

# РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК С БИСОПРОЛОЛА ФУМАРАТОМ

*[С. Н. Гуреева](#)*

*Центральная лаборатория фармацевтической разработки ПАТ «Фармак» (г. Киев,  
Украина)*

В статье опубликованы результаты проведенных исследований по усовершенствованию оптимального состава и технологии таблеток с Бисопролола фумаратом. С помощью математического планирования эксперимента изучено влияние трех количественных факторов на основные показатели качества таблеток Бисопролола фумарата. Дизайн эксперимента выстроен на основании симметрического ротатабельного равномерного плана второго порядка. Взаимосвязь изученных факторов с основными показателями качества таблетмасс и таблеток представляли в виде уравнений регрессии второго порядка, а также иллюстрировали однофакторными графическими зависимостями. Проведенные исследования дали возможность усовершенствовать оптимальный состав таблеток Бисопролола фумарата.

*Ключевые слова:* Бисопролола фумарат, фармацевтические факторы, математическое планирование эксперимента, уравнение регрессии второго порядка, таблетмассы, оптимальный состав.

---

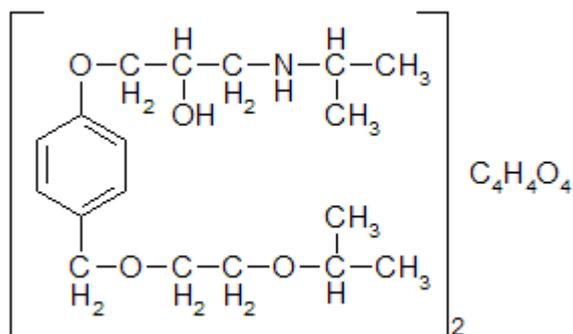
**Гуреева Светлана Николаевна** — кандидат фармацевтических наук, начальник Центральной лаборатории фармацевтической разработки ПАТ «Фармак», г. Киев, e-mail: [g\\_vosk@ukr.net](mailto:g_vosk@ukr.net)

---

*Вступление.* Эра  $\beta$ -адреноблокаторов берет свое начало из 50-х годов XX века. Первой субстанцией, которая имела  $\beta$ -блокирующий эффект, был дихлоризопротеренол. Именно тогда исследователи N. C. Morani и M. E. Perkins (1958) ввели термин «альфа-блокаторы» и «бета-блокаторы».

Одним из современных, широко применяемых в медицинской практике  $\beta$ -адреноблокаторов является Бисопролола фумарат. Бисопролола фумарат легко растворим в воде и легко растворим в метаноле. В соответствии с Биофармацевтической системой классификации относится к I классу [1]. Бисопролол имеет свойство растворяться как в жирах, так и в воде (амфифильность), благодаря этому выводится из организма как вследствие печеночного метаболизма, так и с помощью почечной

экскреции [2].



Бисопролол — кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор. Применяется для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями на протяжении более 50 лет [3–5].

*Цель исследований:* создание генерического лекарственного препарата с Бисопролола фумаратом, аналогичного по биодоступности оригинальному препарату Конкор, таблетки 10 мг.

На первом этапе нами было исследовано влияние качественных фармацевтических факторов трех групп и отобрано из группы наполнителей — смесь лактозы моногидрата и МКЦ-102, из группы разрыхлителей — кросповидон XL-10, из группы скользящих и смазывающих веществ — смесь магния стеарата и аэросила [7]

На втором этапе нами был осуществлен подбор количественных факторов. С целью подбора оптимального состава таблеток Бисопролола фумарата 10 мг было изучено влияние трех качественных факторов — количества лактозы моногидрата 200, МКЦ-102 и аэросила в составе таблеток на их фармако-технологические свойства. Перечень количественных факторов и их уровней представлен в табл. 1.

При составлении рецептуры таблеток Бисопролола фумарата количество разрыхлителя кросповидона XL-10 и магния стеарата составляло 1 %. Средняя масса таблеток Бисопролола 0,15 г. При проведении экспериментальных исследований в тех случаях, когда суммарное количество вспомогательных веществ, которые изучались, было меньше 0,15 г, для доведения до необходимой массы использовали кальция гидрофосфат безводный, так как он имеет высокий показатель сыпучести. Изучение трех количественных факторов проводили с использованием симметрического ротатбельного униформ-плана второго порядка.

