

## К ВОПРОСУ О ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ КАЧЕСТВЕ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК

А. М. Шевченко

*Пятигорская государственная фармацевтическая академия*

Изучение физико-химических и технологических свойств гранулятов для шипучих таблеток позволило обобщить наиболее значимые показатели их качества, а также их влияние на качество конечного продукта. С помощью корреляционного анализа установлена зависимость коэффициента газообразования, давления выталкивания таблеток из матриц и времени растворения. Найденные оптимальные значения обобщенного критерия технологического качества позволяют определить, в каких пределах должны находиться значения частных параметров.

### ВВЕДЕНИЕ

Шипучие таблетки — это сложные лекарственные формы, включающие до 10 различных групп вспомогательных веществ: газообразующие, наполнители, корригенты запаха, вкуса, цвета, связывающие, стабилизаторы, пеногасители, внутренние дегидратанты, антиадгезионные добавки и др. Их можно отнести ко второму поколению лекарственных средств — систем с регулируемой резорбцией.

Разработка состава является чрезвычайно сложной задачей и должна преследовать цель: достижение максимальной биологической доступности и стабильности лекарственных веществ [1]. При оптимизации технологии таблеток в основном решаются задачи обеспечения качества таблеток в зависимости от свойств лекарственных и вспомогательных веществ. Шипучие таблетки по многим параметрам отличаются от традиционных большими размерами (20—25 мм), по составу (до 95% и более вспомогательных веществ), в связи с чем их технология в значительной степени зависит от свойств вспомогательных веществ. Поэтому общеизвестные подходы к оптимизации их технологии малоприменимы.

Нами предпринята попытка разработки обобщенного критерия технологического качества шипучих таблеток на основании наиболее значимых параметров гранулятов. Представляло интерес разработать способ построения единого показателя качества, при котором несколько наиболее значимых откликов объединяется в единый количественный признак, и определить его оптимальные значения.

### МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение фракционного состава, сыпучести, давления выталкивания таблеток из матриц проводилось по известным методикам, описанным в литературе [2]. Определение прочности таблеток на радиальное сжатие («на ребро») проводили на приборе «Erweka ТВН30». Отклонения в средней массе определяли по фармакопейной методике [3]. Определение критической скорости потери массы гранулята и коэффициент газообразования определяли по разработанным нами методикам [4, 5]. Определение времени растворения проводили по методике европейской фармакопеи [6].

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение физико-химических и технологических свойств таблетлируемых масс позволило обобщить наиболее значимые известные и определенные нами показатели качества шипучих таблеток, влияющие на них показатели гранулята, а также их оптимальные значения (табл. 1).

Анализ данных таблицы показывает, что при относительном постоянстве гранулометрических показателей и прессуемости (т.к. 90—95% в составе гранулята занимают газообразующие компоненты и наполнители) наибольшее влияние на конечные параметры качества шипучих таблеток имеют время растворения (распадаемости) шипучих таблеток ( $\tau$ ), давление выталкивания (адгезия к прессинструменту) ( $P_{\text{в}}$ ) и коэффициент газообразования ( $K_{\text{г/о}}$ ). Проведенные эксперименты и их экспертная оценка показали, что они имеют следующие пределы экстремальных, допустимых и оптимальных значений (табл. 2).

Для анализа взаимного влияния этих параметров составлена матрица планирования полного факторного эксперимента (ПФЭ) для трех факторов по нижеследующей программе (табл. 3).

Таблица 1

Показатели качества шипучих таблеток в зависимости от основных параметров гранулята

Показатель качества таблеток	Норматив	Влияющий показатель гранулята	Оптимальное значение	Результат несоответствия нормативу
Отклонения в ср.массе ( $\Delta m, \%$ )	Не более 5	Фракционный состав, сыпучесть (г/с)	Однородный, 8,6—12,0	Непостоянство массы таблеток (брак)
Прочность «на ребро» (Р, Н)	70—180	Прессуемость (Н)	70—180	Брак при фасовке, транспортировке
Внешний вид	Согласно НД	Давление выталкивания (адгезия к пресс-инструменту) (МН/м <sup>2</sup> )	4—6	Сколы по краям, шероховатая поверхность
Время растворения ( $\tau$ , мин.)	Не более 5	Содержание CO <sub>2</sub> (%)	15—22	Несоответствие НД, недостаточное газонасыщение
Коэффициент газообразования ( $K_{г/о}$ )	0,7—0,9	Критическая скорость потери массы гранулята ( $v, \% / с^{-1}$ )	Не более $4,5 \cdot 10^{-6}$	Снижение биологической доступности, нестабильность при хранении

Таблица 2

Пределы натуральных значений показателей качества шипучих таблеток

Наименование показателя	Натуральные значения			Интервал варьирования
	Возможные (экстремальные)	Допустимые	Оптимальные	
$X_1$ — время растворения ( $\tau$ , мин.)	0,5—10	1—5	1,5—2,5	0,5
$X_2$ — давление выталкивания ( $P_b$ , МН/м <sup>2</sup> )	1—10	3—7	4—6	1,0
$X_3$ — коэффициент газообразования ( $K_{г/о}$ )	0,1—1,0	0,5—0,9	0,7—0,9	0,1

