0,640	0,672	0,755	0,773	10,4	10,0	43,7	42,6	2	3	1,96	1,16	10,0	10,0	9,44	7,97	2,78	3,15

Примітки: y_1, y_1' – втрата в масі під час висушування грануляту першої і другої серії, %; y_2, y_2' – насипна густина таблетної маси першої і другої серії, г/мл; y_3, y_3' – густина після ущільнення таблетної маси першої і другої серії, г/мл; y_4, y_4' – текучість таблетної маси першої і другої серії, с/100 г; y_5, y_5' – кут природного укосу таблетної маси першої і другої серії, °; y_6, y_6' – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії, балл; y_7, y_7' – однорідність маси першої і другої серії, %; y_8, y_8' – стійкість таблеток до роздавання першої і другої серії, Н; y_9, y_9' – стійкість першої і другої серії, %; y_{10}, y_{10}' – розпадання першої і другої серії, хв.

Під час статистичного оброблення експериментальних даних встановлено, що групи досліджуваних речовин впливають на результати втрати в масі під час висушування гранулятів таким чином: $A > C > F > B$.

Експериментальні результати підтверджують, що серед наповнювачів сахароза забезпечує цей показник на рівні 0,99%. Гранулят, до складу якого входив кальцію гідрофосфат, мав середню втрату в масі під час висушування 1,41%. Гранулят із крохмалем прежелатинованим характеризувався значенням 1,80%, МКЦ 101 – 1,85%, а крохмалем кукурудзяним – 2,25%.

За результатами дисперсійного аналізу вплив зв'язуючих речовин на втрату в масі під час висушування можна представити у вигляді такої нерівності: макрогол 20 (1,37%) > гіпромелоза Е 5 (1,40%) > крохмаль прежелатинізований (1,70%) > повідон К 30 (1,90%) > повідон К 17 (1,93%).

При оцінюванні впливу стабілізуючих речовин на втрату в масі під час висушування встановлена така послідовність: кислота малеїнова (1,28%) > кислота лимонна (1,67%) > натрію гідрокарбонат (1,73%) > кислота молочна (1,77%) > магнію карбонат (1,86%). Це свідчить про переваги кислоти малеїнової.

Ранжований ряд переваг розпушувачів для втрати в масі під час висушування має вигляд: b_5 (1,46%) > b_3 (1,55%) > b_2 (1,66%) > b_1 (1,72%) > b_4 (1,92%). Це свідчить про переваги крохмалю картопляного.

Результати статистичної обробки даних дослідження насипної густини показали статистичну значущість усіх вивчених факторів у такій послідовності: $A > E > C > B > F > D$.

Ряд переваг для фактора А (наповнюючі речовини) має вигляд: кальцію гідрофосфат > сахароза > крохмаль прежелатинований > крохмаль кукурудзяний > МКЦ 101 (рис. 1).

Рис. 1. Вплив наповнюючих речовин на насипну густина таблетної маси амлодипіну з еналаприлом

При дослідженні впливу на насипну густина таблетної маси змащувальних речовин отримано таку послідовність: кислота стеаринова (0,579 г/мл) > ПЕГ 4000 (0,560 г/мл) > магнію стеарат (0,552 г/мл) > кальцію стеарат (0,544 г/мл) > натрію стеарилфумарат (0,481 г/мл). Таким чином, кислота стеаринова має найбільш позитивний вплив на насипну густина таблетної маси.

Серед зв'язуючих речовин повідон К 30 забезпечує найкращі показники насипної густини таблетної маси на рівні 0,569 г/мл. Дещо гірші результати спостерігали у разі додавання до порошків макроголу 20 (0,556 г/мл), повідону К 17 (0,552 г/мл), крохмалю прежелатинізованого (0,521 г/мл), найгірші значення – з гіпромело-зою Е 5 (0,516 г/мл).

Ранжований ряд для розпушуючих речовин має такий вигляд: повідон К 17 (0,568 г/мл) > крохмаль картопляний (0,563 г/мл) > повідон XL-10 (0,536 г/мл) > натрію крохмаль гліколят (0,530 г/мл) > натрію кроскармело-за (0,518 г/мл). Отже, домінуючий вплив на цей показник має повідон К 17, а найгірший – натрію кроскармело-за.