Таблица 1

**Количественные факторы и их уровни для разработки оптимального состава таблеток Бисопролола фумарата**

Факторы	Интервал	Нижняя звездная точка «- $\alpha$ »	Нижний «-»	Основной «0»	Верхний «+»	Верхняя звездная точка «+ $\alpha$ »
$x_1$ — количество лактозы 200, %	2	6,64	8	10	12	13,36
$x_2$ — количество МКЦ-102, %	2	4,64	6	8	10	11,36
$x_3$ — количество аэросила, %	0,5	0,16	0,5	1	1,5	1,84

План эксперимента и результаты исследования модельных смесей и таблеток

Бисопролола фумарата приведены в табл. 2.

Взаимосвязь между изученными количественными факторами и фармако-технологическими свойствами модельных смесей и таблеток Бисопролола фумарата представлена уравнением регрессии второго порядка:

$$y = b_0x_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{33}x_3^2$$

Для насыпной плотности до усадки уравнение представлено следующей моделью:

$$y_1 = 0,624_0 - 0,011x_3$$

(в этом и ниже приведенных уравнениях регрессии не включены статистически незначимые коэффициенты).

Анализ уравнения регрессии показывает, что количество аэросила в составе таблеток Бисопролола фумарата существенно влияет на насыпную плотность до уплотнения, увеличение значения  $x_3$  приводит к уменьшению величины данного показателя качества.

Влияние изученных факторов на насыпную плотность после уплотнения оказалось незначимым, поэтому уравнение регрессии для  $y_2$  не приведено.

Взаимосвязь изученных факторов с сыпучестью представлена следующим уравнением регрессии второго порядка:

$$y_3 = 17,577 + 1,127x_1 - 1,041x_2 + 2,583x_3 - 2,01x_2x_3 - 1,454x_1^2 - 1,093x_3^2.$$

Таблица 2

**Матрица планирования эксперимента с использованием симметрического ротатабельного униформ-плана второго порядка исследования модельных смесей и таблеток Бисопролола фумарата 10 мг**

№ серии	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$	$y_5$	$y_6$	$y_7$	$y_8$	$y_9$
1	+	+	+	0,672	0,900	15,42	29,0	5	1,48	29	0,31	1,1
2	-	+	+	0,625	0,833	14,00	26,0	4	1,73	19	0,45	0,4
3	+	-	+	0,592	0,865	25,23	29,0	4	1,82	36	0,13	2,0
4	-	-	+	0,643	0,865	20,31	26,0	3	2,01	25	0,25	1,2
5	+	+	-	0,643	0,866	16,00	24,0	5	1,47	36	0,33	1,1
6	-	+	-	0,64	0,864	9,24	25,0	4	0,55	44	0,22	1,5
7	+	-	-	0,684	0,900	13,68	25,0	4	2,02	47	0,14	1,3
8	-	-	-	0,625	0,865	11,60	27,0	3	0,93	36	0,25	1,1
9	+1,682	0	0	0,608	0,833	13,33	28,0	5	1,65	38	0,35	1,5
10	-1,682	0	0	0,625	0,834	13,20	27,0	4	0,95	29	0,23	0,5
11	0	+1,682	0	0,608	0,832	19,37	25,0	5	1,12	30	0,34	1,0
12	0	-1,682	0	0,684	0,900	18,22	25,0	4	1,77	41	0,09	1,5
13	0	0	+1,682	0,608	0,865	17,51	29,0	4	2,12	24	0,39	1,5
14	0	0	-1,682	0,662	0,900	11,06	24,0	4	1,15	49	0,21	1,1
15	0	0	0	0,625	0,831	18,57	28,0	4	1,23	37	0,35	1,2
16	0	0	0	0,643	0,900	15,37	28,0	4	1,26	38	0,31	1,1

17	0	0	0	0,608	0,831	17,99	27,0	4	1,23	36	0,36	1,1
18	0	0	0	0,625	0,832	18,57	28,0	4	1,25	37	0,33	1,2
19	0	0	0	0,643	0,832	16,08	28,0	5	1,24	35	0,3	1,1
20	0	0	0	0,608	0,831	18,99	28,0	4	1,25	37	0,34	1,2

