

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 615.014:615.011, 615.212

<https://doi.org/10.24959/nphj.22.76>

І. В. Зупанець, О. А. Рубан

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Вибір допоміжних речовин та оптимізація складу ородисперсних таблеток на основі парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну

Мета роботи. Вибір якісного та кількісного складу допоміжних речовин для забезпечення необхідної механічної міцності та часу дезінтеграції для розроблення фармацевтичної композиції у формі ородисперсних таблеток на основі парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, що їх використовують під час фармацевтичної розробки твердих лікарських форм. Для проведення статистичного аналізу експериментальних даних застосовували програмне забезпечення Minitab® 19.1.1.

Результати та їх обговорення. Розглянуто допоміжні речовини (повідон різних марок, коповідон, кросповідон різних марок, кроскармелоза), використовувани в розробці ородисперсних таблеток, і з'ясовано, що коповідон та кросповідон типу А виявляють кращі показники якості композиції. Доведено, що розмір частинок кросповідону та шлях його введення впливає на швидкість дезінтеграції у водному середовищі. За допомогою математичного прогнозування визначено оптимальний склад допоміжних речовин у композиції та отримано експериментальне підтвердження показників якості обраної композиції для створення ородисперсних таблеток.

Висновки. Розглянуто допоміжні речовини, використовувани в розробці ородисперсних таблеток, та визначено допоміжні речовини, що виявляють кращі показники якості композицій. Визначено оптимальний розмір частинок кросповідону та шлях його введення. Визначено за допомогою математичного прогнозування оптимальний склад допоміжних речовин у композиції та отримано його експериментальне підтвердження.

Ключові слова: парацетамол; N-ацетил-D-глюкозамін; повідон; коповідон; кросповідон; математичне прогнозування; ородисперсні таблетки

I. V. Zupanets, O. A. Ruban

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The choice of excipients and optimization of the composition of orally disintegrating tablets based on paracetamol and N-acetyl-D-glucosamine

Aim. The choice of the qualitative and quantitative composition of excipients to provide the required mechanical strength and disintegration time when developing a pharmaceutical composition in the form of orally disintegrating tablets (ODT) based on paracetamol and N-acetyl-D-glucosamine.

Materials and methods. The study object was pharmaceutically accepted excipients used in the pharmaceutical development of solid dosage forms. To conduct the statistical analysis of experimental data, a Minitab® 19.1.1 software was used.

Results and discussion. The excipients (povidone of different brands, copovidone, crospovidone of different brands, croscarmellose) used when developing ODT were considered, and it was determined that copovidone and crospovidone type A showed the most optimal quality indicators of the composition. It was found that the particle size of crospovidone and the route of its introduction affected the rate of disintegration in the aqueous medium. Using the method of mathematical prediction the optimal content of excipients in the composition and the experimental confirmation of the quality indicators of the mixture selected to create ODT were determined.

Conclusions. Excipients used in the development of ODT have been considered, and the excipients exhibiting the best quality indicators of the compositions have been found. Both the influence of the particle size of crospovidone, and the route of its administration have been determined. The optimal content of excipients in the composition and their experimental confirmation have been determined due to mathematical prediction.

Key words: paracetamol; N-acetyl-D-glucosamine; povidone; copovidone; crospovidone; mathematical prediction; orally disintegrating tablets

И. В. Зупанец, О. А. Рубан

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Выбор вспомогательных веществ и оптимизация состава ородисперсных таблеток на основе парацетамола и N-ацетил-D-глюкозамина

Цель работы. Выбор качественного и количественного состава вспомогательных веществ для обеспечения требуемой механической прочности и времени дезинтеграции при разработке фармацевтической композиции в форме ородисперсных таблеток на основе парацетамола и N-ацетил-D-глюкозамина.

Материалы и методы. Объектом исследования были фармацевтически принятые вспомогательные вещества, используемые при фармацевтической разработке твердых лекарственных форм. Для проведения статистического анализа экспериментальных данных применялось программное обеспечение Minitab® 19.1.1.

Результаты и их обсуждение. Рассмотрены вспомогательные вещества (повидон разных марок, коповидон, кросповидон разных марок, кроскармелоза), которые используются в разработке ородисперсных таблеток, и установлено, что коповидон и кросповидон типа А проявляют наиболее оптимальные показатели качества композиции. Установлено, что размер частиц кросповидона и путь введения влияет на скорость дезинтеграции в водной среде. Определен с помощью математического прогнозирования оптимальный состав вспомогательных веществ в композиции и получено экспериментальное подтверждение показателей качества композиции для создания ородисперсных таблеток.

Выводы. Рассмотрены вспомогательные вещества, которые используются в разработке ородисперсных таблеток, и установлены вспомогательные вещества, проявляющие лучшие показатели качества композиций. Установлены оптимальный размер частиц кросповидона и пути его введения. Определен с помощью математического прогнозирования оптимальный состав вспомогательных веществ в композиции и получено его экспериментальное подтверждение.

Ключевые слова: парацетамол; N-ацетил-D-глюкозамин; повидон; коповидон; кросповидон; математическое прогнозирование; ородисперсные таблетки

Вступ. Тверді лікарські форми (ЛФ) для перорального застосування займають найбільшу частку ринку лікарських засобів – на них припадає до 60 % від усіх реалізованих препаратів [1]. До перспективних ЛФ, що стрімко збільшують популярність серед пацієнтів та лікарів, належать таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині (англ. Orally Disintegrating Tablets; далі – ODT) [1].

Фармацевтична розробка лікарського препарату у формі ODT пов'язана з певними вимогами, які потрібно враховувати для успішної реалізації переваг цієї ЛФ. Одним із важливих технологічних аспектів є вибір такого складу допоміжних речовин, що сприятиме швидкій букальній дезинтеграції дозованих одиниць у невеликій кількості рідини (до 3 хв, що становить принципову відмінність ODT від традиційних таблеток) та з цим забезпечуватиме їхню достатню механічну міцність. Ключовими в цьому аспекті є допоміжні речовини з груп зв'язувальних та дезинтегрантів. У випадку ODT-препаратів, наявних на фармацевтичному ринку України, найчастіше як зв'язувальну речовину використовують різні марки повідону, а найпоширенішими дезинтегрантами є кросповидон та натрій кроскармелоза [2-3].

