

# ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ И ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ТАБЛЕТОК С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Е.В. Блынская, канд. фарм. наук, А.С. Михеева\*,  
К.В. Алексеев, докт. фарм. наук, профессор

Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова;  
125315, Москва, Балтийская ул., д. 8

\*E-mail: max\_in\_a@mail.ru

По результатам исследования с применением метода математического планирования предложен состав таблеток кемантана. Анализ таблеток показал, что на их качество влияет прежде всего количество антифрикционного вещества, выявлена также зависимость от вида и количества дезинтегранта.

**Ключевые слова:** кемантан, таблетки, вспомогательные вещества, математическое планирование, критерий Фишера.

Сосудистые поражения головного мозга, в частности ишемия, в последнее время лидируют. Высокий процент смертности и инвалидизации больных в совокупности с сомнительными перспективами восстановления нарушенных функций и трудоспособности определяют медико-социальную значимость данной проблемы, делая актуальными разработку и создание лекарственных препаратов антиишемического действия.

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАН синтезирована оригинальная субстанция кемантана (5-гидроксиадамantan-2-он). Кемантан, вошедший в программу по развитию здравоохранения «2020», обладает доказанной противоишемической активностью и усиливает кровоснабжение мозга в условиях глобальной преходящей ишемии.

Цель настоящей работы – провести исследования по выбору вспомогательных веществ при разработке состава таблеток кемантана, используя методы математического планирования.

## Экспериментальная часть

Кемантан – кристаллический порошок с нулевой сыпучестью, обладает свойством слеживаться. При разработке твердой лекарственной формы кемантана необходимо введение вспомогательных веществ, которые должны обеспечивать необходимые показатели качества таблеток и таблеточных масс, такие как

сыпучесть, распадаемость в течение установленного времени, достаточная механическая прочность [2].

Для выбора оптимального состава таблеток кемантана изучено влияние вспомогательных веществ на технологические характеристики таблеточной массы и таблеток [1]. На примере 36 модельных смесей кемантана и вспомогательных веществ в различных соотношениях была проведена оценка факторов, влияющих на таблеточную массу, таких как сыпучесть и насыпная плотность ( $Y_2$ , г/см<sup>3</sup>). Таблетки изготавливались на гидравлическом прессе: 0,2 г таблеточной массы помещались в матрицу диаметром 8 мм, давление прессования составляло 3,5 кН. Дозирование проводили по массе, чтобы исключить влияние технологических характеристик таблеточной массы. В качестве характеристик, по которым оценивали качество таблеток, изучали: прочность таблеток на сжатие, прочность таблеток на истирание, распадаемость таблеток (табл. 1).

Факторы, влияющие на технологические характеристики таблеточной массы и таблеток: количество антифрикционного вещества – 1, 1,5 и 2% аэросила – (фактор А); вид дезинтегранта – *explosol*, *starch 1500*, *solutab*, *polyplasdon XL* – (фактор В) и количество дезинтегранта – 0,7, 1,5 и 4,5% – (фактор С). Полученные данные подвергали дисперсионному анализу. С помощью критерия Фишера F, который показывает однородность дисперсии, оценивали степень влияния фактора на технологические характеристики таблеточной массы и таблеток ( $p < 0,05$ ,  $F_{\text{экс}} > F_{\text{таб}}$ ) [3, 4].

Исходя из полученных данных (табл. 2), при анализе сыпучести таблеточной массы выявили, что наибольшее влияние оказывает наполнитель (фактор А) – 92,52%, наименьшее (2,78%) – количество дезинтегранта (фактор С). Ошибка 0,091% связана с погрешностью измерения.

Степень влияния факторов на насыпную плотность составила: 76,57% – для фактора А; 3,19% – для фактора В; 20,24% – для фактора С. На долю неконтролируемых случайных ошибок пришлось 0,13%. Следовательно, вид дезинтегранта (фактор В) практически не влияет на насыпную плотность таблеточной массы, значительное влияние оказывает только количество антифрикционного вещества.