*Примечание:*  $y_1$  — насыпная плотность таблетмасс до усадки, г/мл;

$y_2$  — насыпная плотность таблетмасс после усадки,

$y_3$  — сыпучесть таблетмасс, г/с;

$y_4$  — угол естественного откоса таблетмасс, °;

$y_5$  — оценка внешнего вида таблеток в баллах;

$y_6$  — однородность массы, %

$y_7$  — стойкость к раздавливанию таблеток, Н;

$y_8$  — истираемость таблеток, %;

$y_9$  — распадаемость таблеток, мин

Анализ уравнения регрессии показал, что линейные эффекты существенно влияют на показатель сыпучести таблетмасс, наибольшее влияние имеет количество аэросила. При этом с увеличением количества аэросила и лактозы сыпучесть ухудшается, а МКЦ — улучшается. Эффект фактора  $x_3$  в 2,3 раза сильнее фактора  $x_1$  и в 2,5 раза — фактора  $x_2$ . Существенным является взаимодействие между факторами  $x_2$  и  $x_3$ .

Взаимосвязь изученных факторов с углом естественного откоса представлена следующим уравнением регрессии второго порядка:

$$y_4 = 27,81 + 0,34x_1 + 1,27x_3 + 1,12x_1x_3 + 0,375x_2x_3 - 0,97x_2^2 - 0,44x_3^2.$$

Уравнение регрессии иллюстрирует наибольшее влияние фактора  $x_3$  на угол естественного откоса, эффект этого фактора в 3,7 раза сильнее эффекта фактора  $x_1$ . При этом с увеличением количества лактозы и аэросила в модельных смесях Бисопролола fumarата величина данного показателя качество увеличивается.

Взаимосвязь изученных факторов с внешним видом таблеток представлена следующим уравнением регрессии второго порядка:

$$y_5 = 4,18_0 + 0,416x_1 + 0,416x_2.$$

Из уравнения регрессии видно, что на внешний вид таблеток влияют два фактора —  $x_1$  и  $x_2$ , с увеличением их количества внешний вид таблеток улучшается, другие факторы, их взаимодействия и квадратичные зависимости оказались незначимыми.

Однородность массы связана с изученными факторами следующим уравнением регрессии:

$$y_6 = 1,24_0 + 0,20x_1 - 0,19x_2 + 0,27x_3 - 0,028x_1x_2 - 0,30x_1x_3 + 0,038x_2x_3 + 0,025x_1^2 + 0,077x_2^2 + 0,144x_3^2.$$

Анализ уравнения регрессии показывает, что для данного показателя качества все изученные факторы показали значимость. Однородность массы таблеток Бисопролола fumarата улучшается при увеличении количества МКЦ и ухудшается при увеличении количества аэросила. Влияние количества аэросила на однородность таблеток Бисопролола fumarата представлена на рис. 1.

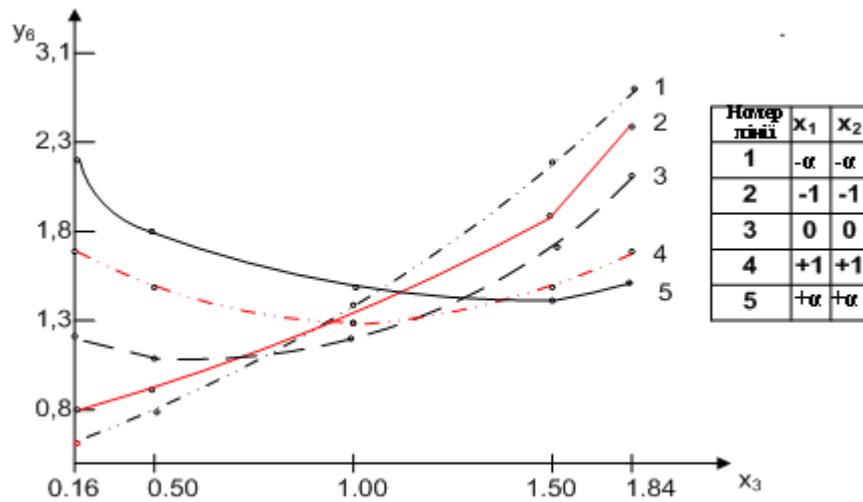


Рис. 1. Зависимость однородности дозирования таблеток Бисопролола фумарата от концентрации аэросила