Повідон, або полівінілпіролідон (ПВП), становить собою синтетичний полімер, отриманий полімеризацією мономера N-вінілпіролідону. ПВП нетоксичний, неіоногенний, інертний, термостійкий, рН-стабільний і біосумісний. ПВП доступний у різних марках: від гомополімерів із різною молекулярною масою і в'язкістю та кополімерів до зшитих полімерних сполук – кросповідонів [4-5].

Повідон набув широкого використання у складі твердих лікарських форм завдяки своїм специфічним властивостям. Так, легка розчинність ПВП у воді та спирті, а також висока адгезійна активність зумов-

люють його застосування у вигляді розчину як зв'язувального та зволожувального агента за вологого гранулювання. У сухому вигляді ПВП також ефективний для зв'язування частинок порошків під час одержання таблеток методом прямого пресування або з попередньою сухою грануляцією [4-5].

Коповідон (кополімер вінілпіролідону і вінілацетату) – більш пластичний і менш гігроскопічний, аніж ПВП. Ця речовина має високу зв'язувальну здатність, її можна використовувати як сухий зв'язувач у методі прямого пресування. Коповідон також здатен виконувати функції сольобілізатора, зв'язувального і зволожувального агента за вологої грануляції та поставати плівкоутворювачем [6].

Кросповідон, тобто зшитий ПВП, є не розчинним у воді, але, потрапляючи в рідину, здатен до вираженого набухання та капілярної дії, за рахунок чого його використовують як супердезинтегрант у твердих ЛФ, що сприяє швидкому розпаданню дозованих одиниць у малій кількості рідини за короткий проміжок часу [7-8].

Кроскармелоза натрію – волокноподібний полімер, що за введення до складу таблеток збільшує відстань між складовими частинками таблеткової матриці завдяки насиченню водою, набухання, а отже, і збільшенню в розмірі, прискорюючи таким чином процес дезинтеграції дозованої одиниці. Також чинить капілярний ефект, що інтенсифікує контакт водорозчинних компонентів з водою та їх подальше розчинення [9].

Отже, метою нашої роботи був пошук допоміжних речовин для створення ODT із парацетамолом та N-ацетил-D-глюкозаміном із необхідними фармако-технологічними властивостями. На першому етапі досліджень визначали допоміжні речовини, що виявляють найкращі технологічні ефекти, а саме забезпечують кращу механічну стійкість та найкоротший

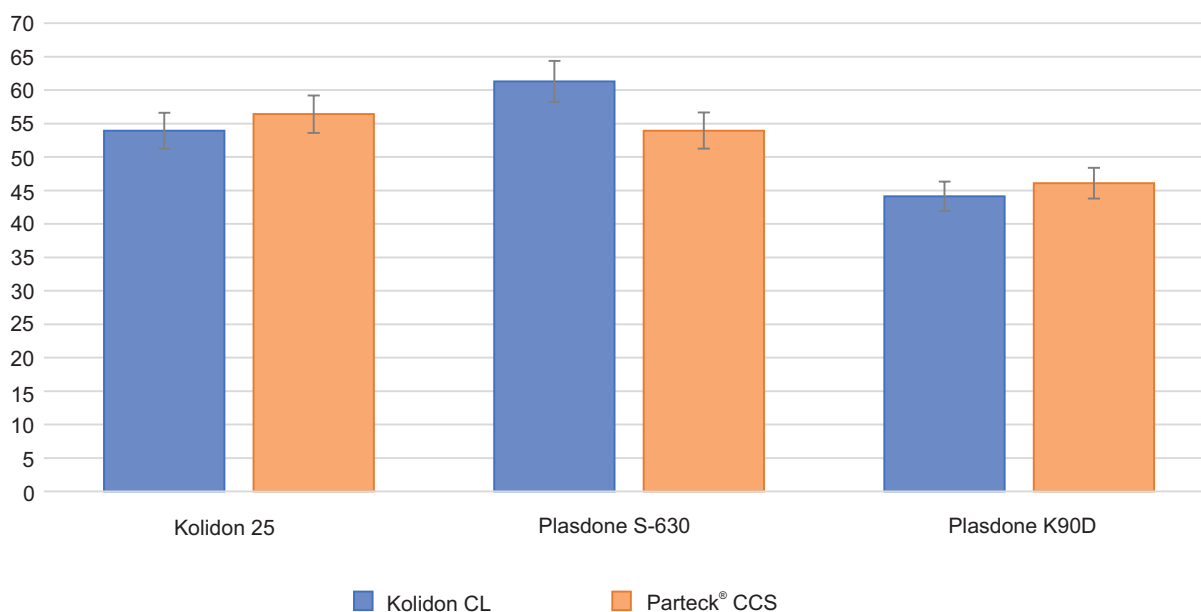


Рис. 1. Стійкість таблеток до роздавлювання, Н

час розпадання фармацевтичної композиції. Наступний крок полягав в оптимізації обраного складу допоміжних речовин шляхом підбору їх оптимальних кількостей із використанням методу математичного планування експерименту та регресійного аналізу одержаних даних.

Мета роботи. Обрати оптимальний якісний та кількісний склад допоміжних речовин для забезпечення достатньої механічної міцності та мінімального часу розпадання для розроблення фармацевтичної композиції у формі ородисперсних таблеток на основі парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну.