Ранжований ряд переваг стабілізуючих речовин, які впливають на насипну густи-ну, має такий вигляд: f_1 (0,570 г/мл) > f_4 (0,548 г/мл) > f_3 (0,537 г/мл) = f_5 (0,536 г/мл) > f_2 (0,525 г/мл). Це свідчить про переваги натрію гідрокарбонату.

Результати показали, що найкращу плинність таблетної маси забезпечує не-усілін US-2 (0,562 г/мл). Інші ковзні ДР менше впливають на насипну густи-ну таблетної маси: аероперл 300 – 0,549 г/мл, аеросил + тальк (1:1) – 0,547 г/мл, тальк – 0,533 г/мл. Найгірша плинність відзначається у таблетної маси з аеросилом 200 – 0,524 г/мл.

Вплив факторів на густи-ну після ущільнення таблетної маси можна продемон-струвати в такій послідовності: A > E > C > D > B > F.

Графічне зображення впливу наповнюючих речовин на густи-ну після ущільнення таблетної маси еналаприлу та амлодипіну проілюстровано на рис. 2.

Рис. 2. Залежність густи-ни після ущільнення таблетної маси амлодипіну та еналаприлу від природи наповнюючих речовин

Лідером серед наповнюючих речовин, що впливає на цей показник, є кальцій гід-рофосфат. У разі введення сахарози густи-на після ущільнення порошку зменшуєть-ся. Далі за впливом на цей показник є крохмаль прежелатинізований та крохмаль ку-курудзяний. МКЦ 101 проявляє найменш суттєвий вплив на величину густи-ну після ущільнення таблетної маси.

Залежність густи-ни після ущільнення таблетної маси від природи змащувальних речовин наведено на рис. 3.

Рис. 3. Вплив змащувальних речовин на густину після ущільнення таблетної маси амлодипіну з еналаприлом

Виходячи з експериментальних результатів, зроблено висновок, що найбільше на густину після ущільнення таблетної маси впливають кислота стеаринова і ПЕГ 4000, далі за впливом йдуть кальцію та магнію стеарат, натрію стеарилфумарат найменше впливає на цей показник.

Серед зв'язуючих речовин найбільшу густину після ущільнення таблетної маси забезпечував повідон К 30 (0,676 г/мл). Дещо нижчі показники спостерігалися у серіях, до складу яких входили макрогол 20 (0,664 г/мл) та повідон К 17 (0,643 г/мл). Їм поступалися крохмаль прежелатинізований (0,619 г/мл) та гіпромелоза Е 5 (0,617 г/мл).

Ряд переваг для фактора D (ковзні речовини) має такий вигляд: неусілін US-2 (0,670 г/мл) > аероперл 300 (0,658 г/мл) > тальк (0,643 г/мл) > аеросил+тальк (1:1) (0,636 г/мл) > аеросил 200 (0,613 г/мл). Таким чином, найбільшу густину після ущільнення таблетної маси забезпечує неусілін US- 2.

Ранжований ряд для розпушуючих речовин має такий вигляд: b_2 (0,665 г/мл) > b_5 (0,659 г/мл) > b_3 (0,636 г/мл) = b_1 (0,634 г/мл) > b_4 (0,625 г/мл), тобто таблетної маса, яка вміщувала повідон К 17 мала найкращі показники густини після ущільнення, а з натрію крохмаль гіколятом – найгірші.

Ряд переваг для фактора F (стабілізуючі речовини) має такий вигляд: $f_1 > f_4$ (f_5, f_3) > f_2 . Найбільший вплив на густину після ущільнення має натрію гідрокарбонат (0,669 г/мл). Йому поступаються магнію карбонат (0,643 г/мл), кислота молочна (0,643 г/мл) та кислота лимонна (0,642 г/мл). Найменший вплив проявляє кислота малеїнова (0,623 г/мл).

Під час проведення дисперсійного аналізу встановлено, що для текучості таблетної маси значущість факторів розташована в послідовності: A > C > D > B > F > E.

Залежність текучості таблетної маси від природи наповнювачів наведено на рис. 4.

