УДК 615.453.64

ПРИМЕНЕНИЕ ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК КЕМАНТАНА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Михеева А.С., Блынская Е.В., Алексеев К.В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Заксова», Москва, e-mail: max_in_a@mail.ru

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» синтезировали оригинальную субстанцию кемантан (5-гидроксиадамантан-2-он), которая вошла в федеральную программу по развитию здравоохранения «2020». При разработке твердой лекарственной формы с модифицированным высвобождением для анализа полученных данных и оптимизации состава нами был применен двухфакторный дисперсионный анализ. Учитывались следующие характеристики, влияющие на таблеточную массу: сыпучесть (г/сек) и насыпная плотность (г/см^3) – и влияющие на таблетки: прочность на сжатие (кГ/см^2), прочность на истираемость (%) и количественное высвобождение действующего вещества за восемь часов (%). Изучили влияние факторов (А – количественное соотношение кемантана к вспомогательным веществам, a_1 – 0,5:1, a_2 – 1:1, a_3 – 1:2; В – вид вспомогательного вещества, b_1 – Kollidon SR, b_2 – eudragit RS, b_3 – Methocel K100M, b_4 – Methocel K4M, b_5 – Carbopol 71G b_6 – КПН) на вышеуказанные характеристики. Проанализировав полученные данные, определили факторы, повлиявшие на качество таблеточной массы и таблеток. Оценили изменения параметров внутри факторов.

Ключевые слова: кемантан, ишемия головного мозга, дисперсионный анализ, модифицированное высвобождение

APPLICATION OF THE DISPERSION ANALYSIS IN THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS KELANTAN WITH MODIFIED RELEASE

Mikheeva A.S., Blynskaya E.V., Alekseev K.V.

V.V. Zakusov Scientific-research Institute of Pharmacology, Moscow, e-mail: max_in_a@mail.ru

In V.V. Zakusov Scientific-research Institute of Pharmacology was synthesized original substance Kemantan (5-hydroxyadamantane-2-on), which was included in the Federal program of the development of health «2020». During the development of solid dosage form with modified release for the data analysis and optimization of composition, we have used two-factor analysis of variance. Taken into account the following characteristics influencing tablets mixture: flowability (g/sec) and bulk density (g/cm3), and affect the pill: compressive strength (kg/cm2), tensile abrasion (%) and quantitative release of the active substance for eight hours (%). Studied the influence of the factors (A – proportion of Kelantan to excipients, A1 is 0.5:1, A2 – 1:1, A3 – 1:2; B – view of excipients, b_1 – Kollidon SR, b_2 – eudragit RS, b_3 – Methocel K100M, b_4 – Methocel K4M, b_5 – Carbopol 71G b_6 – CP;) to the above characteristics. Analyzing the received data is determined, the factors affecting the quality of the tablet mass and tablets. Estimated change settings inside factors.

Keywords: kemantan, cerebral ischemia, analysis of variance, modified-release

Случаи поражения нервной и сосудистых систем за последнии годы участились. В течение последних 15 лет Российская Федерация прочно занимает первое место в мире по смертности от цереброваскулярных заболеваний. Частота ишемической болезни мозга составляет 8–10 случаев на 1000 населения. По статистическим данным ВОЗ, в большинстве стран мира среди причин смерти цереброваскулярные заболевания находятся на третьем месте. В России сосудистые поражения головного мозга в структуре летальности прочно обосновались на второй позиции (21,4%), уступая только ишемической болезни сердца (25,7%) и оставив далеко позади себя онкологические заболевания (14,7%). Частным примером сосудистых поражений головного мозга является ишемия. Ишемическая болезнь головного мозга – это нарушение функции головного мозга, наступающее вследствие сужения или закупорки мозговых сосудов, крайний вариант таких проявлений – ишемический инсульт.