Матеріали та методи. У дослідженнях було використано такі інгредієнти: парацетамол, вкритий желатиною оболонкою («Actimask® Acetaminophen», SpiPharma, США), N-ацетил-D-глюкозамін (Zhejiang Candorly Pharmaceutical, Китай), повідон K-25 (Kolidon 25, BASF, Німеччина), повідон K-90 (Plasdone K90D, ISP, Швейцарія), коповідон K-28 («Plasdone S-630», ISP, Швейцарія), кросповідон тип А (Kolidon CL, BASF, Німеччина), кросповідон тип В (Polyplasdone™ XL-10, Ashland Inc, США), натрію кроскармелоза (Parateck® CCS, Merck, Німеччина), лимонна кислота (Merck, Німеччина), натрію гідрокарбонат (Merck, Німеччина), натрію стеарил фумарат («LubriPharm», SpiPharma, США).

Фармакотехнологічні властивості вивчали за фармакопейними методами: розпадання таблеток (Державна

фармакопея України (ДФУ) 2.9.1), стиранисть таблеток без оболонки (ДФУ 2.9.7) та стійкість таблеток до роздавлювання (ДФУ 2.9.8). Стійкість таблеток до роздавлювання визначали за допомогою приладу Monsanto hardness tester (Mht-20, Campbell Elec., Mumbai, India), стиранисть таблеток – ВП-12А, час розпадання – з використанням фармакопейного тестера типу «кошик, що гойдається» (BJ-2, Minhua Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., China).

Для проведення статистичного аналізу експериментальних даних застосовували програмне забезпечення Minitab® 19.1.1 (Minitab LLC., Pennsylvania, USA).

Результати та їх обговорення. На першому етапі проводили дослідження щодо впливу допоміжних речовин на технологічні показники таблеток. З цією метою готували композиції в однаковій кількості та таблетували. Попередньо отримували гранули N-ацетил-D-глюкозаміну за допомогою вологого гранулювання. Частку допоміжних речовин визначали за рекомендаціями виробників, тобто 10 % для зв'язувальних (Kolidon 25, Plasdone S-630, Plasdone K90D) та 5 % для дезінтегрантів (Kolidon CL та Parateck® CCS).

Визначали час розпадання таблеток та їхню стійкість до роздавлювання. Згідно з вимогами ДФУ час розпадання таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, до 3 хвилин, а стійкість до роздавлювання – не менше 50 Н. Результати відображено на рис. 1 та в табл. 1.

Таблиця 1

Час розпадання, с

Зв'язувальні (10 %)	Без дезінтегранта	Дезінтегранти (5%)	
		Kolidon CL	Parateck® CCS
Kolidon 25	≥ 180	47,52 ± 2,19	≥ 180
Plasdone S-630	≥ 180	53,12 ± 3,27	≥ 180
Plasdone K90D	110,36 ± 9,51	29,35 ± 1,58	110,73 ± 7,89

Примітка: $p < 0,05$.

Як впливає з даних рис. 1, використання суміші Plasdone S-630 та Kolidon CL дозволяє отримати таблетки, які перевершують інші експериментальні комбінації за показником стійкості до роздавлювання. Щодо часу дезінтеграції, то серед усіх досліджуваних складів найшвидше в рідкому середовищі розпадалися таблетки з поєднанням Plasdone K90D та Kolidon CL (табл. 1), однак зазначений склад одночасно виявився з найменшим значенням за механічною стійкістю. Натомість таблетки із Plasdone S-630 та Kolidon CL за швидкістю розпадання посідають третю позицію, незначно поступаючись складу із сумішшю Kolidon 25 й Kolidon CL. Отже, як оптимальний зв'язувальний агент у складі розроблених ородисперсних таблеток було обрано коповідон Plasdone S-630, а як оптимальний дезінтегрант – кросповідон Kolidon CL.

У виробництві ородисперсних таблеток рекомендовано застосовувати допоміжні речовини з невеликим розміром частинок, що дозволить досягти кращих тактильних відчуттів у ротовій порожнині під час розпадання ODT. Кросповідон марки Kolidon CL, обраний для подальших досліджень, має розмір частинок понад 100 μm , однак доступні й інші марки кросповідону з частинками менших розмірів. Тому було вирішено дослідити за показниками механічної міцності та часу розпадання таблетки, у яких Kolidon CL було замінено на Polyplasdone® XL-10 – марку кросповідону із частинками розміром 30-50 μm . Результати наведено в табл. 2.

Дані, наведені в табл. 2, свідчать про те, що зменшення розміру частинок кросповідону негативно позначається на фармакотехнологічних показниках таблеток: як стійкості до роздавлювання, так і швидкості дезінтеграції. Тому використання кросповідону з частинками дрібної фракції було визначено як недоцільне.

Спосіб введення дезінтегранта має значний вплив на час розпадання таблеток. За використання попередньої грануляції дезінтегранти можуть бути введені до складу маси для таблетування як усередину гранул (в інтрагранулярний простір), так і бути нанесеними на їхню поверхню (екстрагранулярний простір). Одержували 3 лабораторні серії таблеток, які відрізнялися способом введення до таблеткової маси розпушувача: 1 – усю кількість розпушувача вводили інтрагранулярно, тобто разом з N-ацетил-D-глюкозаміном, та піддавали вологій грануляції; 2 – половину від усієї кількості ПВП вводили інтрагранулярно, а решту – екстрагранулярно, тобто ви-

користували у складі суміші для опудрювання грануляту; 3 – усю кількість розпушувача вводили екстрагранулярно.

Таблетки піддавали тестуванню за двома основними показниками – стійкості до роздавлювання та розпадання. За цим показником усі три серії відповідали вимогам. Найбільш міцними (62 ± 2 Н) виявилися таблетки, отримані за введення розпушувача екстрагранулярно.

За використання фармакопейного тестера на розпадання із середовищем водою очищеною з температурою $37 \pm 0,5$ °C для 3 досліджуваних серій таблеток було отримано такі результати: 1 – середній час розпадання 123 ± 6 с, 2 – 80 ± 5 с, 3 – 53 ± 3 с. Можна зробити висновок про те, що третій варіант введення розпушувача – в екстрагранулярний простір у склад суміші для опудрювання грануляту – має найкращі показники часу дезінтеграції. Отримані результати можна пояснити тим, що контакт дезінтегранта зі зв'язувальною речовиною знижує його спроможність до набухання в готовій лікарській формі та, відповідно, збільшує час розпадання ODT.

