

МЕТОД ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА В ВЫБОРЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ТАБЛЕТОК ЛЕВОФЛОКСАЦИНА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

М.К. Седова*, **К.В. Алексеев**, докт. фарм. наук, профессор,
Е.В. Блынская, канд. фарм. наук
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАН;
125315, Москва, Балтийская ул., д. 8

*E-mail: sedovamk@yandex.ru

Приведены результаты метода дисперсионного анализа. Указанный метод применялся для обоснования выбора вспомогательных веществ и дезинтегранта при разработке оптимального состава лекарственной формы с действующим веществом – левофлоксацином. Были изучены технологические характеристики таблеток левофлоксацина (прочность, истираемость, распадаемость).

Ключевые слова: левофлоксацин, дисперсионный анализ, вспомогательные вещества, дезинтегранты.

Инфекции дыхательных путей лидируют среди всех инфекционных заболеваний человека. В последние годы наблюдается отчетливая тенденция к увеличению смертности от инфекционных заболеваний, вызванных резистентными штаммами. В связи с этим растет интерес к новым антибактериальным средствам с меньшим уровнем резистентности бактерий. Левофлоксацин, относящийся к группе фторхинолонов последнего поколения, рассматривается как серьезная альтернатива высокоактивным парентеральным антибиотикам широкого спектра действия [2].

Разработки оптимального состава лекарственной формы левофлоксацина требовали изучения влияния различных факторов на технологические характеристики таблеточной массы и таблеток в совокупности с их параметрической оценкой. Левофлоксацин представляет собой мелкокристаллический порошок светло-желтого цвета, не сыпучий, аморфный, мало растворим в воде, этиловом спирте 95%, растворим в 0,1M хлористоводородной кислоте и ледяной уксусной кислоте. Такие показатели качества, как прочность, сыпучесть, распадаемость в течение определенного времени необходимо учитывать при введении вспомогательных веществ и дезинтегрантов в новую твердую лекарственную форму.

Цель настоящего исследования – изучение влияния вспомогательных веществ на технологические характеристики таблеток левофлоксацина.

Экспериментальная часть

Для проведения исследований были составлены 12 модельных смесей с различным содержанием вспомогательных веществ и дезинтегрантов, таких как микроцеллюлоза (МКЦ), лактоза, повидон XL, кальция карбонат, Klucel EXF, магния стеарат, кроскамерлоза, Expirosole, Kormax (табл. 1). Составленные смеси подвергали прессованию с помощью гидравлического пресса. Влияние различных факторов на технологические характеристики таблеток оценивалось по следующим показателям: прочность на сжатие, распадаемость, прочность на истирание (табл. 2).

Результаты испытаний модельных смесей и таблеток левофлоксацина были подвергнуты дисперсионному анализу. С помощью критерия Фишера (F), показывающего однородность дисперсии, оценивали степень влияния этого фактора на технологические характеристики таблеточной массы и таблеток ($p < 0,05$, $F_{\text{эксп}} > F_{\text{табл}}$) [1]. Рассматривали следующие факторы, влияющие на технологические характеристики таблеточной массы и таблеток: фактор А – вспомогательное вещество; фактор В – дезинтегранты; фактор С – количество дезинтегранта (табл. 3).

На основе полученных значений анализировали сыпучесть. В результате выявили, что наименьшее влияние оказывает наполнитель (фактор А) – 2,82%, выбор же дезинтегранта и его количество оказывают приблизительно равное влияние (В – 40,45%, С – 43,66%), ошибка 12,77% связана с погрешностью измерения.

Степень влияния факторов на объемную плотность составила: 81,50% – для фактора В; 4,05%

СОСТАВ МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ С ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ

Ингредиент, мг	Модельная смесь, №2											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Левифлоксацин	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500
МКЦ		29		35		42,8	26,67	26,67	29	29	26,67	26,67
Лактоза	30,5		29		35						26,67	26,67
Повидон ХЛ	12	30	30			19,5			12			
Кальция карбонат	30,5	29	29	35	35	42,7	26,68		29	29	26,68	26,68
Klucel EXF	24	6	6	6	6	6,5	6,15	6,15	6	6,2	6,15	6,15
Магния стеарат	3	6	6	6	6	6,5	6,15	6,15	6	6,2	6,15	6,15
Explosole				18	18	13	18,45	18,45			18,6	18,45
Кроскамерлоза 1% (Эксплоцель 3%)						6,5	18,45	18,45			18,6	13,45
Kormaxx								26,67				

— для фактора А; 7,88% — для фактора С; на долю неконтролируемых случайных ошибок пришлось 6,57%. Таким образом, наибольшее влияние на объемную плотность оказывали вспомогательные вещества.

