

I.В. Завалько^{1,2}

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ/ОТОЛОГІЧНОЇ СУСПЕНЗІЇ

¹Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,²Публічне акціонерне товариство «Фармак», м. Київ**Ключові слова:** суспензія, метод випадкового балансу, допоміжні речовини, технологічні параметри.

Досліджено кількісні фактори допоміжних речовин для створення суспензії. Вивчено їх вплив на фармако-технологічні параметри лікарського препарату.

Исследование влияния количественных характеристик исследуемых веществ на основные показатели качества офтальмологической/отологической суспензии

I.В. Завалько

Исследованы количественные факторы вспомогательных веществ для создания суспензии. Изучено их влияние на фармако-технологические параметры лекарственного препарата.

Ключевые слова: суспензия, метод случайного баланса, вспомогательные вещества, технологические параметры.

Investigation of the effect of the excipients quantitative characteristics on the main indicators of ophthalmic/otologic suspension quality

I.V. Zavalko

Quantitative factors of excipients for suspension were investigated. Their influence on pharmaco-technological parameters of drug was studied.

Key words: suspension, occasion balance method, excipients, technological parameters.

Розробка та створення нових ефективних лікарських засобів для лікування інфекційно-запальних захворювань вушного та очного аналізаторів залишаються актуальним завданням сучасної фармації та медицини. У фармакотерапії гострих кон'юнктивітів, кератитів, блефаритів, кератокон'юнктивітів, отитів перевагу надають топічним препаратам у формі крапель [8]. Враховуючи, що нині визначається тенденція до підвищення насиченості та питомої ваги препаратів-генериків, це питання набуває важливого значення.

Аналіз фармацевтичного ринку України показав, що нині зареєстровано лише 5 препаратів на основі антибіотиків і глюкокортикостероїдів (ГКС) для комбінованої терапії інфекційно-запальних захворювань вуха й ока, і всі вони виготовляються закордонними фірмами-виробниками (Бельгія, США, Єгипет, Індія) [4]. Враховуючи, що одними з головних показників конкурентоспроможності лікарських засобів є актуальність, рівень якості та співвідношення ціна/якість [3], доцільним є створення комбінованого препарату для застосування в офтальмології та отології вітчизняного виробництва.

Розробка лікарських засобів – це багата стадійний процес, одним із етапів якого є обґрунтований добір допоміжних речовин та їх концентрації. Раніше вивчили 16 допоміжних речовин для отримання суспензійного препарату на основі антибіотика та ГКС [5]. Згідно до отриманих результатів дослідили їх властивості та відібрали допоміжні речовини, що найсуттєвіше впливають на фармако-технологічні показники суспензійного препарату. Далі необхідно вивчити кількісні характеристики допоміжних речовин.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення впливу кількісних факторів на основні фармако-технологічні показники якості суспензії з антибіотиком і ГКС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою вибору фармацевтичних факторів, що суттєво впливають на об'єкт дослідження, часто використовують метод випадкового балансу [7], запропонований Саттерзвайтом у 1956 р. Ідея методу полягає в постановці експериментів за планом, що містить координати точок, обраних випадково. Метод випадкового балансу, зокрема використання відсіюючого експерименту, дає можливість суттєво обмежити кількість факторів, що відбираються, скласти план досліджень з оптимізації досліджуваних процесів [6].

На основі результатів попереднього експерименту для дослідження кількісних характеристик відібрано кращі допоміжні речовини та параметри технологічного процесу. Їх виділили у 6 факторів, які вивчали на нижньому (-) і верхньому (+) рівнях відповідно до їх вмісту у суспензії у грамах і параметрів технологічного процесу (табл. 1).

Таблиця 1

Кількісні фактори та їх рівні, що вивчали при розробці топічної суспензії

Фактори	Рівні факторів		
	Нижній «-»	Основний «0»	Верхній «+»
X ₁ – вміст натрію хлориду, г (фірма Salinen Austria AG, Австрія)	0,3	0,5	0,7
X ₂ – вміст тилоксаполу, г (фірма Chemsworth, Індія)	0,03	0,05	0,07
X ₃ – вміст гідроксиметилцелюлози (ГЕЦ), г (фірма Ashland Industries, Нідерланди)	0,1	0,2	0,3
x ₄ – час диспергування, хв	5	15	25
x ₅ – швидкість обертання диспергатора, об/хв	2000	4000	6000
x ₆ – температура води для змочування ГКС, °С	30	40	50

Для вивчення шести факторів методом випадкового балансу складено план експерименту (табл. 2). Здійснено 10 серій дослідів, що відрізнялись кількісним співвідношенням допоміжних речовин і параметрів процесу. Діючі речовини додавали у всі серії в однакових кількостях. Отриману суспензію аналізували згідно до вимог Державної Фармакопеї України [1,2]. Результати дослідження наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Матриця планування експерименту та результати випробувань топічної суспензії