При установлении степени влияния каждого фактора на прочность таблеток кемантана на сжатие выявлено, что степень влияния для фактора А составила 93,18%, для фактора В – 4,45 и 2,36% – для фактора С. Доля неконтролируемых, случайных факторов и ошибок измерения составила 0,24%. Следовательно, наибольшее влияние на прочность на сжатие оказывает количество антифрикционного вещества (фактор А), в меньшей степени – количество дезинтегранта (фактор С).

При изучении прочности таблеток кемантана на истирание отмечено, что наибольшее значение имеет фактор А (77,58%). Остальные факторы показали небольшие значения: фактор В – 7,95%; фактор С – 14,47%. На долю неконтролируемых ошибок приходилось 0,26%.

Согласно проверке распадаемости таблеток кемантана, степень влияния факторов на данный показатель составила: 10,01% – для фактора А, 35,58% – для фактора В и 54,41% – для фактора С. На долю неконтролируемых, случайных ошибок приходилось 0,19%. Наибольшее влияние на распадаемость оказывал фактор С – количество дезинтегранта, также проявил свое влияние фактор В – вид дезинтегранта, фактор А (количество антифрикционного вещества) показал низкое значение воздействия на распадаемость таблеток.

Таким образом, по результатам проведенного анализа, на качество таблеточной массы влияет ко-

Таблица 1

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ ТАБЛЕТОЧНОЙ МАССЫ И ТАБЛЕТОК КЕМАНАНА

Модельные смеси		Таблетки		
сыпучесть (Y <sub>1</sub> ), г/с	насыпная плотность (Y <sub>2</sub> ), г/см <sup>3</sup>	прочность на сжатие (Y <sub>3</sub> ), кг/см <sup>2</sup>	прочность на истирание (Y <sub>4</sub> ), %	распадаемость (Y <sub>5</sub> ), с
3,44	0,42	82,5	99,64	760
3,52	0,381	82,7	99,87	496
3,42	0,399	81,9	99,76	564
3,43	0,421	82,5	99,39	575
3,2	0,4	82,5	99,56	552
3,48	0,42	83	100	588
3,65	0,4	81,5	99,78	568
4,03	0,43	82,5	99,83	554
3,84	0,49	82,5	99,77	408
3,5	0,5	83	99,62	483
4,38	0,49	82,5	99,5	346
4,77	0,46	82,5	100	404
19,08	0,468	145	99,9	600
17,95	0,38	147	99,9	495
17,12	0,38	140	99,85	584,7
16,64	0,38	149	99,9	991
16,83	0,36	145	99,9	578,17
16,48	0,37	148	99,9	447,7
16,93	0,37	150	99,95	536
15,82	0,37	144	99,9	541,7
15,53	0,37	143	99,9	670,83
15,95	0,37	150	99,95	548,7
17,56	0,37	145	99,9	583,17
15,82	0,37	147	99,9	572,3
18,25	0,39	150	99,9	634,7
18,76	0,39	150	99,9	578,3
18,4	0,39	150	99,9	595,2
18,39	0,39	150	99,9	574,9
18,5	0,39	150	99,95	581
18,56	0,39	150	99,9	816,7
18,55	0,39	150	99,9	578,2
18,47	0,39	150	99,9	511,3
18,39	0,39	150	99,9	650,4
18,41	0,39	150	99,9	550,7
18,43	0,39	150	99,9	584,9
18,44	0,39	150	99,9	579,8

