

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
615. 014: 615. 324: 599. 731.1-035.51

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ СТВОРЕННІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ КРІОЛІОФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОДЕРМИ СВИНІ

© Ю. А. Равлів, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив 24-х допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, кріоліофілізована ксенодерма свині, математичне планування експерименту.

Вступ. Проблема створення високоефективних лікарських засобів на основі природної сировини, особливо тваринного походження, набуває все більшої актуальності. Джерелом структурних білків з широким спектром біологічної активності є компоненти шкіри свині, що містять макро- і мікроелементи та амінокислоти, а також поліпептидний епідермальний фактор росту, який прискорює проліферацію тканин, впливає на таксис клітин, запобігає утворенню рубців, прискорює епітелізацію шкіри, сприяє швидкому загоєнню ран [1, 2]. На даний час такий підхід використовується зовнішньо при опіках, післяопераційних ранах або після косметологічної процедури (шліфування, пілінг, дермабразія) [3].

Проте цікавим для дослідження залишається використання унікальних властивостей ксенодерми свині для терапії внутрішніх органів, оскільки подрібнений субстрат консервованої шкіри свині має гастропротекторну активність, яка проявляється в зниженні вірогідності утворення пептичних виразок при дії речовин з улцерогенною активністю, зниженні в сироватці крові інтенсивності показників ліпідної пероксидації, попередженні зниження активності ферментів антиоксидантного захисту в умовах експериментальної пептичної виразки шлунка. Введення подрібненого субстрату консервованої шкіри свині тваринам з експериментальним atopічним дерматитом супроводжувалось покращенням стану шкірного покриву та підвищенням резистентності клітинних мембран [4, 5].

Для проведення доклінічних та клінічних досліджень кріоліофілізованої ксенодерми свині необхідно створити раціональну лікарську форму – таблетки.

Мета роботи – вибір допоміжних речовин (ДР) для отримання таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

Методи дослідження. Дослідження проводили з використанням субстрату кріоліофілізо-

ваної ксенодерми свині, отриманої за методикою проф. В. В. Бігуняка [6, 7]. Отримані в процесі кріоліофілізації шкірні частинки подрібнювали і просіювали через систему сит. В ході експерименту використовували порошок трьох фракцій (фактор А) – розміром частинок 1,0–1,5 мм (рівень a_1), розміром частинок 0,5–1,0 мм (рівень a_2) і суміш порошоків вказаних розмірів (рівень a_3). Отриманий порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині має погані фармако-технологічні властивості (низьку текучість, малу насипну густину до і після ущільнення). В даному випадку при створенні таблеток доцільно використовувати метод вологої грануляції. Однак використання водних та спиртових розчинів зв'язувальних речовин призводить суттєвого набухання продукту і втрати ним фізичних і технологічних властивостей. Раціональним методом отримання таблеток є пряме пресування, яке можливе при використанні сучасного асортименту ДР.

З метою надання таблеткам здатності до розпадання використовували ДР з групи суперрозпушувачів (фактор В) – натрій кроскармелозу (рівень b_1), поліплаздон XL 10 (рівень b_2) і натрій карбоксиметилкрохмаль (рівень b_3). Для покращення технологічних властивостей порошкових сумішей використовували ДР з великою питомою поверхнею і адсорбційними властивостями (фактор С) – магній карбонат основний (рівень c_1), кавамакс W 7 (рівень c_2) і неуселін US 2 (рівень c_3). Для надання порошковій масі плинності використовували ДР з доброю текучістю (фактор D): таблетозу 80 (рівень d_1), манітол (рівень d_2), фарматозу DCL 14 (рівень d_3), лудіпрес (рівень d_4), колікоат IR (рівень d_5), лудіфлеш (рівень d_6), кальцію гідрофосфат безводний (рівень d_7), сорбіт (рівень d_8) і цукор-компрі О (рівень d_9).