Рис. 4. Залежність текучості таблетної маси амлодипіну та еналаприлу від природи наповнювачів

Виходячи з результатів, зроблено висновок, що лідером виступає кальцію гідрофосфат. Сахароза та крохмаль прежелатинізований виявляють менший вплив. Найгірші результати текучості показали серії, які вміщували крохмаль кукурудзяний та МКЦ 101.

Серед зв'язуючих речовин повідон К 17 забезпечує найнижчі показники текучості таблетної маси (16,7 с/100 г). Дещо вищі результати спостерігали у разі додавання повідона К 30 (17,3 с/100 г) та гіпромелози Е 5 (18,7 с/100 г). Найвищі значення характерні для крохмалю прежелатинізованого (21,0 с/100 г) та макроголу 20 (22,1 с/100 г).

Експериментальні результати підтверджують, що неусілін US-2 призводить до отримання найкращих результатів текучості таблетної маси (17,4 с/100 г). Тальк забезпечує цей показник на рівні 17,9 с/100 г, аероперл 300 – на рівні 18,0 с/100 г. Їм поступається аеросил+тальк (1:1) (20,5 с/100 г). Найгірші значення текучості спостерігали при введенні аеросилу 200 (22,0 с/100 г).

Ранжований ряд переваг розпушуючих речовин за впливом на текучість таблетної маси можна представити у вигляді нерівності: крохмаль картопляний (17,7 с/100 г) > повідон XL-10 (18,4 с/100 г) > повідон К 17 (18,5 с/100 г) > натрію крохмаль гліколят (18,9 с/100 г) > натрію кроскармелоза (22,4 с/100 г).

Серед стабілізуючих речовин найкращі показники текучості забезпечує кислота лимонна (17,5 с/100 г). Інші речовини цієї групи демонструють менший вплив на цей показник: магнію карбонат – 17,7 с/100 г, кислота малеїнова – 18,5 с/100 г, кислота молочна – 20,5 с/100 г та натрію гідрокарбонат – 21,6 с/100 г.

Ранжований ряд переваг змащувальних речовин за впливом на текучість таблетної маси має такий вигляд: e_3 (18,5 с/100 г) = e_4 (18,6 с/100 г) = e_5 (18,7 с/100 г) > e_2 (19,3 с/100 г) > e_1 (20,7 с/100 г). Це свідчить про переваги кислоти стеаринової, натрію стеарилфумарату і ПЕГ 4000.

Результати дисперсійного аналізу з визначення кута природнього укусу таблетної маси показали, що вплив факторів можна продемонструвати в такій послідовності: $A > B > F > D$.

Ранжований ряд переваг наповнювачів, які впливають на кут природнього укусу, має такий вигляд: кальцію гідрофосфат (39,30°) > сахароза (40,00°) > крохмаль прежелатинозований (41,57°) > крохмаль кукурудзяний (42,16°) > МКЦ 101 (43,08°).

Експериментальні результати підтверджують, що повідон XL-10 приводить до отримання найкращих результатів кута природнього укусу (40,22°). Натрію крохмаль гліколят забезпечує цей показник на рівні 40,54°, повідон К 17 – на рівні 40,76°. Їм поступається крохмаль картопляний (41,98°). Найгірші значення кута природнього укусу були у таблетної маси у разі додавання натрію кроскармелози (42,61°).

Ранжований ряд переваг для фактора F (стабілізуючі речовини) має такий вигляд: $f_4 > f_5 > f_3 > f_2 > f_1$. Найкращий вплив на кут природнього укусу має магнію карбонат (40,06°). Йому поступаються кислота молочна (41,25°), кислота лимонна (41,33°), малеїнова (41,49°). Найгірший вплив проявляє натрію гідрокарбонат (41,98°).

Серед ковзних речовин найкращий кут природнього укусу забезпечує неусілін US-2 (40,42°). Гірші результати показують таблетні маси, до яких додавали аеросил+тальк (1:1) (40,83°), аероперл 300 (41,37°) та тальк (41,68°). Найгірші результати були у таблетної маси із аеросилом 200 (41,81°).

Результати статистичного оброблення оцінки зовнішнього вигляду таблеток амлодипіну з еналаприлом показали, що на цей показник впливають досліджувані фактори в такій послідовності: A > E > F > D (C).