№ серії	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆
1	-	-	-	+	+	+	130	20	35	1,0	265	2
2	-	+	-	+	-	+	133	18	30	2,3	260	4
3	+	-	-	-	-	-	140	30	20	1,8	315	3
4	+	+	-	-	+	-	143	16	25	2,0	320	4
5	-	-	+	+	-	-	150	12	48	2,8	280	4
6	-	+	+	-	+	+	135	6	45	3,5	275	4
7	+	-	+	+	+	-	145	10	50	3,0	310	2
8	+	+	+	-	-	+	125	8	40	4,0	305	3
9	0	0	0	0	0	0	120	4	48	4,2	301	5
10	0	0	0	0	0	0	118	5	50	4,0	300	5

Примітки: y₁ – швидкість змочування ГКС, с; y₂ – ресуспендованість, с; y₃ – швидкість осідання часток, хв; y₄ – в'язкість, мПа*с; y₅ – осмоляльність, мОсм; y₆ – зовнішній вигляд суспензії, бали.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення значущих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання за довжинами медіан і кількістю виділених точок. Значущість виділених ефектів перевіряли за допомогою критерію Стьюдента.

Аналіз діаграми розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на швидкість змочування ГКС показав, що найсуттєвіше на цей показник впливають вміст поверхнево-активної речовини (ПАВ) – тилоксаполу – та температура води для змочування ГКС як за виділеною кількістю точок, так і за величиною медіан. При збільшенні концентрації тилоксаполу та підвищенні температури води зменшується час змочування ГКС, що суттєво скорочує загальний час приготування суспензії. Аналіз впливу інших факторів показав, що при підвищенні часу та швидкості диспергування, при збільшенні концентрації осмотичного та суспендуючого агентів підвищується час змочування ГКС, що подовжує технологічний процес.

Вплив кількісних факторів на ресуспендованість наведено на рис. 1.

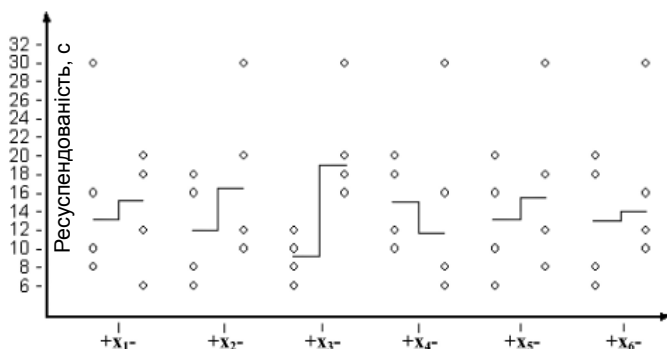


Рис. 1. Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на ресуспендованість.

Аналіз діаграми розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на ресуспендованість показав, що найсуттєвіше на цей показник впливають вміст тилоксаполу та ГЕЦ як за кількістю виділених точок, так і за величиною медіан. Значущість виділених ефектів перевіряли за допомогою t-критерію. Визначені експериментальні значення t-критерію порівнювали з табличними. При довірчій ймовірності p=0,1 та числі ступенів свободи 6, коефіцієнт t_{0,1}=1,943. Оскільки t_{експ}>t_{0,1}, лінійні ефекти факторів x₂ та x₃ можна визначити значущими. При збільшенні концентрації тилоксаполу та ГЕЦ зменшується час ресуспендування, що суттєво покращує споживчі якості препарату. Аналіз впливу інших факторів показав їх несуттєвий вплив на ресуспендованість.

Аналіз діаграми розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на швидкість осідання часток показав, що найсуттєвіше на цей показник впливають концентрація суспендуючого агента, час і швидкість диспергування. При підвищенні концентрації ГЕЦ та при збільшенні часу і швидкості диспергування збільшується час осідання часток, що є важливим показником якості в аспекті використання препарату. Концентрація ПАВ занадто мала, щоб суттєво впливати на цей показник. Аналіз впливу інших факторів показав їх несуттєвий вплив на швидкість осідання часток.

Вплив кількісних факторів на в'язкість суспензії наведено на рис. 2.

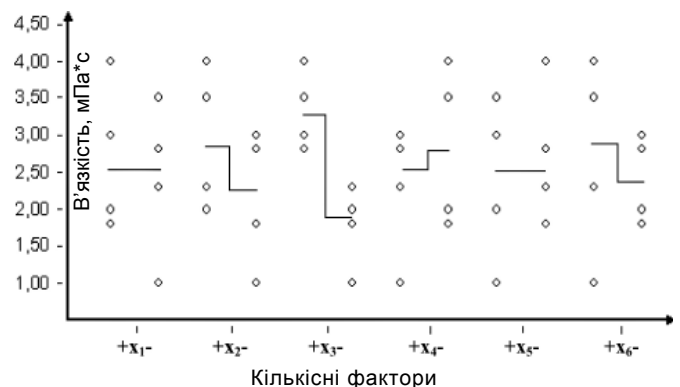


Рис. 2. Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на в'язкість.