Как представлено на рис. 1, при увеличении количества аэросила однородность дозирования таблеток ухудшается (линии 1, 2 и 3) в тех случаях, когда количество лактозы и МКЦ находится на основном, нижнем уровне и нижней звездной точке. При увеличении количества аэросила и нахождении лактозы и МКЦ на верхнем уровне и верхней звездной точке, однородность таблеток практически не меняется и не превышает 1,8 % (линия 4) и 2,3 % (линия 5).

Взаимосвязь изученных факторов со стойкостью таблеток к раздавливанию связана с изученными факторами следующей моделью второго порядка:

$$y_7 = 36,68 + 2,86x_1 - 2,52x_2 - 7,03x_3 - 2,50x_1x_2 + 2,25x_1x_3 - 1,25x_2x_3 - 1,34x_1^2.$$

Анализ уравнения регрессии показывает, что стойкость таблеток к раздавливанию улучшается при увеличении количества лактозы и ухудшается при увеличении количества аэросила и МКЦ. При этом эффект фактора  $x_3$  в 2,5 раза сильнее фактора  $x_1$  и в 2,8 раза — фактора  $x_2$ .

На рис. 2 показано влияние количества лактозы на стойкость таблеток к раздавливанию.

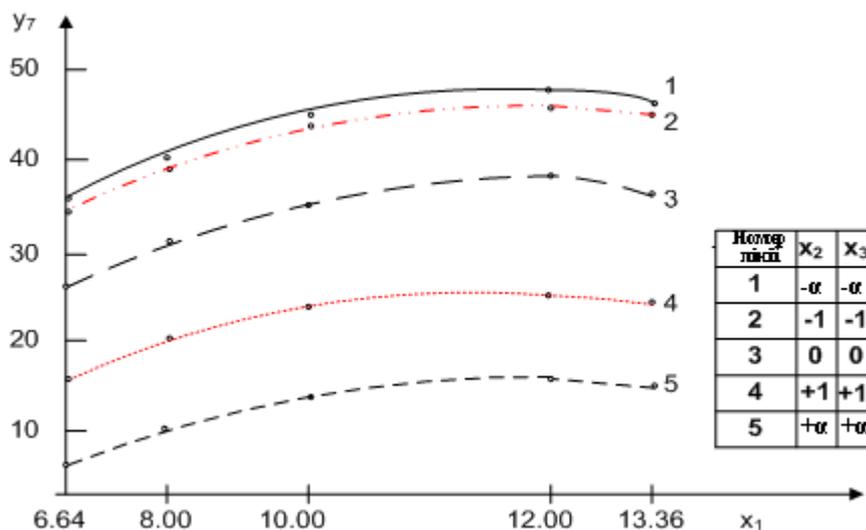


Рис. 2. Зависимость стойкости таблеток Бисопролола фумарата к раздавливанию от количества лактозы

Анализ рис. 2 показывает, что увеличение содержания лактозы 200 в составе таблеток приводит к увеличению стойкости таблеток к раздавливанию. Линии 1 и 2 находятся в зоне, которая соответствует диапазону показателей наилучшей стойкости к раздавливанию, их значения составляют от 30 до 40 Н. При этом количество МКЦ-102 составляет 4,64 и 6,0 % соответственно, а количество аэросила — 0,16 и 0,5 %. Наихудшую стойкость к раздавливанию до 10 Н имеют таблетки (линия 5) при увеличении содержания лактозы, когда количество МКЦ-102 — 10,0 и 13,36 %, а количество аэросила — 1,5 и 1,84 %.

Истираемость таблеток связана с изученными факторами следующим уравнением регрессии второго порядка:

$$y_8 = 0,332 + 0,071x_2 + 0,037x_3 + 0,025x_1x_2 - 0,032x_1x_3 + 0,027x_2x_3 - 0,042x_2^2.$$

Из уравнения регрессии следует, что истираемость таблеток ухудшается при увеличении количества МКЦ и аэросила, при этом эффект фактора  $x_2$  в 1,9 раза сильнее эффекта для фактора  $x_3$ . Более детально влияние количества МКЦ (фактор  $x_2$ ) представлено однофакторной графической зависимостью на рис. 3.