Лідером серед наповнювачів за впливом на зовнішній вигляд таблеток була МКЦ 101 (4,7 балів). Меншою мірою впливають кальцію гідрофосфат (4,5 бали) та сахароза (4,0 бали). Найгірші результати показали таблетки, які вміщували крохмаль кукурудзяний (3,6 бали) та крохмаль прежелатинозований (3,3 бали).

Залежність типу змащувальних речовин на зовнішній вигляд таблеток відображає нерівність: магнію стеарат (4,5 бали) > натрію стеарилфумарат (4,3 бали) > ПЕГ 4000 (4,1 бали) > кальцію стеарат (3,8 бали) > кислота стеаринова (3,4 бали).

Серед стабілізуючих речовин перевагу отримала кислота лимонна (4,4 бали). За впливом на зовнішній вигляд таблеток їй поступаються кислота малеїнова (4,3 бали), кислота молочна (4,0 бали), натрію гідрокарбонат (3,8 бали), магнію карбонат (3,6 бали).

Ранжований ряд зв'язуючих речовин має такий вигляд: $c_3 (c_5) > c_4 > c_2 > c_1$. Найкращий зовнішній вигляд забезпечує повідон К 17 та гіпромелоза Е 5, на рівні 4,3 бали. Таблетки, які вміщували повідон К 30, поступаються результатом (4,1 бали). Найгірші значення показали таблетки, які вміщували макрогол 20 (3,8 бали) та крохмаль прежелатинізований (3,6 бали).

Ранжований ряд для ковзних речовин має такий вигляд: $d_1 > d_5 > d_3 > d_2 > d_4$. Із результатів випливає, що найкращий зовнішній вигляд таблеток забезпечує аеросил 200 (4,4 бали) та аеросил+тальк (1:1) (4,3 бали). Гірші результати були у серіях, які вміщували тальк (3,9 бали), аероперл 300 (3,8 бали) та неусілін US-2 (3,7 бали).

За впливом на однорідність маси таблеток досліджувані фактори можна про-ранжувати таким чином: C > A > D > B > F > E.

Найкращу однорідність маси таблеток серед зв'язуючих речовин забезпечує макрогол 20 ($\pm 0,90\%$). У разі введення до складу повідона К 30 відхилення середньої маси таблетки збільшується до $\pm 0,96\%$. У разі введення гіпромелози Е 5 досліджуваний показник становить $\pm 0,97\%$. За впливом на однорідність маси повідон К 17 ($\pm 1,13\%$) має переваги над крохмалем прежелатинізованим ($\pm 1,89\%$).

Ранжований ряд переваг для наповнювачів за впливом на однорідність маси таблеток має такий вигляд: кальцію гідрофосфат ($\pm 0,72\%$) > крохмаль кукурудзяний ($\pm 1,07\%$) > крохмаль прежелатинований ($\pm 1,12\%$) > МКЦ 101 ($\pm 1,14\%$) > сахароза ($\pm 1,79\%$).

Дослідження вплив ковзних речовин на однорідність маси таблеток свідчить, що у разі додавання аеросил+тальк (1:1) однорідність маси таблеток становить $\pm 0,73\%$, тальку – $\pm 1,04\%$. У разі додавання неусіліну US-2 однорідність маси погіршується і становить $\pm 1,22\%$, а аеросилу 200 – $\pm 1,14\%$. Найгірші показники показали таблетки, до яких додавали аероперл 300 ($\pm 1,72\%$).

Ранжований ряд для розпушувачів виглядає таким чином: $b_4 > b_3 > b_1 > b_2 > b_5$. Найкращі результати отримали серії, які вміщували натрію крохмаль гліколят ($\pm 0,87\%$). Йому поступають повідон XL-10 ($\pm 1,02\%$) та натрію кроскармелоза (1,04%). Найгірші результати отримали таблетки, які вміщували повідон К 17 ($\pm 1,27\%$) та крохмаль картопляний ($\pm 1,65\%$).