Наступним етапом була оптимізація попередньо обраного складу допоміжних речовин, для чого застосовували метод побудови плану експерименту з подальшим регресійним аналізом даних.

Для досягнення кращого комплаєнсу час розпадання ородисперсних таблеток у ротовій порожнині рекомендовано менш ніж 30 секунд [10]. Таких показників можна досягти шляхом поєднання декількох механізмів дезінтеграції, у зв'язку з чим було досліджено вплив на показники розроблених таблеток газоутворювальних інгредієнтів – суміші кислоти лимонної та натрію гідрокарбонату, що, крім того, можуть надавати приємний кислий присмак та тактильні шипучі відчуття. З огляду на дані наукових літературних джерел було запропоновано використовувати у складі ODT кислоти лимонної та натрію гідрокарбонату у співвідношенні 1:1 [11-12].

Склад композиції відрізнявся від попередніх досліджень тим, що під час попередніх напрацювань було визначено коригенти смаку для розроблених таблеток. Тобто до складу композицій було введено коригент смаку – аспартам [13].

Експериментальні дослідження проводили відповідно до дворівневого 2^3 повнофакторного плану, який дозволяв оцінити вплив основних трьох факторів та їх взаємодій – різних кількостей зв'язувального агента Plasdone S-630 (X_1), дезінтегранта Kolidon CL (X_2) та газоутворювальної суміші (X_3) – на фармакотехнологічні показники якості таблеток. Кожен фактор змінювався на двох кодованих рівнях (-1, +1), де -1 відповідає нижньому рівню, а +1 – верхньому рівню кожної незалежної змінної (табл. 3).

Відповідно до складеного плану загалом було проведено дослідження восьми експериментальних складів таблеток. Із цим як відгуки визначали стійкість таблеток до роздавлювання (Y_1), час розпадання (Y_2) та стираність (Y_3). Матрицю плану експерименту та отримані відгуки наведено в табл. 4. Для аналізу

Таблиця 2

Стійкість таблеток до роздавлювання та час розпадання Kolidon CL та Polyplasdone® XL-10

Параметри таблеток	Kolidon CL	Polyplasdone™ XL-10
Стійкість таблеток до роздавлювання, (Н)	$62,50 \pm 2,50$	$45,00 \pm 1,50$
Час розпадання, (с)	$52,19 \pm 2,87$	≥ 180

Примітка: $p < 0,05$.

Таблиця 3

Кількісні фармацевтичні фактори, досліджувані під час оптимізації складу таблеток

Фактор	Кодування	Рівень фактора	
		Нижній рівень «-1»	Верхній рівень «+1»
Plasdone S-630 – відсоток від маси таблетки, %	X ₁	8	12
Kolidon CL – відсоток від маси таблетки, %	X ₂	5	9
Суміш кислоти лимонної та натрію гідрокарбонату – відсоток від маси таблетки, %	X ₃	6	10

експериментальних даних було застосовано поліноміальну (факторіальну) модель першого порядку.

Вплив досліджуваних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання можна описати таким рівнянням регресії: $Y_1 = 65,23 + 1,53x_3 + 2,14x_2 + 10,11x_1$. З огляду на рівняння регресії та побудованої діаграми Парето (рис. 2) для показника стійкості таблеток до роздавлювання статично значущим є лише фактор X₁ (зв'язувальна речовина), інші (дезінтегрант та газоутворювальна суміш) – незначущі. Тобто кількість зв'язувального компонента відіграє найважливішу роль для забезпечення механічної стійкості ородисперсних таблеток: що більший вміст коповідону, то вище значення цього показника.

Таблиця 4

Матриця планування експерименту та результати дослідження

№ серії	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁	Y ₂	Y ₃
1	-1	-1	-1	58,80	98	0,48
2	+1	-1	-1	68,60	214	0,47
3	-1	+1	-1	50,00	92	0,58
4	+1	+1	-1	78,40	147	0,34
5	-1	-1	+1	58,80	150	0,41
6	+1	-1	+1	66,15	273	0,37
7	-1	+1	+1	53,90	87	0,43
8	+1	+1	+1	88,20	135	0,58

Примітки:

Y₁ – твердість, N;

Y₂ – час дезінтеграції, с;

Y₃ – стираність, %; p < 0,05.

Рівняння регресії, що описує вплив факторів на час розпадання таблеток, має вигляд: $Y_2 = 149,5 + 11,8x_3 - 34,3x_2 + 42,8x_1$. Аналізуючи отримані результати та діаграму Парето, наведену на рис. 3, можемо висувати, що статистично значущими факторами є X₁ (кількість Plasdone S-630) та X₂ (Kolidon CL), тоді як фактор X₃ (кількість газоутворювальної суміші) не має статистично значущого впливу, тобто суміш кислоти лимонної та натрію гідрокарбонату не проявляє очікуваного позитивного ефекту на швидкість розпадання таблеток.