Ишемия головного мозга может привести к серьезным последствиям: хроническая дисциркуляторная энцефалопатия, изменения речи, изменения психики, поведения и восприятия. Высокий процент смертности и инвалидизация больных в совокупности с неоднозначными перспективами восстановления нарушенных функций и трудоспособности определяют медико-социальную значимость данной проблемы, делая актуальными разработку и создание лекарственных препаратов антиишемического действия [2, 3].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» синтезирована оригинальная субстанция кемантана (5-гидроксиадамантан-2-он), производная адамантана. Кемантан входит в программу по развитию здравоохранения «2020», обладает доказанной фармакологической актив-

ностью и усиливает кровоснабжение мозга в условиях глобальной преходящей ишемии.

Кемантан представляет кристаллический порошок с неудовлетворительными технологическими параметрами, что свидетельствует о необходимости ввести допонительные вспомогательные вещества при разработке лекарственной формы. Также мы учли, что кемантан имеет малый период полувыведения t1/2 (0,146 ч для крыс и 3,99 для человека). Кемантан полностью всасывается из ЖКТ в кровь, регистрируется уже на 5 минуте после перорального введения, в течение последующих 4 минут концентрация препарата быстро снижается, согласно кинетике первого порядка [4, 5].

Для уменьшения частоты приема препарата, мы решили ввести вспомогательные вещества, способствующие пролонгированному высвобождению.

Кемантан (5-гидроксиадамантан-2-он), производные акриловой кислоты (карбофил – Carbopol® 71G, Noveon, США) и целлюлозы (гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) – Methocel® (Methocel K100M, Methocel K4M) Dow, Германия); интерполимерный комплекс полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля (композитный полимерный носитель КПН, Россия); производное полиметакриловой кислоты (Eudragit® RS, Evonik Industries AG, Германия).

Для определения технологических параметров таблеточной массы и таблеток мы использовали методы, описанные в Фармакопее XII.

При обработке полученных результатов мы использовали двухфакторный дисперсионный анализ.

Экспериментальная часть. Для определения состава таблеток кемантана с модифицированным высвобождением мы применили двухфакторный дисперсионный анализ. С помощью критерия Фишера F, который показывает однородность дисперсии, оценивалась степень влияния фактора на технологические характеристики таблеточной массы и таблеток ($p < 0,05$, $F_{эксп} > F_{табл}$) [1].

В качестве основных параметров, влияющих на таблеточную смесь, приняты Y_1 – сыпучесть г/с, Y_2 – насыпная плотность г/см^3. Параметры, влияющие на технологические характеристики таблеток, нами рассмотрены: Y_3 – прочность таблеток на сжатие (кГ/см^2); Y_4 – прочность таблеток на истирание (%); Y_5 – высвобождение действующего вещества из таблеток за 8 часов (%).

В качестве факторов, влияющих на технологические параметры таблеточной массы и таблеток, выбрали: А – соотношение действующего вещества к вспомогательному, a_1 – 0,5:1, a_2 – 1:1, a_3 – 1:2; В – вид вспомогательного вещества, b_1 – Kollidon SR, b_2 – eudragit RS, b_3 – Methocel K100M, b_4 – Methocel K4M, b_5 – Carbopol 71G b_6 – КПН.

Для проведения дисперсионного анализа мы составили 18 модельных составов. Для каждого состава были изучены технологические параметры: сыпучесть (г/с), насыпная плотность (г/см^3). Далее смесь прессовали на ручном гидравлическом прессе (ПРГ-50, ВНИР, Россия), при давлении 4,0 кН и рассматривали технологические характеристики таблеток (прочность на сжатие (кГ/см^2), прочность на истираемость (%), количественное определение действующего вещества высвободившегося за 8 часов (%).