Під час дослідження впливу стабілізуючих речовин спостерігали, що найкращу однорідність маси ($\pm 0,88\%$) забезпечує кислота лимонна. За впливом на цей показник кислота молочна ($\pm 0,99\%$) має переваги над кислотою малеїною ($\pm 1,15\%$). У разі додавання натрію гідрокарбонату ($\pm 1,38\%$) та магнію карбонату ($\pm 1,45\%$) отримано найгірші значення.

Вплив змащувальних речовин за показником однорідність маси таблеток відображає нерівність: магнію стеарат ($\pm 0,97\%$) > натрію стеарилфумарат ($\pm 1,07\%$) > ПЕГ 4000 ($\pm 1,16\%$) > кальцію стеарат ($\pm 1,26\%$) > кислота стеаринова ($\pm 1,38\%$).

За впливом на стійкість таблеток до роздавлювання досліджувані фактори можна проранжувати таким чином: $A > B > F > E$.

Результати дисперсійного аналізу даних по стійкості таблеток до роздавлювання свідчать, що на цей показник найбільше впливає природа наповнюючих речовин. МКЦ 101 (216,0 Н) має переваги над сахарозою (124,5 Н) та кальцію гідрофосфатом (93,4 Н). Найгірші результати були у серіях, які вміщували крохмаль прежелатинований (16,9 Н) та крохмаль кукурудзяний (15,4 Н).

Ранжований ряд для розпушувачів речовин має такий вигляд: $b_3 > b_4 > b_1 > b_2 > b_5$. З результатів видно, що найкращу стійкість до роздавлювання забезпечує повідон XL-10 (103,9 Н) та натрію крохмаль гліколят (102,7 Н). Гірші результати були у серіях, які вміщували натрію кроскармелозу (100,8 Н), повідон К 17 (95,2 Н) та крохмаль картопляний (63,6 Н).

Лідером серед стабілізуючих речовин за впливом на стійкість таблеток до роздавлювання був натрію гідрокарбонат (111,6 Н). Меншою мірою впливає кислота малеїнова (98,0 Н) та кислота лимонна (94,3 Н). Найгірші результати показали таблетки, які вміщували кислоту молочну (83,4 Н) та магнію карбонат (79,0 Н).

Залежність природи змащувальних речовин на зовнішній вигляд таблеток відображає нерівність: натрію стеарилфумарат (113,1 Н) > кальцію стеарат (93,2 Н) > магнію стеарат (90,2 Н) > ПЕГ 4000 (89,2 Н) > кислота стеаринова (80,5 Н).

Вплив досліджуваних ДР на стираність таблеток виражає нерівність: $A > B > E > D > F > C$.

Найнижчі показники стираності таблеток забезпечує додавання у таблетну масу МКЦ 101 (0,04%). За впливом на цей показник кальцію гідрофосфат (0,18%) має переваги над сахарозою (0,57%). У разі додавання до порошкової суміші крохмалю прежелатинованого (3,54%) та крохмалю кукурудзяного (3,93%) отримували найвищу стираність таблеток (рис. 5).

Рис. 5. Залежність стираності таблеток еналаприлу з амлодипіном від природи наповнювачів

Ранжований ряд для розпушуючих речовин має такий вигляд: $b_4 > b_1 > b_2 > b_3 > b_5$. Таким чином, найменшу стираність забезпечує натрію крохмаль гліколят (0,79%), найвищу – крохмаль картопляний (2,91%). Натрію кроскармелоза забезпечує стираність таблеток на рівні 0,91%, повідон К 17 – 1,13%, повідон XL-10 – 2,52%.

Серед змащувальних речовин кислота стеаринова та натрію стеарилфумарат забезпечує найнижчі показники стираності на рівні 1,00% та 1,01% відповідно. Дещо вищі результати спостерігали у разі додавання до порошків магнію стеарату (1,36%) та ПЕГ 4000 (1,58%), найвищі значення – з кальцію стеаратом (3,30%).

Вплив ковзних речовин на стираність таблеток відображає нерівність: аеросил 200 (1,85%) = неусілін US-2 (1,89%) > тальк (2,71%) > аеросил+тальк (1:1) (0,55%) > аероперл 300 (1,25%).