Аналіз діаграми розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на в'язкість показав, що найсуттєвіше на цей показник впливають вміст тилоксаполу та ГЕЦ. Експериментальне значення t-критерію для фактора x₂ становить 4,5, для фактора x₃ – 8,34. Оскільки t_{експ}>1,934, лінійні ефекти факторів x₂ та x₃ можна визначити значущими. При підвищенні їх концентрації збільшується в'язкість суспензії. Чим більше в'язкість суспензії, тим більший час осідання часток. Також компоненти в'язкості забезпечують пролонгований терапевтичний ефект.

Аналіз діаграми розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на осмоляльність показав, що найсуттєвіше на цей показник впливає осмотичний агент – натрію хлорид. При збільшенні концентрації осмотичного



агента пропорційно збільшується осмоляльність. Регламентовані одиниці осмоляльності для очних крапель за ДФУ: 214,20-655,24 мосмоль/кг [1,2]. Оптимальне значення осмоляльності очних крапель – 300 мосмоль/кг.

Вплив кількісних факторів на зовнішній вигляд суспензії наведено на рис. 3.

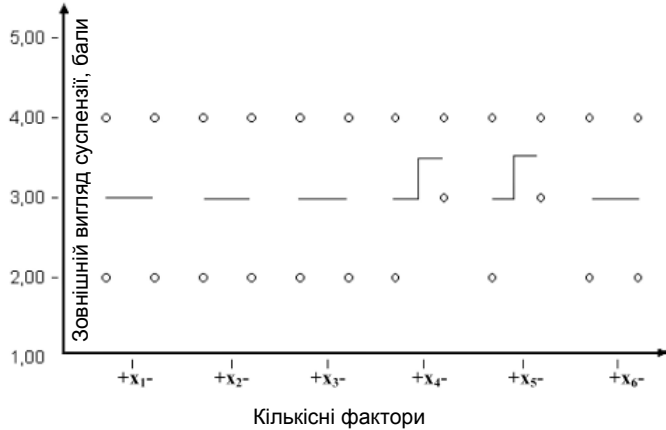


Рис. 3. Діаграма розсіювання впливу кількісних факторів на зовнішній вигляд суспензії.

Аналіз діаграми розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на зовнішній вигляд суспензії показав, що найсуттєвіше на цей показник впливають час і швидкість диспергування. При цьому при збільшенні часу та швидкості диспергування зовнішній вигляд суспензії погіршується. Слід зауважити, що при нетривалому диспергуванні з незначною швидкістю отримують суспензії з неоднорідним розподілом і розміром часток. При тривалому диспергуванні з максимальною швидкістю обертів суспензія втрачає стабільність, спостерігають коагуляцію, розшарування, інверсію фаз. Тому при розробці технологічного процесу особливу увагу приділяють добору оптимального часу та швидкості диспергування. При будь-якій комбінації рівнів інших кількісних факторів у межах вивчених інтервалів зовнішній вигляд суспензії був задовільним і відповідав вимогам ДФУ.

ВИСНОВКИ

1. Методом випадкового балансу встановлено вплив досліджуваних допоміжних речовин на основні фармако-технологічні характеристики топічної суспензії, а також виділено значущі фактори.

2. Встановлено, що на властивості суспензійного препарату впливають концентрації ПАВ, суспендуючого та осмоляльного агентів, час і швидкість диспергування та температура води для змочування ГКС.

3. При підвищенні концентрації ПАВ і температури води збільшується швидкість змочування ГКС, що скорочує технологічний процес. Вміст ПАВ і суспендуючого агента впливають на ресуспендованість суспензії. Швидкість осідання часток залежить від концентрації суспендуючого агента, часу та швидкості диспергування. При підвищенні концентрації ПАВ і суспендуючого агента прямо пропорційно зростає в'язкість суспензії. Осмоляльність залежить від концентрації осмотичного агента. Найсуттєвіший вплив на зовнішній вигляд суспензії мають час і швидкість диспергування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
3. Дмитрієвський Д.І. Вибір допоміжних речовин для отримання шипучих таблеток пульмонологічного призначення комплексної дії, отриманих методом вологої грануляції / Дмитрієвський Д.І., Басакіна І.І., Гербіна Н.А. // Вісник фармації. – 2010. – Т. 64, №4. – С. 10–12.
4. Довідник лікарських засобів України 2012 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharma-center.kiev.ua>
5. Завалько І.В. Використання методів математичного планування експерименту з метою підбору допоміжних речовин для суспензійної лікарської форми / Завалько І.В. // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №4 – С. 47–51.
6. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації // [Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І. та ін.] – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
7. Тригубчак О.В. Дослідження кількостей допоміжних речовин для отримання кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування / Тригубчак О.В., Грошовий Т.А. // Запорозький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, №1. – С. 101–104.
8. Фармацевтическая опека / [Черных В.П., Зупанец І.А., Усенко В.А.] – Харьков: Мегаполис, 2003. – 606 с.

Відомості про автора:

Завалько І.В., здобувач каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, інженер-технолог Центральної лабораторії дослідних та експериментальних робіт ПАТ «Фармак».

Поступила в редакцію 04.02.2013 г.