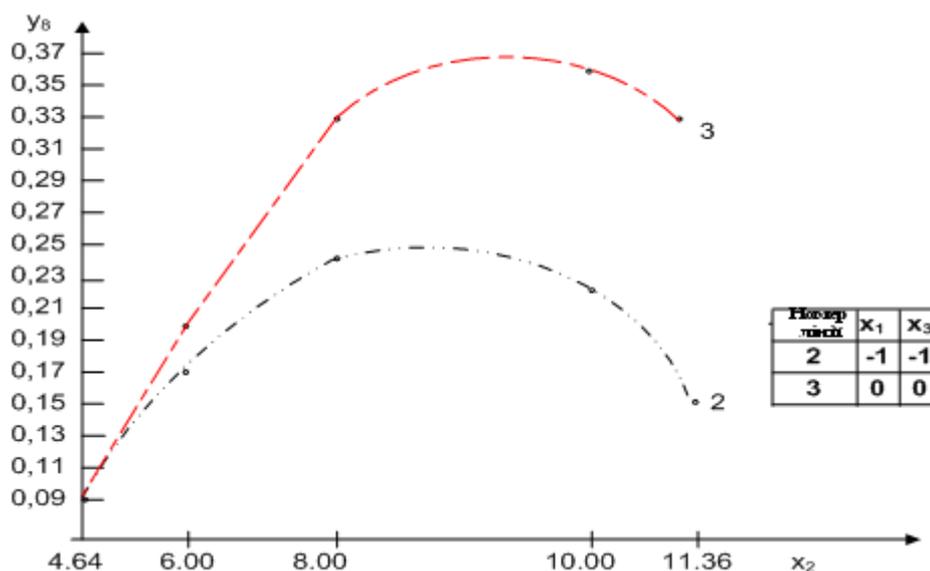


Рис. 3. Зависимость истираемость таблеток Бисопролола fumarата от концентрации МКЦ

Анализ рис. 3 показывает, что при увеличении количества МКЦ в составе таблеток их истираемость сначала ухудшается, при концентрации МКЦ 9 % истираемость имеет наибольшую величину, а при дальнейшем увеличении количества, этот показатель улучшается. При этом количество лактозы в составе таблетки составляет 8-10 %, а количество аэросила — 0,5-1 %.

Взаимосвязь изученных факторов с распадаемостью таблеток представлена следующим уравнением регрессии второго порядка:

$$y_9 = 1,148_0 + 0,218x_1 - 0,171x_2 - 0,087x_1x_2 + 0,212x_1x_3 - 0,237x_2x_3 - 0,047x_1^2 + 0,041x_2^2 + 0,058x_3^2.$$

Анализ уравнения регрессии показывает, что фактор  $x_3$  — количество аэросила оказался незначимым для распадаемости таблеток. Другие факторы влияют на данный показатель качества следующим образом — увеличение количества МКЦ ускоряет процесс распадаемости таблеток, а увеличение количества лактозы — замедляет этот процесс.

Таким образом, при совокупном влиянии изученных факторов на основные показатели качества был выбран оптимальный состав таблеток Бисопролола фумарата 10 мг: лактозы моногидрата 200 и МКЦ-102 — по 10 %, кросповидона XL-10 и магния стеарата — по 1 %, аэросила — 2 %, краситель спектракол FD & C желтый № 6 LK (E 110) — 0,1 % и магния стеарат 1 %. До средней массы таблетки доводили кальция гидрофосфатом безводным. Средняя масса таблетки 0,15 г.

*Выводы.* В результате проведенных исследований с помощью математического планирования эксперимента изучено влияние трех количественных факторов на основные показатели качества таблеток Бисопролола фумарата.

Дизайн эксперимента был выстроен на основании симметрического ротатбельного равномерного плана второго порядка. Взаимосвязь изученных факторов с основными показателями качества таблетмасс и таблеток представляли в виде уравнений регрессии второго порядка, а также иллюстрировали однофакторными графическими зависимостями. Проведенные исследования дали возможность усовершенствовать оптимальный состав таблеток Бисопролола фумарата.