Лідером серед стабілізуючих речовин, що впливають на цей показник, є кислота лимонна (0,79%). У разі введення кислоти малеїнової (1,17%) стираність таблеток збільшується. Далі за впливом на цей показник є кислота молочна (1,93%) та натрію гідрокарбонат (2,12%). Таблетки, до яких додавали магнію карбонат, проявляють найбільшу стираність (2,26%).

Ранжований ряд для розпушувачів виглядає таким чином: $c_3 > c_5 > c_2 > c_1 > c_4$. Найкращі результати отримали серії, які вміщували повідон К 17 (1,23%). Йому поступаються гіпромелоза Е 5 (1,28%) та макрогол 20 (1,38%). Найгірші результати отримали таблетки, які вміщували крохмаль прежелатинізований (1,99%) та повідон К 30 (2,38%).

Результати статистичного оброблення даних розпадання таблеток еналаприлу з амлодипіном показали, що на цей показник впливають досліджувані фактори в такій послідовності: $A > C > B > F > E > D$.

На рис. 6 зображено залежність розпадання від природи наповнювачів.

Рис. 6. Вплив наповнюючих речовин на розпадання таблеток

Найнижчі показники часу розпадання забезпечує додавання крохмалю кукурудзяного. За впливом на цей показник крохмаль прежелатинізований має переваги над сахарозою та кальцію гідрофосфатом. У разі додавання до суміші для таблетування МКЦ 101 відзначено найдовший час розпадання таблеток.

Із рис. 7 видно, що найкраще значення розпадання забезпечує додавання крохмалю прежелатинізованого, найгірше – повідона К 30.

Рис. 7. Діаграма залежності часу розпадання таблеток еналаприлу з амлодипіном від природи зв'язуючих речовин

Детальну характеристику впливу досліджуваних речовин із групи розпушуючих речовин на розпадання таблеток ілюструє рис. 8.

Рис. 8. Вплив розпушуючих речовин на розпадання таблеток з еналаприлом та амлодіпіном

Для стабілізуючих речовин ранжований ряд має такий вигляд: $f_1 > f_2 > f_3 > f_4 > f_5$ (рис. 9).

Рис. 9. Залежність часу розпадання таблеток від природи стабілізуючих речовин

Серед ковзних речовин переваги за впливом на розпадання описуються такою нерівністю: тальк (11,89 хв) > аероперл 300 (12,99 хв) > аеросил+тальк (1:1) (13,44 хв) > аеросил 200 (17,06 хв) > неусілін US-2 (19,82 хв).

Під час дослідження впливу змащуючих речовин спостерігали найшвидше розпадання таблеток (10,32 хв) за використання ПЕГ 4000. За впливом на цей показник магнію стеарат (11,76 хв) має переваги над кальцію стеаратом (13,68 хв). У разі додавання натрію стеарилфумарату (18,10 хв) та кислоти стеаринової (21,34 хв) час розпадання таблеток подовжується.

Висновки

1. Вивчено вплив 30-ти допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості гранул (втрата в масі під час висушування), таблетних мас (текучість, кут природного укосу, насипну густину, густину після ущільнення) та таблеток (однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання).

2. За допомогою шестифакторного експерименту гіпер-греко-латинського квадрата другого порядку вивчено вплив 6-ти якісних факторів на основні відгуки (показники) гранул, порошкових мас і таблеток еналаприлу з амлодипіном.

3. Побудовано ранжовані ряди переваг впливу допоміжних речовин на 10 відгуків (показників) гранул, порошкових мас і таблеток еналаприлу з амлодипіном.

Список використаної літератури

1. European Pharmacopoeia / European Directorate for Quality of Medicines & Health Care. 9.0th ed. – Strasbourg, 2016. – 4034 p.

2. Kara D. D., Krishna V. T., Pai G. K. A Review on Manufacturing of Tablets by Using Various Granulation Techniques // J. Global Pharma Technol. – 2017. – V. 10, N 9. – P. 05–10.

3. Cardiovascular diseases / World Health Organization [Electronic resource]. – 2019. – Mode of access: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/>

4. Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / За ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. – 368 с.

5. Дзяк Г. В. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії // Внутрішня медицина. Спец. наук.-практ. журн. – 2008. – № 3 (9). – С. 8–12 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4671>

6. Леонова М. В. Клиническая фармакология и клиническая эффективность амлодипина // Данные доказательной медицины. Мед. совет. – 2014. – № 12. – С. 25–32.

7. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: Артеріальна гіпертензія. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12>. – Назва з екрану: Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384.

8. Державна фармакопея України: в 3т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

References

1. European Pharmacopoeia / European Directorate for Quality of Medicines & Health Care. 9.0th ed. – Strasbourg, 2016. – 4034 p.

2. Kara D. D., Krishna V. T., Pai G. K. A Review on Manufacturing of Tablets by Using Various Granulation Techniques // J. Global Pharma Technol. – 2017. – V. 10, N 9. – P. 05–10.

3. Cardiovascular diseases / World Health Organization [Electronic resource]. – 2019. – Mode of access: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/>

4. Hroshovyi T. A., Martseniuk V. P., Kucherenko L. I. et al. Matematychnе planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii. – Ternopil: TDMU «Ukrmedknyha», 2008. – 368 s.

5. Dziak H. V. Kombinovana terapiia arterialnoi hipertenzii // Vnutrishnia medytsyna. Spets. nauk.-prakt. zhurn. – 2008. – № 3 (9). – С. 8–12 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4671>

6. Leonova M. V. Klynycheskaia farmakolohyia y klynycheskaia effektivnost amlodypyna // Danniye dokazatelnoi medytsyny. Med. sovet. – 2014. – № 12. – С. 25–32.

7. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterialnii hipertenzii: Arterialna hipertenzia. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, ekstrenoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12>. – Nazva z ekranu: Nakaz MOZ Ukrainy vid 24.05.2012 r. № 384.

8. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likar-skykh zasobiv», 2015. – Т. 1. – 1128 s.

Надійшла до редакції 8 листопада 2019 р.

Прийнято до друку 9 грудня 2019 р.

Н. С. Берегій (<https://orcid.org/0000-0003-3913-6266>),
О. В. Тригубчак (<https://orcid.org/0000-0001-9140-3064>)

АТ «Фармак», м. Київ

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІД ЧАС РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК АМЛОДИПІНУ З ЕНАЛАПРИЛОМ

Ключові слова: допоміжні речовини, фармакотехнологічні показники, дисперсійний аналіз, ранжовані ряди переваг

А Н О Т А Ц І Я

В Україні відзначається один із найвищих показників смертності від серцево-судинних захворювань у Європі, що становить 772,1 випадків серед чоловіків та 440,9 серед жінок на 100 000 населення.

Для лікування артеріальної гіпертензії використовують препарати, які відрізняються дозою, діючою речовиною та механізмом дії. У більшості випадків монотерапія є неефективною, тому потребує поєднання декількох речовин із різних фармакотерапевтичних груп. У схемі лікування артеріальної гіпертензії найчастіше включають еналаприл та амлодипін. Тому доцільним є розроблення комбінованих таблеток еналаприлу з амлодипіном.

Метою роботи було вивчити вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники напівпродуктів та таблеток еналаприлу з амлодипіном.

У ході роботи досліджували допоміжні речовини згрупували у 6 факторів за функціональним призначенням. Для реалізації експерименту використовували метод математичного планування. Одержання таблеток здійснювали методом пресування з попередньою вологою грануляцією. Дослідження виконували згідно з фармакопейними методиками. Статистичне оброблення даних здійснювали методом дисперсійного аналізу.

Під час експерименту було вивчено вплив 30-ти допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості гранул (втрата в масі під час висушування), таблетних мас (текучість, кут природного укосу, насипну густину, густину після ущільнення) та таблеток (однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання). Вивчено вплив 6-ти якісних факторів на основні відгуки (показники) гранул, порошкових мас і таблеток еналаприлу з амлодипіном. Побудовано ранжовані ряди переваг впливу допоміжних речовин на 10 відгуків (показників) гранул, порошкових мас і таблеток еналаприлу з амлодипіном.

У результаті роботи вивчено вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники напівпродуктів та таблеток еналаприлу з амлодипіном.