Досліджували групу ДР на основі мікрокристалічної целюлози (МКЦ) і силіконової целюлози

(фактор E), які традиційно використовують для отримання таблеток методом прямого пресування: МКЦ 102 (рівень e_1), МКЦ 112 (рівень e_2), МКЦ 101 (рівень e_3), МКЦ 12 (рівень e_4), вітацель (рівень e_5), просолв 90 (рівень e_6), МКЦ 132 (рівень e_7), МКЦ 500 (рівень e_8) і просолв 50 (рівень e_9).

Першим етапом наших досліджень було вивчення як фармако – технологічних властивостей субстрату ксенодерми і допоміжних речовин, так і їх сумішей. Для цього приготували порошкові суміші, що містили 0,5 г субстрату ксенодер-

ми і 0,35 г допоміжних речовин і визначили їх фармако-технологічні властивості – насипну густину до і після ущільнення, плинність і кут природнього відкосу. Дослідження проводили за фармакопейними методиками [8, 9]. Пресування здійснювали на лабораторній таблетковій машині. Для вивчення п'яти якісних факторів використовували математичне планування експерименту [10]. Матриця планування експерименту і результати дослідження таблеток субстрату ксенодерми наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. П'ятифакторний план експерименту на підставі греко-латинського куба другого порядку та результати дослідження порошкових мас і таблеток ксенодерми свині

	A	B	C	D	E	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6	y_7	y_8
1	a_1	b_1	c_1	d_1	e_1	0,35	0,51	23,52	4,53	26	72,1	0,79	1,0
2	a_1	b_2	c_1	d_5	e_2	0,32	0,43	41,17	4,63	78	152	0,19	1,0
3	a_1	b_3	c_1	d_9	e_3	0,39	0,54	14,70	4,78	36	103	0,19	3,0
4	a_1	b_1	c_2	d_2	e_4	0,38	0,55	20,58	5,46	27	98	0,60	1,0
5	a_1	b_2	c_2	d_6	e_5	0,38	0,54	32,35	7,49	23	89	0,40	3,0
6	a_1	b_3	c_2	d_7	e_6	0,37	0,51	29,41	9,99	53	141	0,19	3,0
7	a_1	b_1	c_3	d_3	e_7	0,37	0,51	26,47	8,78	59	198	0,15	2,0
8	a_1	b_2	c_3	d_4	e_8	0,37	0,49	14,70	7,77	66	204	0,19	3,5
9	a_1	b_3	c_3	d_8	e_9	0,37	0,52	29,41	10,07	64	231	0,19	15,0
10	a_2	b_1	c_1	d_4	e_9	0,35	0,45	20,58	12,67	22	74,8	1,19	3,5
11	a_2	b_2	c_1	d_8	e_7	0,35	0,35	29,41	8,16	38	178	0,19	5,0
12	a_2	b_3	c_1	d_3	e_8	0,34	0,45	20,58	6,48	19	83	0,39	3,0
13	a_2	b_1	c_2	d_5	e_3	0,35	0,49	26,47	9,24	28	146	0,19	2,5
14	a_2	b_2	c_2	d_9	e_1	0,35	0,47	26,47	12,27	37	152	0,99	1,0
15	a_2	b_3	c_2	d_1	e_2	0,32	0,45	41,17	6,81	39	172	0,39	2,0
16	a_2	b_1	c_3	d_6	e_6	0,34	0,44	23,52	12,43	66	273	0,40	7,0
17	a_2	b_2	c_3	d_7	e_4	0,35	0,47	20,58	12,83	76	157	0,19	2,0
18	a_2	b_3	c_3	d_2	e_5	0,35	0,45	29,41	13,56	34	120	0,19	1,0
19	a_3	b_1	c_1	d_7	e_5	0,36	0,52	26,47	10,54	24	88	0,99	2,0
20	a_3	b_2	c_1	d_2	e_6	0,36	0,49	32,35	8,75	37	106	0,59	4,0
21	a_3	b_3	c_1	d_6	e_4	0,37	0,49	23,52	7,07	29	115	0,39	3,0
22	a_3	b_1	c_2	d_8	e_8	0,36	0,49	20,58	8,68	28	90	0,78	3,0
23	a_3	b_2	c_2	d_3	e_9	0,34	0,53	29,41	8,52	55	201	0,19	3,0
24	a_3	b_3	c_2	d_4	e_7	0,35	0,51	17,64	6,95	25	104	1,13	2,5
25	a_3	b_1	c_3	d_9	e_2	0,30	0,42	20,58	11,19	61	238	0,19	4,0
26	a_3	b_2	c_3	d_1	e_3	0,37	0,53	20,58	8,1	56	267	0,15	4,0
27	a_3	b_3	c_3	d_5	e_1	0,37	0,49	14,70	6,17	58	166	0,19	15,0