Для показника стираності таблеток рівняння регресії мало вигляд: $Y_3 = 0,4573 - 0,0106x_3 + 0,0239x_2 - 0,0178x_1$. Усі показники виявились статистично

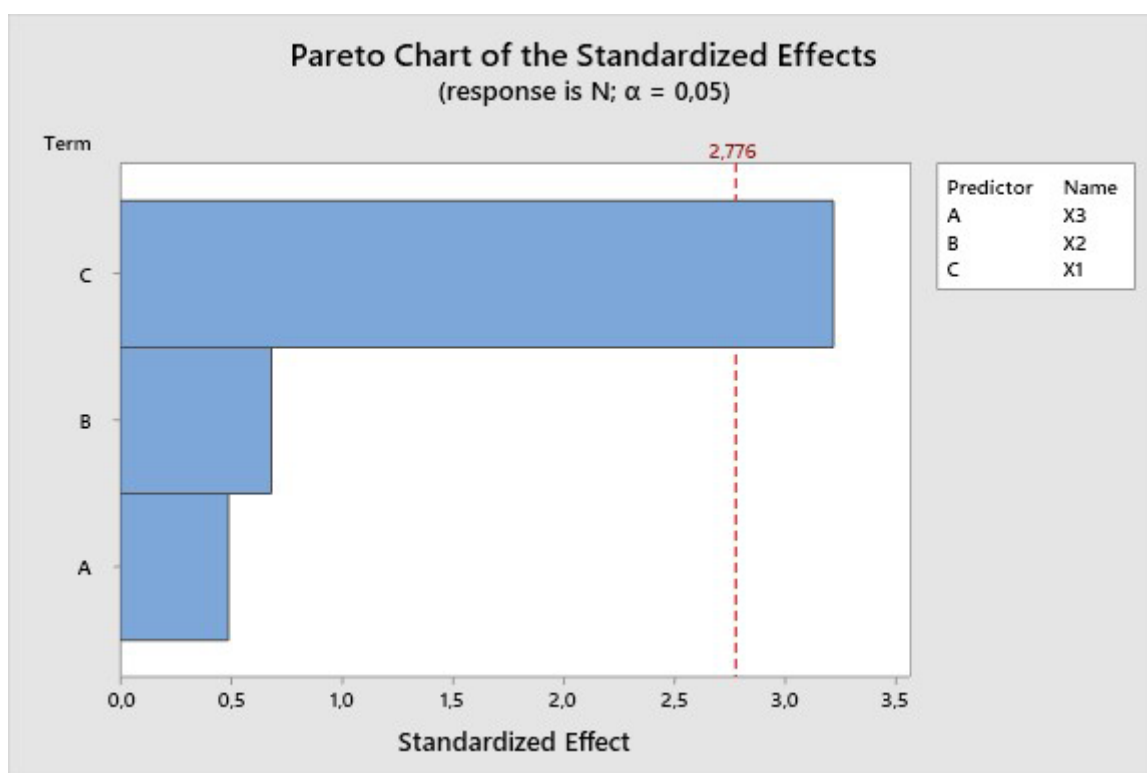


Рис. 2. Діаграма Парето: вплив досліджуваних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання (Y₁)

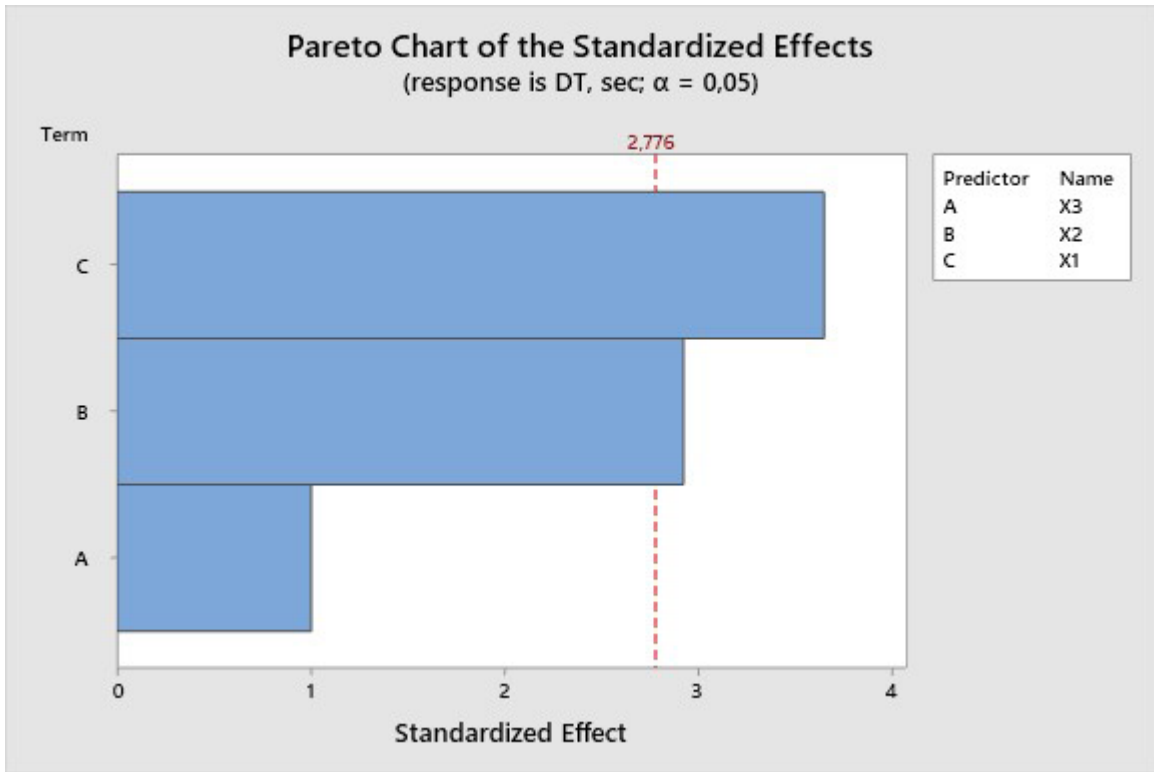


Рис. 3. Діаграма Парето: вплив досліджуваних факторів на час розпадання таблеток (Y₂)

не значущими (рис. 4). Проте відповідно до результатів дослідження жодна композиція не вийшла за регламентовану межу 1 % (згідно з ДФУ) – усі досліджувані таблетки задовольняють вимогам ДФУ. У подальших розрахунках визначення стираності не брали до уваги.