Таблица 1

Результаты испытания технологических параметров таблеточной массы и таблеток кемантана с модифицированным высвобождением

	сыпучесть	насыпная плотность	прочность на раскол	истераемость	высвобождение за 8 часов
1	2	3	4	5	6
1	4,61	0,456	81	99,7	29,99
2	5,29	0,582	109	99,9	20,52
3	6,12	0,595	150	99,99	7,49
4	3,86	0,464	75	99,89	100
5	3,95	0,526	91,5	99,9	51,79
6	4,05	0,569	60	99,8	39,8
7	5,01	0,396	100	99,9	98,37
8	6,87	0,482	137,5	99,9	51,79
9	8,12	0,589	150	99,99	18,24

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
10	4,11	0,418	110	99,9	51,96
11	6,27	0,562	135	99,9	50,96
12	7,2	0,593	137,5	99,9	30,29
13	6,34	0,36	149	99,99	50,11
14	6,49	0,368	150	99,9	27,33
15	7,21	0,371	150	99,99	20,4
16	1,89	0,182	140	99,9	65,2
17	0,65	0,18	150	99,9	31,95
18	0,25	0,17	150	99,9	29,12

Результаты изучения технологических параметров модельных смесей и таблеток представлены в табл. 1.

Для оценки отдельных параметров внутри факторов рассчитывали среднее значение для каждого уровня и согласно полученным данным строили гистограммы.

При анализе модельных смесей на сыпучесть значения SS_1, SS_2 и SS соответствуют 9201,154; 10947,783 и 9236,93. Влияние факторов на сыпучесть практически одинаково, однако по фактору А оно преобладает и равно 58,3 %, значение по фактору В = 41,7 %. Доля неконтролируемых случайных ошибок 0,39 %, возможно, связана с погрешностью измерений.

Для оценки параметров внутри факторов мы рассчитали средние значения для каждого уровня и построили гистограммы. На рис. 1 отображено, что наилучший результат по сыпучести имеет Eudragit RS, а наихудший принадлежит Kollidon SR.

Далее мы рассмотрели насыпную плотность и получили следующие результаты: SS_1 = 0,333, SS_2 = 0,353и SS = 0,334. Доля на неконтролируемую ошибку 0,34 %. Влияние фактора В соответствует 82,6 %, фактора А – 17,4 %.

При увеличении доли вспомогательных веществ увеличивается насыпная плотность, значения Kollidon SR, Eudragit RS и Methocel K4M имеют близкие значения (рис. 2).

После изучения характеристик модельных смесей их прессовали вручную на ручном гидравлическом прессе (ПРГ-50, ВНИР, Россия), при давлении 4,0 кН и рассматривали технологические характеристики таблеток.

Прочность на сжатие является одним из важнейших технологических параметров таблеток. Проанализировав полученные экспериментальные данные, мы получили следующие значения: SS_1 = 14725,264, SS_2 = 16959,403и SS = 14780,688, значение ошибки составило 0,375 %.

На прочность таблеток значительное влияние оказывает фактор В – 91,3 %, тогда как воздействие фактора А на качество таблеток составило только 8,7 %.

На рис. 3 видно, что максимальное влияние на прочность оказал Carbopol 71G.

Истираемость таблеток также является показателем качества таблеток. Проанализировав данные по истираемости, мы получили значения SS_1, SS_2 и SS, равные 0,029, 0,082 и 0,029 соответственно, доля случайных ошибок составила 0,94 %, возникновение случайной ошибки возможно из-за неточности измерений.

Влияние фактора В соответствует 75,17 %, фактора А 23,83 %.

На гистограмме отображено, что Carbopol 71G проявил максимальное влияние по сравнению с другими используемыми вспомогательными веществами (рис. 4).

Основным критерием выбора вспомогательного вещества для таблеток кемантана является высвобождение действующего вещества за 8 часов для дальнейшей разработки твердой дозированной формы. Значения составили SS_1 = 154239, SS_2 = 10947,78316 и SS = 9236,931308 соответственно. Случайная ошибка – 0,39 %.

Влияние факторов практически одинаково, на высвобождение в одинаковой степени влияет как соотношение (фактор А – 58,31 %), так и вид вспомогательного вещества (фактор В – 41,69 %).

Наибольшее влияние на пролонгацию высвобождения оказали Kollidon SR и Carbopol 71G (рис. 5).

Мы определили влияние каждого фактора на качество таблеточной массы и таблеток. Вычислив значения критерия Фишера и сравнив их с табличными, мы определили фактическое значение Fэксп. > Fтабл., это означает, что найденная оценка уравнения регрессии статистически надежна.