Н. С. Берегій (<https://orcid.org/0000-0003-3913-6266>),
О. В. Тригубчак (<https://orcid.org/0000-0001-9140-3064>)

АО «Фармак», г. Киев

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ТАБЛЕТОК АМЛОДИПИНА С ЭНАЛАПРИЛОМ

Ключевые слова: вспомогательные вещества, фармако-технологические показатели, дисперсионный анализ, ранжированные ряды преимуществ

А Н Н О Т А Ц И Я

В Украине отмечается один из самых высоких показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Европе, составляющий 772,1 случаев среди мужчин и 440,9 среди женщин на 100 000 населения.

Для лечения артериальной гипертензии используют препараты, которые отличаются дозой, действующим веществом и механизмом действия. В большинстве случаев монотерапия неэффективна, поэтому требует сочетание нескольких веществ из различных фармакотерапевтических групп. В схемы лечения артериальной гипертензии чаще всего включают эналаприл и амлодипин. Поэтому целесообразной является разработка комбинированных таблеток эналаприла с амлодипином.

Целью работы было изучить влияние вспомогательных веществ на фармако-технологические показатели полупродуктов и таблеток эналаприла с амлодипином.

В ходе работы исследуемые вспомогательные вещества сгруппировали в 6 факторов по функциональному назначению. Для реализации эксперимента использовали метод математического планирования. Получение таблеток осуществляли методом прессования с предыдущей влажной грануляцией. Исследования проводили согласно фармакопейным методикам. Статистическую обработку данных осуществляли методом дисперсионного анализа.

Во время эксперимента было изучено влияние 30-ти вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства гранул (потеря в массе при высушивании), таблетной массы (текучесть, угол естественного откоса, насыпную плотность, плотность после уплотнения) и таблеток (однородность массы, устойчивость к раздавливанию, истираемость и распад). Изучено влияние 6-ти качественных факторов на основные отклики (показатели) гранул, порошковых масс и таблеток эналаприла с амлодипином. Построенные ранжированные ряды преимуществ влияния вспомогательных веществ на 10 откликов (показателей) гранул, порошковых масс и таблеток эналаприла с амлодипином.

В результате работы изучено влияние вспомогательных веществ на фармако-технологические показатели полупродуктов и таблеток эналаприла с амлодипином.

N. S. Behei (<https://orcid.org/0000-0003-3913-6266>),
O. V. Tryhubchak (<https://orcid.org/0000-0001-9140-3064>)

Farmak SC, Kyiv

PHARMACO-TECHNOLOGICAL RESEARCHES FOR DEVELOPMENT OF TABLETS COMPOSITION WITH AMLODIPIN AND ENALAPRIL

Key words: excipients, pharmaco-technological parameters, dispersion analysis, ranked rows of advantage

ABSTRACT

Ukraine has one of the highest mortality rates from cardiovascular diseases in Europe, accounting for 772.1 cases among men and 440.9 among women per 100 000 population.

Antihypertensive drugs are different in dose, active substance and mechanism of action. Monotherapy is ineffective in most cases, therefore it requires a combination of several substances from different pharmacotherapeutic groups. Enalapril and amlodipine are the most often included in treatment regimens for hypertension. Therefore it is advisable to develop combined tablets with enalapril and amlodipine.

The aim of the work was to study the effects of excipients on the pharmaco-technological parameters of intermediates and tablets with enalapril and amlodipine.

During the work the studied excipients were grouped into 6 factors according to their functional purpose. The experiment was based on the method of mathematical planning. The tablets were prepared by compression after wet granulation. The studies were carried out according to pharmacopoeial methods. Statistical data processing was performed by dispersion analysis.

During the experiment it was studied the effects of 30 excipients on the pharmaco-technological properties of granules (loss on drying), tablet mass (fluidity, angle of inclination, bulk density, tapped density) and tablets (uniformity of mass, hardness, friability and disintegration). The effect of 6 qualitative factors on the main reviews (indicators) of granules, powder masses and tablets with enalapril and amlodipine was studied. It is showed by ranked rows of advantages for the influence of excipients on 10 reviews (indicators) of granules, powder masses and tablets with enalapril and amlodipine.

As a result of the study, the effects of excipients on the pharmaco-technological parameters of intermediates and tablets with enalapril and amlodipine were studied.

Електронна адреса для листування з авторами: n.behei@farmak.ua

(Бегей Н. С.)