За допомогою математичного прогнозування програмним забезпеченням Minitab® проведено оптимізацію складу розроблюваних таблеток. Для цього як бажані було задано такі значення показників таблеток: стійкість до роздавлювання – 65 ± 5 Н, час розпадання – мінімальне можливе значення. Графіки

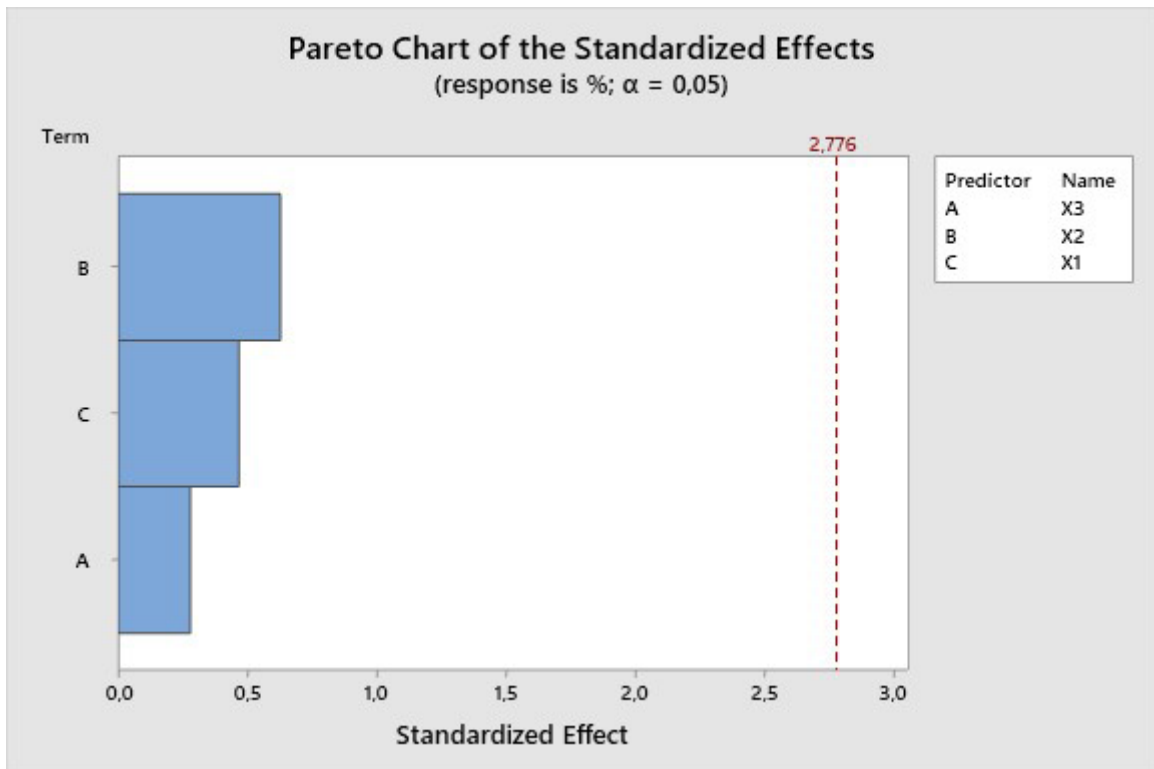


Рис. 4. Діаграма Парето: вплив досліджуваних факторів на стираність таблеток (Y₃)

прогнозованої оптимізації вмісту зв'язувальної речовини та дезінтегранта в розроблюваному складі ODT наведено на рис. 5.

Згідно із результатами, наведеними на рис. 5, найбільш оптимальною є композиція під шифром $X_1(0)X_2(+1)X_3(-1)$ (табл. 5).

Отже, визначено склад допоміжних речовин для створення фармацевтичної композиції комбінованого складу із парацетамолом та N-ацетил-D-глюкозаміном. Для оптимального складу запропоновано застосовувати Plasdone S-630 у кількості 10 % від маси таблетки

Таблиця 5

Оптимальний склад допоміжних речовин

Фактор	X_1^*	X_2^{**}	X_3^{***}
Рівень фактора	0	+1	-1
Відсоток від маси таблетки, %	10	9	6

Примітки: * – Plasdone S-630; ** – Kolidon CL; *** – суміш кислоти лимонної та натрію гідрокарбонату у співвідношенні 1:1.