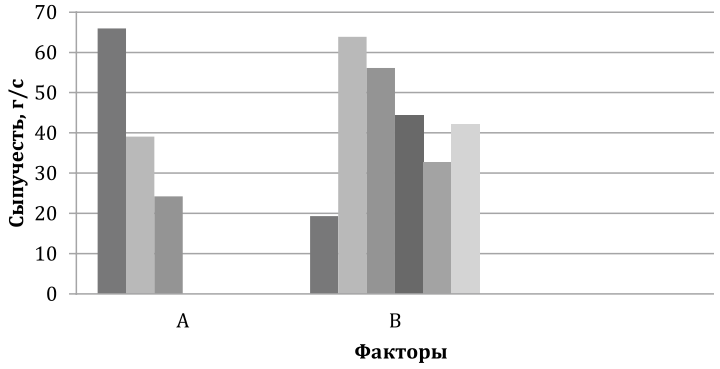

Рис. 1. Средние значения сыпучести по факторам

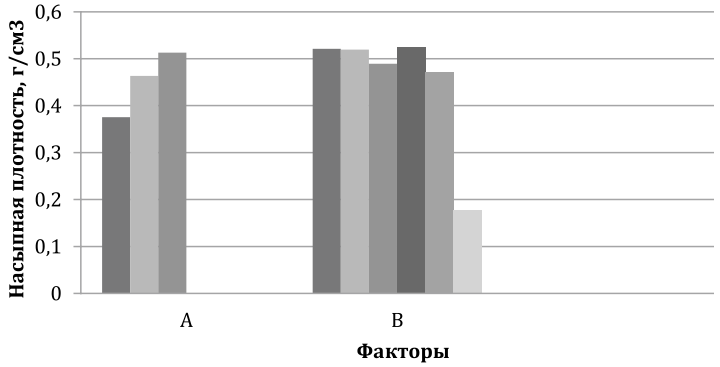

Рис. 2. Средние значения насыпной плотности по факторам

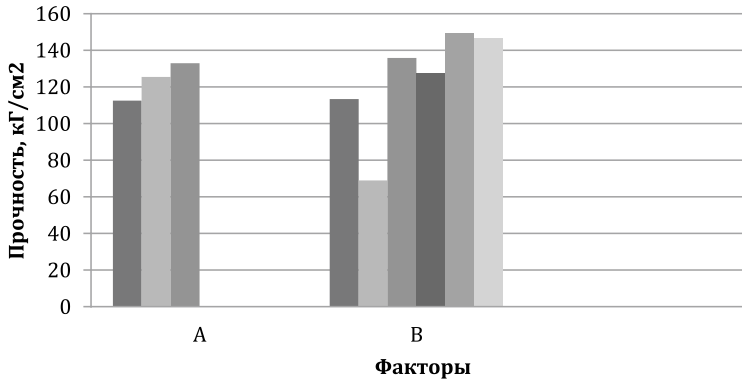

Рис. 3. Средние значения прочности на сжатие по факторам

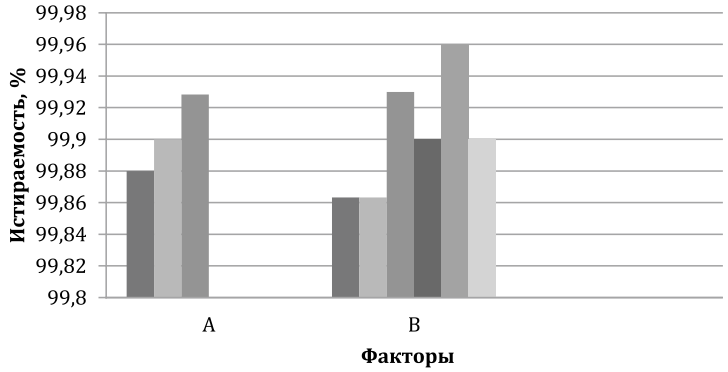

Рис. 4. Средние значения истераемости по факторам

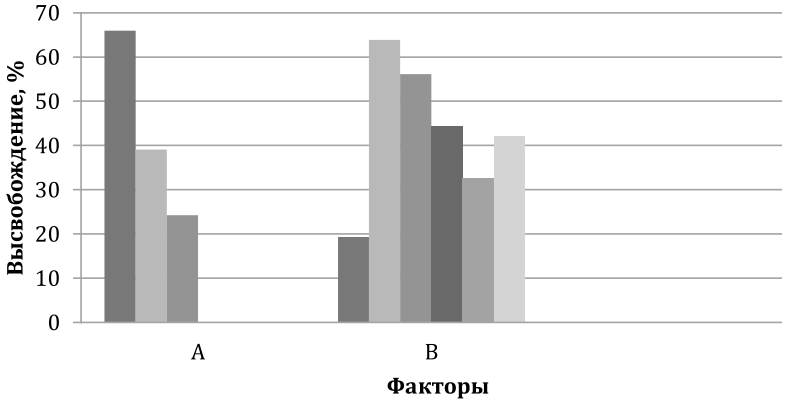

Рис. 5. Средние значения высвобождения действующего вещества из таблеток за 8 часов по факторам

Таблица 2

Дисперсионный анализ результатов испытания таблеточной массы и таблеток кемантана

	Показатель качества (размерность)	Источник Дисперсии	Число степеней свободы	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	$F_{эксп}$	$F_{табл}$
Таблеточная масса	Сыпучесть (г/сек)	Фактор *A*	2	4,23843	2,11922	129,4432	4,3027
		Фактор *B*	5	72,18492	14,43698	881,8207	2,5706
		Остаток	17	0,27832	0,01637	–	–
	Насыпная плотность (г/см^3)	Фактор *A*	2	0,05790	0,02895	427,1099	4,302
		Фактор *B*	5	0,27535	0,05507	812,4675	2,5706
		Остаток	17	0,00115	0,000068	–	–
Таблетки	Прочность на сжатие (кГ/см^2)	Фактор *A*	2	1281,69444	640,84720	196,5687	4,302
		Фактор *B*	5	13443,56940	2688,71389	824,7159	2,5706
		Остаток	17	55,42200	3,26017	–	–