В ходе анализа прочности на сжатие наименьшее значение было выявлено у фактора С — 14,0914% (количество дезинтегранта). Остальные факторы показали практически одинаковые значения: фактор А — 39,1427%; фактор В — 39,4871%. На долю неконтролируемых ошибок пришлось 7,28%. Следовательно, наибольшее влияние на прочность на сжатие оказывают наполнитель и вид дезинтегранта.

Степень влияния факторов на распадаемость составила: 0,73% — для фактора А; 13,55% — для фактора В; 79,12% — для фактора С; на долю неконтролируемых, случайных ошибок приходилось 6,51%. Согласно полученным данным, на распадаемость наибольшее влияние оказывал фактор С — количество дезинтегранта, в меньшей степени фактор В — выбор дезинтегранта, фактор А воздействовал на распадаемость в малой степени и его влияние на скорость дезинтеграции таблетки незначительно.

Изучали значения SS_1 , SS_2 и SS , которые составили соответственно 0,90695 0,06082, 0,96777. Наименьшее значение отмечено у дезинтегранта.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ И ТАБЛЕТОК ЛЕВОФЛОКСАЦИНА**

№ модельной смеси	Модельные смеси		Таблетки		
	сыпучесть, г/с	насыпная плотность, г/с м ³	прочность, кг/см ³	истираемость, %	распадаемость, с
1	5,44±0,05	0,471±0,002	11,75±0,05	100,00±0,01	960±5
2	7,52±0,08	0,481±0,003	9,75±0,03	99,05±0,01	540±6
3	8,33±0,04	0,750±0,005	15,50±0,05	98,80±0,02	720±7
4	7,98±0,07	0,531±0,001	11,75±0,04	99,04±0,01	900±2
5	8,52±0,10	0,598±0,003	10,75±0,02	99,95±0,02	1080±8
6	6,67±0,04	0,450±0,004	12,75±0,07	98,04±0,01	540±5
7	8,02±0,10	0,498±0,004	15,00±0,05	99,74±0,01	900±3
8	7,44±0,05	0,507±0,005	12,75±0,05	99,03±0,01	600±2
9	7,32±0,06	0,578±0,002	9,75±0,06	99,08±0,01	660±5
10	6,68±0,07	0,588±0,001	12,50±0,05	96,70±0,02	900±8
11	9,00±0,09	0,550±0,004	19,50±0,04	99,07±0,01	1020±9
12	6,88±0,04	0,697±0,003	15,25±0,03	98,45±0,03	780±5

Анализируя результаты исследования прочности на истирание (фактор В — 10,13%; фактор А — 50,85%; фактор С — 32,74%; неконтролируемые ошибки — 6,28%), можно считать, что наибольшее влияние на эти факторы оказывали наполнитель и вид дезинтегранта. МКЦ значительно повышала данный показатель в сравнении с лактозой, а кроскамерлоза натрия значительно увеличивала прочность на сжатие по сравнению с другими видами дезинтегранта.

Наибольшее время распадаемости показали модельные смеси, в которых дезинтегрант содержался в меньшей концентрации, увеличение содержания дезинтегранта в прописи (более 15 мг) позволило достичь наименьшего времени распадаемости. Из исследуемых дезинтегрантов луч-

**ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПЫТАНИЙ
МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ И ТАБЛЕТОК ЛЕВОФЛОКСАЦИНА**

Показатели качества	Источник дисперсии	Число степеней свободы	Сумма квадратов (SS)	Средний квадрат (MS)	F _{эсп}	F _{табл}
Модельные смеси						
Сыпучесть, г/с	Фактор А	1	0,064533	0,064533	2,433257	12,7
	Фактор В	2	0,931017	0,465508	17,55219	4,3
	Фактор С	1	0,997633	0,997633	37,61619	12,7
	Остаток	11	0,291735	0,026521	—	—
Насыпная плотность, г/см ³	Фактор А	1	0,001564	0,001564	6,788418	12,7
	Фактор В	2	0,031454	0,015727	68,25816	4,3
	Фактор С	1	0,00304	0,00304	13,19454	12,7
	Остаток	11	0,002534	0,00023	—	—
Таблетки						
Прочность, кг/см ²	Фактор А	1	13,0208	13,0208	59,1539	12,7
	Фактор В	2	13,1354	6,56771	29,8372	4,3
	Фактор С	1	4,6875	4,6875	21,2954	12,7
	Остаток	11	2,4213	0,22012	—	—
Истираемость, %	Фактор А	1	0,49208	0,49208	88,9989	12,7
	Фактор В	2	0,098	0,049	8,86233	4,3
	Фактор С	1	0,31687	0,31687	57,3112	12,7
	Остаток	11	0,06082	0,00553	—	—
Распадаемость, с	Фактор А	1	1200	1200	1,2375	12,7
	Фактор В	2	22200	11100	11,4469	4,3
	Фактор С	1	129700	129700	133,753	12,7
	Остаток	11	10666,7	969,697	—	—

шее время распадаемости показала кросскамерлоза натрия, влияние наполнителя было незначительно.