Примітки: y_1 – вільна насипна густина порошкових сумішей, г/см³; y_2 – насипна густина порошкових сумішей після ущільнення, г/см³; y_3 – плинність порошкових сумішей, г/с; y_4 – однорідність маси таблеток, ±%; y_5 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y_6 – стійкість таблеток до роздавлювання після пресування при питомому тиску 400 МПа, Н; y_7 – стираність таблеток, %; y_8 – розпадання, хв.

Результати й обговорення. На підставі результатів дисперсійного аналізу експериментальних даних та порівнянь рівнів вивчених факторів зробили висновки про їх вплив на основні фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині. Встановлено, що найбільше значення вільної насипної густини порошкової маси кріоліофілізованої ксенодерми свині от-

римали при використанні частинок розміром 1,5-2,0 мм. Серед розпушувачів найбільше значення вільної насипної густини забезпечувало використання натрію карбоксиметилкрохмалю, серед зразків мікрокристалічної целюлози – МКЦ 101 і МКЦ 12. Інші вивчені групи допоміжних речовин (фактори C і D) статистично не відрізняються за впливом на вільну насипну густину.

За результатами проведеного дослідження порошкових мас на ущільнення після усадки можна стверджувати, що найбільше значення насипної густини забезпечує використання частинок розміром 1,0-1,5мм (0,51 г/см³), натрію карбоксиметилкрохмалю (0,49 г/см³), кавамаксу W 7 (0,50 г/см³), кальцію гідрофосфату безводного (0,50 г/см³) і МКЦ 101 (0,52 г/см³).

При дослідженні порошкових мас з кріоліофілізованої ксенодерми свині на плинність встановлено, що найкращий показник отримано при додаванні частинок суміші різних фракцій (22,87 г/с), натрію кроскармелози (23,19 г/с), неуселіну US 2 (22,21 г/с) лудіпресу (17,64 г/с), цукрукомпрі О (20,5 г/с), МКЦ 500 (18,62 г/с), МКЦ 101 (20,6 г/с) і МКЦ 102 (20,6 г/с).

Після пресування таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині встановлено, що заповнення матриці у багатьох серіях дослідів проходило нерівномірно.

Кращі значення щодо однорідності маси отриманих таблеток відмітили при використанні частинок розміром 1,0-1,5мм ($\pm 7,05\%$), які мають перевагу на сумішню ($\pm 8,44\%$) і фракцією порошоків 0,5-1,5 мм ($\pm 10,49\%$).

При застосуванні розпушувачів найменше значення відносного стандартного відхилення від середньої маси таблеток визначили при додаванні натрію карбоксиметилкрохмалю ($\pm 7,98\%$), який має перевагу над поліплаздом ХЛ 10 ($\pm 8,725\%$) і натрієм кроскармелозою ($\pm 9,28\%$). Серед дрібнодисперсних порошоків кращий результат отримано при використанні магнію карбонату основного ($\pm 7,51\%$), що має перевагу над кавамаксом W 7 ($\pm 8,37\%$) і неуселіном US 2 ($\pm 10,1\%$).