	Прочность на истирание (%)	Фактор *A*	2	0,00708	0,00353	223,5193	4,302
		Фактор *B*	5	0,021428	0,00429	270,6794	2,5706
		Остаток	17	0,00027	0,000016	–	–
	Высвобождение действующего вещества (за 8 часов)	Фактор *A*	2	5365,58601	2682,76301	1274,769	4,302
		Фактор *B*	5	3835,56820	767,11364	364,5053	2,5706
		Остаток	17	35,77707	2,10453	–	–

Выводы

Проанализировав полученные данные, мы определили, что основным фактором, влияющим на качество таблеточной массы и на качество таблеток, является фактор B, а именно, вид вспомогательного вещества.

Список литературы/References

1. Alekseev K.V., Blynskaja E.V., Tihonova N.V. *Fharmatsia*, 2014, no. 7, pp. 34–38.

2. Fedin A.I. Consilium Medicum, 2000, T. 2, no. 12, pp. 6–12.

3. Jahno N.N., Parfenov V.A. *Consilium Medicum*, 2000, T. 2, no. 12.

4. Kuznecova E.V., Jarosh A.K., Buhtiarova T.A. *Zhurnal NAMN Ukraini*. 2013. T. 19, no. 1. pp. 12–22.

5. Litvin E.A., Kolyvanov G.P., Zherdev V.P. *Farmakokinetika i farmakodinamika*, 2012, no. 1, pp. 18–24.

Рецензенты:

Колик Л.Г., д.б.н., заведующая лабораторией фармакологической регуляции состояний зависимости «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН, г. Москва;

Кондаков С.Э., д.ф.н., ведущий научный сотрудник лаборатории химической кинетики МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 12.02.2015.