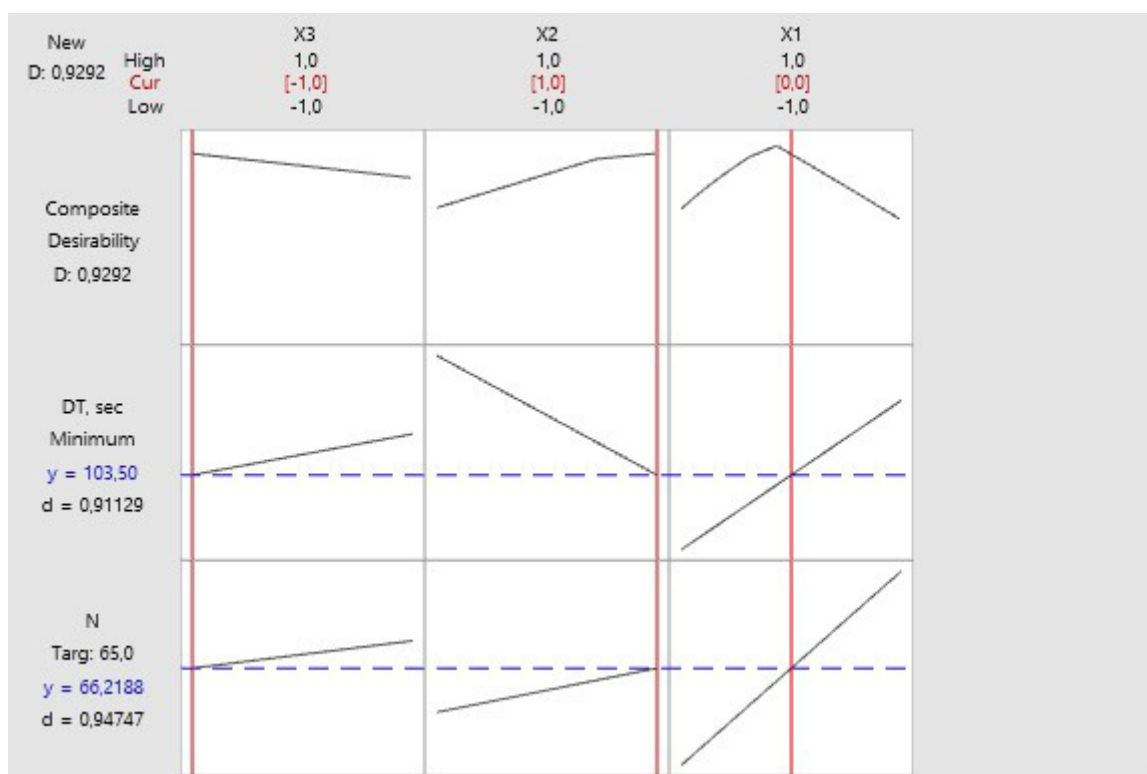


Рис. 5. Графіки прогнозованого оптимального вмісту зв'язувальної речовини та дезінтегранта в досліджуваному складі ODT

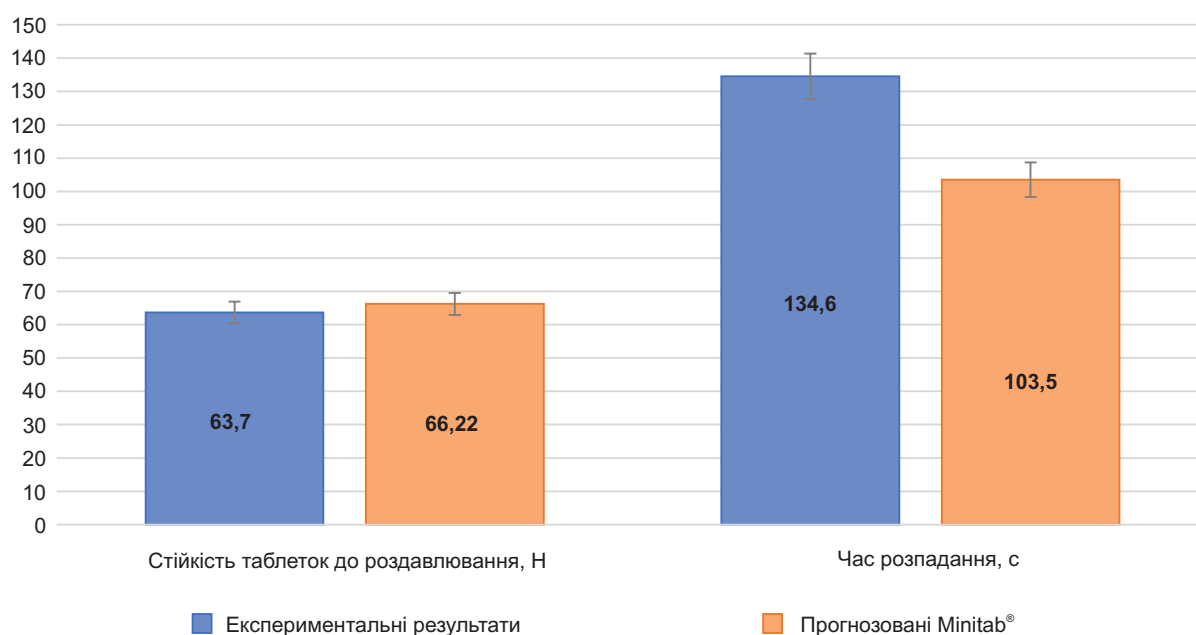


Рис. 6. Результати експериментального дослідження оптимального складу ородисперсних таблеток

та Kolidon CL – 9 %. Використання суміші кислоти лимонної та натрію гідрокарбонату не є обґрунтованим з погляду технологічних властивостей, проте введення до складу ОДТ цих інгредієнтів надає приємні тактильні та смакові відчуття під час диспергування таблеток у ротовій порожнині.

Для підтвердження прогнозованого оптимального складу було проведено експериментальне дослідження вибраної композиції. Визначено міцність та час дезінтеграції. Результати наведено на рис. 6.

Отримані дані свідчать, що експериментальна композиція відповідає вимогам ДФУ, проте присутня відмінність у планових значеннях оптимального складу, наданих програмою Minitab®. Стійкість таблеток до роздавлювання є меншою проти прогнозованої, а час розпадань – більшим. Вочевидь, похибку можна пояснити технічними аспектами під час експериментального дослідження, зокрема незначним коливанням сили здавлювання, наповненістю матриці, вологістю субстанцій тощо.

Різниця часу розпадань в результатах між вибором допоміжних речовин та математичним прогнозуванням кількісного складу, ймовірно, пов'язана з наявністю підсолоджувача (аспартаму). Після потрапляння у водне середовище аспартам може викликати явище «цементування» таблеток, що призводить до збільшення часу дезінтеграції.

Отже, проведені дослідження дозволили обрати оптимальні типи зв'язувального агента та дезінтегранта у складі ородисперсних таблеток з парацетамолом та N-ацетил-D-глюкозаміном, а шляхом побудови математичного планування експерименту та

статичного аналізу отриманих даних оптимізувати їх кількісний вміст.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. У результаті проведеного дослідження було визначено, що композиції з Plasdone S-630 та Kolidon CL мають найбільш оптимальну міцність та менший час розпадань проти композицій із Kolidon 25 і Plasdone K90D (зв'язувальні) та Parteck® CCS (дезінтегрант).
2. З'ясовано, що розмір частинок дезінтегранта та спосіб його введення впливає на фармакотехнологічні властивості таблеток. Найбільш оптимальним дезінтегрантом виявився кросповідон із розміром частинок понад 100 μm (Kolidon CL) із введенням його до складу композиції в екстрагранулярний простір.
3. Визначено та запропоновано за допомогою методу математичного прогнозування оптимальний вміст Plasdone S-630, Kolidon CL та суміші кислоти лимонної і натрію гідрокарбонату (1:1) в кількості 10 %, 9 % та 6 % від загальної маси відповідно у складі розроблених таблеток для забезпечення необхідної якості ОДТ. Проведено експериментальне підтвердження прогнозованого складу методом математичного прогнозування.