Ранжований ряд переваг для речовин фактора D за впливом на однорідність маси має наступний вигляд: таблетоза 80 ($\pm 6,48\%$) = колікоат ІР ($\pm 6,68\%$) > фарматоза DCL 14 ($\pm 7,92\%$) > сорбіт ($\pm 8,97\%$) = лудіфлеш ($\pm 8,99\%$) = лудіпрес ($\pm 9,13\%$) = манітол ($\pm 9,25\%$) = цукор-компрі О ($\pm 9,41\%$) > кальцію гідрофосфат безводний ($\pm 11,12\%$).

Ефективність дії зразків МКЦ можна зобразити в наступній послідовності: МКЦ 101 ($\pm 7,37\%$) = МКЦ 112 ($\pm 7,54\%$) = МКЦ 102 ($\pm 7,65\%$) = МКЦ 132 ($\pm 7,95\%$) > МКЦ 12 ($\pm 8,45\%$) > МКЦ 500 ($\pm 10,35\%$) = просолв 90 ($\pm 10,39\%$) = просолв 50 ($\pm 10,42\%$) = вітацель ($\pm 10,53\%$).

При пресуванні таблеток на лабораторній таблетковій машині через нерівномірне заповнення матриці порошковою масою їх стійкість до роздавлювання була невисокою. Тільки в 11-ти серіях дослідів із 27 досліджуваних показник був найбільшим 50 Н. Встановлено, що найбільш стійкі до роздавлювання таблетки отримали при ви-

користанні частинок розміром 1,0-1,5 мм (середнє значення 48,0 Н), поліплазду ХЛ 10 (51,8 Н), неуселіну US 2 (65,9 Н), колікокоату ІР (54,7 Н), таблетоза 80 (52,7 Н), кальцію гідрофосфату безводного (51,0 Н), МКЦ 112 (59,3 Н) і просолву 90 (52 Н).

Стійкість до роздавлювання таблеток є одним із основних показників, що характеризує порошкову масу до пластичної деформації і зчеплення. Ми провели дослідження таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині, які були спресовані на гідравлічному пресі при питомому тиску 400 МПа, при цьому маса таблеток у всіх серіях дослідів була однаковою.

Встановлено, що з порошкових мас вдається отримувати таблетки з високою стійкістю до роздавлювання. При використанні будь-якої із вивчених ДР отримували таблетки із стійкістю до роздавлювання більше 100 Н. Найміцнішими виявились таблетки при використанні суміші порошку різних розмірів (152,7 Н), поліплазду ХЛ 10 (167,3 Н), неуселіну US 2 (206,0 Н), таблетоза 80 (170,3 Н), сорбіту (166,3 Н), цукрукомпрі О (164,3 Н), МКЦ 112 (187,3 Н), просолву 90 (173,3 Н) і просолу 50 (168,9 Н).

Спресовані на таблетковій машині таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині з стійкістю до роздавлювання менше 50 Н мали високе значення стираності (2-5%), а з міцністю менше 25 Н повністю руйнувались під час випробування. Спресовані таблетки при питомому тиску 400 МПа виявились стійкими до стирання в процесі випробування, тільки у двох серіях стираність таблеток була більшою 1%. Найбільш стійкими до стираності виявились таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині, виготовлені з частинок розміром 1,0-1,5 мм (0,32%) і вміщують в своєму складі поліплазду ХЛ 10 (0,34%), неуселін US 2 (0,20%), колікоат ІР (0,19%) фарматозу DCL 14 (0,24%), сорбіт (0,38%), МКЦ 101 (0,17%), МКЦ 112 (0,19%) і МКЦ 12 (0,39%).

Отримані таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині у більшості серій дослідів розпадалися протягом 5 хвилин. Із вивчених ДР час розпаданя отриманих таблеток сповільнюють неуселін US 2 (середнє значення 5,9 хв), колікоат ІР (6,1 хв), сорбіт (7,6 хв), МКЦ 102 (5,7 хв) і просолв 50 (7,2 хв). При використанні інших вивчених речовин час розпаданя отриманих таблеток складає 2-3 хвилини.