#### *Список литературы*

1. Charooetal. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms : Bisoprolol Fumarate // Journal of Pharmaceutical sciences. — 2014. — N 103. — P. 378-391.
2. Торхова Т. В. Клініко-фармацевтичні аспекти застосування блокаторів β-адренорецепторів / Т. В. Торхова // Сучасні препарати та технології. — 2010. — № 1 (67). — С. 58-64.
3. Ляпунов В. П. Кардиоселективный β-блокатор бисопролол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. П. Ляпунов // Consilium Medicum. — 2012. — Т. 12, № 5. — С. 32-38.
4. Ждан В. М. Застосування бета-адреноблокаторів у пацієнтів з асоційованими кардіологічними станами: ефективність бісопрололу / В. М. Ждан, А. С. Савіцький, І. П. Катеренчук // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2009. — Т. 9, № 3 (27). — С. 8-14.
5. Стуров Н. В. Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности — фокус на бисопролол / Н. В. Стуров, Т. В. Ляпунова // Трудный пациент. — 2012. — Т. 10, № 5. — С. 4-8.
6. Гуреева С. М. Дослідження біоеквівалентності твердих лікарських форм на прикладі таблеток Бісопрололу фумарату відповідно до біофармацевтичної класифікаційної системи / С. М. Гуреева // Вісник фармації. — 2014. — № 2. — С. 10-14.

# DEVELOPMENT OF OPTIMUM STRUCTURE AND TECHNOLOGY OF TABLETS WITH BISOPROLOL FUMARATE

*S. N. Gureeva*

*Central laboratory of pharmaceutical development JSC «Farmak» (Kiev, Ukraine)*

Results of the conducted researches on improvement of optimum structure and technology of tablets with Bisoprolol fumarate are presented in the article. By means of mathematical planning of experiment the influence of three quantitative factors on the main quality indicators of tablets with Bisoprolol fumarate is studied. The design of experiment is based in terms of symmetric rotatable uniforms plans of the second order. Interrelation of the studied factors with the main indicators of tablet masses and tablets quality were presented in the form of the equations of second order regression and also were illustrated with one-factorial graphic dependences. The conducted researches gave the chance to improve optimum structure of Bisoprolol fumarate tablets.

**Keywords:** Bisoprolol fumarate, pharmaceutical factors, mathematical planning of experiment, equation of second order regression, tablet mass, optimum structure.

---

## **About authors:**

**Gureeva Svetlana Nikolaevna** — candidate of pharmaceutical science, chief of Central laboratory of pharmaceutical development JSC «Farmak», e-mail: g\_vosk@ukr.net

## **List of the Literature:**

1. Charoet al. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms : Bisoprolol Fumarate // Journal of Pharmaceutical sciences. — 2014. — N 103. — P. 378-391.
2. Torkhov T. V. Clinical and pharmaceutical aspects of  $\beta$ -adrenoceptor blocker / T. V. Torkhov // Modern drugs and technologies. — 2010. — N 1 (67). — P. 58-64.
3. Lyapunov V. P. Cardioselective  $\beta$ -blocator of bisoprolol in treatment of patients with cardiovascular diseases / V. P. Lyapunov // Consilium Medicum. — 2012. — Vol. 12, N 5. — P. 32-38.
4. Zhdan V. M. Beta-blockers at patients with associated cardiac conditions: Efficiency of bisoprolol / V. M. Zhdan, A. Savitsky, I. P. Katerenchuk // Actual Problems of Modern Medicine: Journal of Ukrainian Medical Dental Academy. — 2009 — Vol. 9, N 3 (27). — P. 8-14.
5. Sturov N. V. Beta adrenoblockers at chronic cardiac failure — focus on bisoprolol / N. V. Sturov, T. V. Lyapunova // Difficult patient. — 2012. — Vol. 10, N 5. — P. 4-8.
6. Gureeva S. M. Bioequivalence studies of solid dosage forms on example of bisoprolol fumarate tablets according to biopharmaceutical classification system / S. M. Ggoureyeva // Pharmaceutical bulletin. — 2014. — N 2. — P. 10-14.