Таблица 3

Программа полного факторного эксперимента (ПФЭ)

№ опыта	$X_1$	$X_2$	$X_3$
1.	—	+	—
2.	+	+	—
3.	—	—	—
4.	+	—	—
5.	—	+	+
6.	+	+	+
7.	—	—	+
8.	+	—	+

Вычисляем возможные варианты взаимодействия  $X_1, X_2$  и  $X_3$  при экстремальных, допустимых и оптимальных значениях, находя значение  $Y$ :

$$\begin{aligned} 1) Y_1 &= X_1 X_2 X_3; & 2) Y_2 &= \frac{X_1 X_2}{X_3}; & 3) Y_3 &= \frac{X_2 X_3}{X_1}; \\ 4) Y_4 &= \frac{X_2 X_3}{X_1}; & 5) Y_5 &= \frac{X_1 X_3}{X_2}; \\ 6) Y_6 &= \frac{X_1}{X_2 X_3}; & 7) Y_7 &= \frac{X_2}{X_1 X_3}; & 8) Y_8 &= \frac{X_3}{X_1 X_2}. \end{aligned}$$

Как следует из рисунка, только соотношение  $Y_7 = \frac{X_2}{X_1 X_3}$  с наибольшей достоверностью отвечает критериальной оценке качества шипучих таблеток, т.к. наиболее желательный опыт №7 принимает максимальные значения, а наименее желательный (опыт №2) — минимальные.

В натуральном выражении это соотношение принимает вид

$$K_o = \frac{K_{z/o}}{\tau \cdot P_B} \quad (1)$$

Расчет натуральных значений обобщенного критерия качества проводили по методу Бокса-Уилсона. Функция отклика в общем виде для трех факторов в кодированных значениях имела следующий вид:

$$\bar{Y} = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + b_{12} x_1 x_2 + b_{13} x_1 x_3 + b_{23} x_2 x_3 + b_{123} x_1 x_2 x_3 \quad (2)$$

Расчет функции отклика  $\bar{Y}$  в кодированном виде показал, что в пределах допустимых значений факторов  $X_1, X_2$  и  $X_3$  найденная функция отклика  $Y(K_o)$  равна 0,3, а в пределах оптимальных значений она равна 0,15.

Практическое применение найденного критерия и его значений следующее. При установлении  $K_o$  можно определить, будут ли соответствовать будущие таблетки основным требованиям НД. В случае, если  $K_o$  выходит за рамки оптимальных значений (пределы варьирования от 0,047 до 0,15), нужно оптимизировать частные параметры: давление выталкивания (введение лубрикантов), время растворения (добавки газообразующих веществ и солиubilизаторов), коэффициент газообразования (добавки пленкообразователей) — добываясь оптимума.

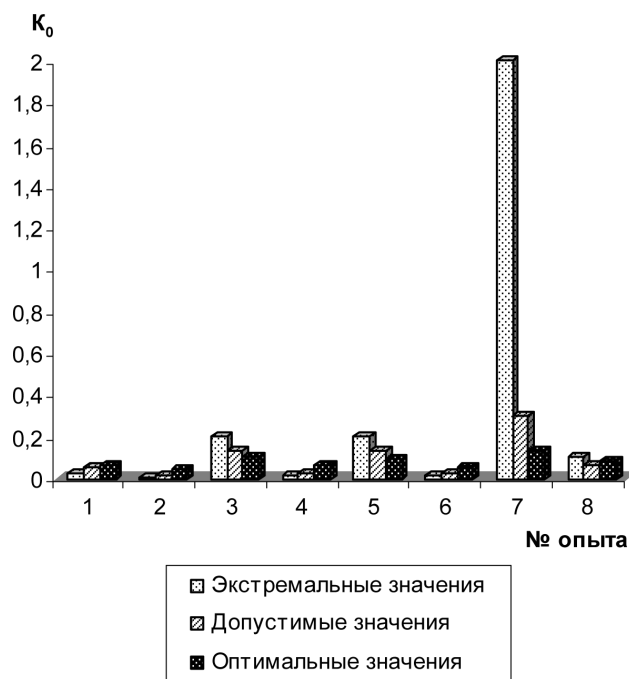


Рис. 1. Обобщенные критерии качества шипучих таблеток при экстремальных, допустимых и оптимальных значениях параметров

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Найденные оптимальные значения обобщенного критерия позволяют определить, в каких пределах должны находиться значения частных параметров, что соответственно сокращает число экспериментальных попыток.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.М. Шевченко // Успехи современного естествознания. — 2003 г. №1, — С. 68—72.
2. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева: Сб. науч. тр., Харьков, 1996.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа./МЗ СССР. — XI изд., М.,1989.
4. А.М. Шевченко, Э.Ф. Степанова, Н.Н. Богдашев // Фармация — 2004, №1. — С. 32—34
5. Шевченко А.М. К оценке газообразующих свойств шипучих таблеток / Материалы 58-й межрегион. конф. по фармации и фармакологии.— Пятигорск: ПятГФА, 2003. — С. 172—175.
6. Европейская фармакопея, изд. 2, ст. 478.