Перспективою подальших досліджень є пошук належного пакування для обраної композиції з урахуванням її складу – газоутворювальних компонентів та дезінтегранта, що можуть впливати на стабільність ородисперсних таблеток під час їх зберігання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Зупанець І. В., Рубан О. А., Колісник Т. С. Сучасний стан розробки таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 6–12. DOI: <https://doi.org/10.24959/170227>.
2. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О. І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2013.3.2417>.
3. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlez.com.ua/>.
4. Kurakula M., Koteswara Rao G. S. N. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020. № 60. С. 1–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102046>.
5. Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis / K. Koczur et al. *Dalton Transactions*. 2015. № 44. P. 17883–17905. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5DT02964C>.
6. Wlodarski K., Tajber L., Sawicki W. Physicochemical properties of direct compression tablets with spray dried and ball milled solid dispersions of tadalafil in PVP-VA. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016. № 109. P. 14–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.09.011>.
7. Исследование влияния размера частиц кросповидона на характеристики таблеток с разными составами ядер / Т. Агнезе и др. *Фармацевтическая отрасль*. 2017. № 5 (64). С. 64–67.
8. Insoluble Kollidon® grades : technical information. BASF – Nutrition & Health. 2019. 13 p.
9. Parfati N., Citra Rani K. The effects of croscarmellose sodium concentration on the physicochemical characteristics of orodispersible tablets of atenolol. *PharmaCiana*. 2018. Vol. 8, № 1. P. 87–95. DOI: <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i1.7619>.
10. Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. 2008. URL: <https://www.fda.gov/media/70877/download>.
11. Pabari R., Ramtoola Z. Effect of a Disintegration Mechanism on Wetting, Water Absorption, and Disintegration Time of Orodispersible Tablets. *Journal of Young Pharmacists*. 2012. Vol. 3, Iss. 4. P. 157–163. DOI: <https://doi.org/10.4103/0975-1483.100021>.
12. Citric Acid Suppresses the Bitter Taste of Olopatadine Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets / M. Sotoyama et al. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2017. Vol. 40, Iss. 4. P. 451–457. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00828>.
13. Zupanets I., Ruban O., Kolisnyk T. Choosing the Type and Amount of Sweetener in ODT Formulation by Two Methods of Taste Assessment. *Proceedings of the Joint International Pharmacy Symposium “Contemporary pharmacy: issues challenges and expectations 2021” and “11th Conference: pharmacy science and practice”*. Kaunas, Lithuania, 2021. P. 46.

REFERENCES

1. Zupanets, I. V., Ruban, O. A., Kolisnyk, T. Ye. (2019). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 6–12. doi: <https://doi.org/10.24959/170227>.
2. Lukashiv, O. I., Demchuk, M. B., Hureieva, S. M., Hroshovyi, T. A. (2013). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 3, 50–54. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2013.3.2417>.
3. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. *drlz.com.ua*. Available at: <http://www.drlz.com.ua/>.
4. Kurakula, M., Koteswara, Rao G. S. N. (2020). Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 1–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102046>.
5. Koczur, K., Mourdikoudis, S., Polavarapu, L., Skrabalak, S. (2015). Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis. *Dalton Transactions*, 44, 17883–17905. doi: <https://doi.org/10.1039/C5DT02964C>.
6. Wlodarski, K., Tajber, L., Sawicki, W. (2016). Physicochemical properties of direct compression tablets with spray dried and ball milled solid dispersions of tadalafil in PVP-VA. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 109, 14–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.09.011>.
7. Ahnze, T., Bienh, F., Ceh, T., Haizelhart, V. (2017). *Farmatsevticheskaia otrasl'*, 5, 64–67.
8. Insoluble Kollidon® grades: technical information. (2019). BASF – Nutrition & Health, 13.
9. Parfati, N., Rani, K. C. (2018). The effects of croscarmellose sodium concentration on the physicochemical characteristics of orodispersible tablets of atenolol. *PharmaCiana*, 8 (1), 87–95. doi: <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i1.7619>
10. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. (2008). *Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets*. Available at: <https://www.fda.gov/media/70877/download>.
11. Pabari, R., Ramtools, Z. (2012.) Effect of a Disintegration Mechanism on Wetting, Water Absorption, and Disintegration Time of Orodispersible Tablets. *Journal of Young Pharmacists*, 3 (4), 157–163. doi: <https://doi.org/10.4103/0975-1483.100021>.
12. Sotoyama, M., Uchida, S., Tanaka, S., Hakamata, A., Odagiri, K., Inui, N. et al. (2017). Citric Acid Suppresses the Bitter Taste of Olopatadine Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40 (4), 451–457. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00828>.
13. Zupanets, I., Ruban, O., Kolisnyk, T. (2021). Choosing the Type and Amount of Sweetener in ODT Formulation by Two Methods of Taste Assessment. *Proceedings of the Joint International Pharmacy Symposium “Contemporary pharmacy: issues challenges and expectations 2021” and “11th Conference: pharmacy science and practice”*. (pp. 46). Kaunas, Lithuania.

Відомості про авторів:

Зупанець І. В., PhD-студент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ivzupanets@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-0098>

Рубан О. А., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Information about authors:

Zupanets I. V., postgraduate student of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ivzupanets@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-0098>

Ruban O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Сведения об авторах:

Зупанець І. В., PhD-студент кафедри заводської технології лікарств, Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохранення України. E-mail: ivzupanets@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-0098>

Рубан Е. А., доктор фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Надійшла до редакції 15.11.2021 р.