Таблица 2

**ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПЫТАНИЯ  
ТАБЛЕТОЧНОЙ МАССЫ И ТАБЛЕТОК КЕМАНТАНА**

Показатель качества	Источник дисперсии	Число степеней свободы	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F <sub>эксп</sub>	F <sub>табл</sub>
<i>Таблеточная масса</i>						
Сыпучесть, г/с	Фактор А	2	30,9786	15,4893	14103,63	4,302
	Фактор В	3	1,5744	0,5248	53,48	3,182
	Фактор С	2	0,9292	0,4646	1110,44	4,302
	Остаток	12	0,03039	0,000868	—	—
Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	Фактор А	2	0,0275	0,0137	5436,105	4,302
	Фактор В	3	0,0012	0,00038	465,39	3,182
	Фактор С	2	0,0073	0,0036	945,701	4,302
	Остаток	12	0,00004546	0,0000013	—	—
<i>Таблетки</i>						
Прочность на сжатие, кг/см <sup>2</sup>	Фактор А	2	243,2474	121,6236	5521,25	4,302
	Фактор В	3	11,6243	3,8747	1203,57	3,182
	Фактор С	2	6,1721	3,0861	599,094	4,302
	Остаток	12	0,63183	0,018053	—	—
Прочность на истирание, %	Фактор А	2	0,2016	0,1008	801,15	4,302
	Фактор В	3	0,0207	0,0069	1326,16	3,182
	Фактор С	2	0,0376	0,0188	1032,25	4,302
	Остаток	12	0,000677	0,0000194	—	—
Распадаемость, с	Фактор А	2	11010,4863	5505,2432	17,65	4,302
	Фактор В	3	39137,9359	13045,9786	948,72	3,182
	Фактор С	2	59860,8016	29930,4008	1661,44	4,302
	Остаток	12	212,2202	6,06343	—	—

личество антифрикционного вещества, а на качество таблеток — количество и вид дезинтегранта.

**Вывод**

С помощью метода дисперсионного анализа установлено, что при получении твердой дозируемой формы кемантана оптимальное количество антифрикционного вещества составляет 2% от массы таблетки, в качестве дезинтегранта предпочтительнее использовать *explosol* или *starch 1500*, способные максимально влиять на время распадаемости таблеток.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Сизяков С.А., Алексеев К.В., Сульдин А.С., Алексеева С.К. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования. Фармация, 2008; 4: 52–58.
2. Алексеев К.В. Технологические аспекты современного производства твердых дозированных форм. Метод GMP в производстве лекарств. М.: Медицинский бизнес, 2005; 165–176.
3. Тихонова Н.В., Алексеев К.В., Блынская Е.В. Дисперсионный анализ в подборе вспомогательных веществ для таблеток «Дилепт». Фармация, 2011; 8: 11–14.
4. Карбушева Е.Ю., Алексеев К.В., Блынская Е.В. Выбор вспомогательного вещества при разработке таблеток тропоксина. Фармация, 2012; 3: 38–40.

*Поступила 29 октября 2014 г.*

**DISPERSION ANALYSIS AND CHOICE OF EXCIPIENTS WHEN DESIGNING THE COMPOSITION  
TABLETS WITH CEREBROVASCULAR ACTIVITY**

**E.V. Blynskaya, PhD; A.S. Mikheeva; Professor K.V. Alekseev, PhD**

*V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology; 8, Baltiyskaya St. Moscow 125315*

**SUMMARY**

The V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology synthesized the original substance of kemantan (5-hydroxyadamantane-2-on). According to the Health Development Program 2020, kemantan has a proven anti-ischemic activity and increases the blood supply to the brain in transient global ischemia.

A mathematical planning method was used to investigate the choice of excipients when designing the composition of kemantan tablets. Analysis showed that the amount of an antifriction substance primarily affected the quality of the tablets; it was also found to be related to the type and quantity of a disintegrant.

**Key words:** kemantan, tablets, excipients, mathematical planning, Fisher's test.

**REFERENCES**

1. Sizyakov S.A., Alexeev K.V., Sul'din A.S., Alekseeva S.K. Modern adjuvants direct technology. Farmatciya, 2008; 4: 52–58 (in Russian).
2. Alekseev K.V. Technological aspects of modern production of solid dosage forms. Production of drugs by GMP. M.: Medical business, 2005; 165–176 (in Russian).
3. Tikhonova N.V., Alexeev K.V., Blynskaya E.V. Analysis of variance in choosing tablet excipients «Dilept». Farmatciya, 2011; 8: 11–14 (in Russian).
4. Karbusheva E.J., Alexeev K.V., Blynskaya E.V. Choices vspomogatelnyh veshchestv in developing tablets tropoxin. Farmatciya, 2012; 3: 38–40 (in Russian).