На результат анализа «прочность на истирание» наибольшее влияние оказывал выбор вспомогательных веществ, в меньшей степени — выбор дезинтегранта. При этом наименьшую истираемость показывали таблетки, содержащие в своем составе МКЦ.

Следовательно, в качестве наполнителя для получения таблеток левофлоксацина целесообразно использовать МКЦ, при применении которой удается добиться оптимального соотношения следующих показателей: сыпучести, прочности на истирание и на сжатие. Такой дезинтегрант, как кросскамерлоза натрия позволяет достичь желаемого времени распадаемости.

Выводы

1. Проведенный дисперсионный анализ показал, что на технологические характеристики (прочность на сжатие, прочность на истирание, распадаемость) модельных смесей и таблеток главным образом влияют наполнитель и вид дезинтегранта.

2. По результатам исследования в качестве наполнителя выбрана микроцеллюлоза, а дезинтегранта — кросскамерлоза натрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекчанов Х.К., Усоббаев А.М., Усоббаев М.У. Оптимизация состава и разработка технологии таблеток «Мумифер» с применением метода математического планирования эксперимента. Хим.-фарм. журн., 2005; 39 (5): 46–48.
2. Падейская Е.Н. Левофлоксацин (Таваник®) — препарат группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний с широкими показаниями к применению. Качественная клиническая практика, 2002; 2: 80–95.
3. Сизяков С.А., Алексеев К.В., Сульдин А.С., Алексеева С.К. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования. Фармация, 2008; 4: 52–56.
4. Тихонова Н.В., Алексеев К.В., Блынская Е.В. Дисперсионный анализ в подборе вспомогательных веществ для таблеток «Дилепт». Фармация, 2011; 8: 11–14.
5. Карбушева Е.Ю., Алексеев К.В., Блынская Е.В. Обоснование выбора вспомогательных веществ при разработке таблеток тропоксина методом дисперсионного анализа. Фармация, 2012; 3: 38–40.

Поступила 25 апреля 2014 г.

A METHOD FOR DISPERSION ANALYSIS IN THE CHOICE OF EXCIPIENTS FOR MODIFIED-RELEASE LEVOFLOXACIN TABLETS

M.K. Sedova*; Professor **K.V. Alekseev, PhD**; **E.V. Blynskaya, PhD**

V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Sciences; 8, Baltiyskaya St. Moscow 125315

SUMMARY

Levofloxacin belonging to a group of newest-generation fluoroquinolones is regarded as a serious alternative to highly active parenteral broad-spectrum antibiotics. The developments of the optimal composition of a levofloxacin formulation need to be investigated for the influence of different factors on the technological characteristics of tablet mass and tablets in conjunction with their parametric estimating. The paper gives the results of dispersion analysis that could substantiate the choice of excipients and a disintegrant when designing the optimal composition of a formulation containing levofloxacin as an active ingredient. The technological characteristics (strength, abrasion, disintegration) of levofloxacin tablets have been examined.

Key words: levofloxacin, dispersion analysis, excipients, disintegrants.

REFERENCES

1. Bekčanov H.K., Usobbaev A.M., Usobbaev M.Y. Optimization of composition and preparation technology of pills «Mumifer» using the method of mathematical experiment planning. *Chimico-pharmaceutical journal*, 2005; 39. (5): 46–48 (in Russian).
2. Падейская Е.Н. Левофлоксацин (Tavanik®) is the drug of fluoroquinolones for the treatment of infectious diseases with extensive testimony to the use. *Good clinical practice*, 2002; 2: 80–95 (in Russian).
3. Sizjakov S.A., Alekseev K.V., Sul'din A.S., Alekseeva S.K. Modern excipients in direct compression. *Farmacija*, 2008; 4: 52–56 (in Russian).
4. Tikhonova N.V., Alekseev K.V., Blynskaya E.V. Variance analysis in selection of excipients for Tablet «Dilept». *Farmacija*, 2011; 8: 11–14 (in Russian).
5. Karbusheva E.Yu., Alekseev K.V., Blynskaya E.V. Justification of the choice of excipients the pill tropoksina method of variance analysis. *Farmacija*, 2012; 3: 38–40 (in Russian).