Проведені дослідження показали, що для отримання таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині методом прямого пресування найбільшою мірою необхідно досягти однорідності їх маси і стійкості до роздавлювання. Важливим показником їх якості є також середня маса, сила виштовхування таблеток та прилипання до

прес-інструменту. За цими показниками найкращі результати отримали при використанні порошку розміром частинок 1,0-1,5 мм. Серед розпушувальних речовин однаковою мірою проявляють ефективність поліплаздон ХЛ 10 та натрій карбоксиметилкрохмаль. Неуселін US 2 найбільшою мірою сприяє підвищенню стійкості таблеток до роздавлювання, покращує процес пресування таблеток, однак погіршує їх однорідність маси. Ця речовина вимагає більш детального дослідження при створенні таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині. Таблетоза 80, колікоат IR і МКЦ 112 забезпечують найкраще значення за відносного стандартного відхилення таблеток. Заслужують подальшого вивчення МКЦ 101 і МКЦ 102, які покращують

однорідність маси таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині. Кількісне співвідношення перерахованих ДР в складі таблеток кріоліофілізованої ксенодерми свині вимагає подальшого експериментального дослідження.

Висновки. 1. Проведені дослідження дозволили встановити вплив 3 розмірів субстрату кріоліофілізованої ксенодерми свині і 24 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині.

2. Найкращі результати отримано з ксенодерми розміром частинок 1,0-1,5 мм та наступних допоміжних речовин: поліплаздону ХЛ 10, натрію карбоксиметилкрохмалю, неуселіну US 2, таблетози 80, колікоату IR, МКЦ 112 та МКЦ 101.

Література

1. Гуда Н. В. Вміст амінокислот та мікроелементів у кріоліофілізованій ксеноскірі як показник її біологічної активності / Н. В. Гуда, А. В. Цимбалюк // Медична хімія. – 2012. – № 1. – С. 70-72.
2. Дем'яненко В. В. Біофізичні властивості полімерних матеріалів і перспективи їх використання в медицині: матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Современные вопросы лечения термических поражений и их последствий» / В. В. Дем'яненко, В. М. Таран, В. В. Хаба – Донецк: Nord Press, 2005. – С. 20–21
3. Бігуняк В. В. Застосування комбінованого генетично неоднорідного субстрату в хірургічній дермопластиці / В. В. Бігуняк, В. В. Дем'яненко, Н. О. Старикова // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 2. – С. 52–56.
4. Подрібнений субстрат кріоконсервованої ксеноскіри: новий технологічний етап системної тканинної терапії / В. В. Бігуняк, В. В. Дем'яненко, І. М. Кліщ, Ю. С. П'ятницький // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: збірник матеріалів конф. (4 червня 2009 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 52-53.
5. Перспективи створення лікарських засобів на основі ксенодерми свині: матеріали 4-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних про-

цесів створення лікарських препаратів» (29-30 вересня 2011 року) / Ю. А. Равлів, А. В. Бігуняк, Т. А. Грошовий, В. В. Дем'яненко. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – С. 170.

6. Пат. 36675 У. Україна. МПК (2006) А61К 35/36 G01N 13/00 G01N 21/00 Біоадсорбент / Бігуняк В. В., Дем'яненко В. В., П'ятницький Ю. С., Денищук П. А.); заявл. 08.05.2008; опубл. 10.11.2008, Бюл № 21.

7. Біоактивний засіб („Біопласт ВDP”). Україна / Бігуняк В. В., Дем'яненко В. В., П'ятницький Ю. С.– № а 2008 01834 від 12.02.2008 р.

8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-ше вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.

10. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ СОЗДАНИИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВАНИИ КРИОЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ КСЕНОДЕРМЫ СВИНЬИ

Ю. А. Равлив, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено влияние 24-х вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства порошковых масс и таблеток на основании криолиофилизированной ксенодермы свиньи.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, криолиофилизированная ксенодерма свиньи, математическое планирование эксперимента.

SUBSTANTIATION OF THE CHOICE OF EXCIPIENTS AT THE CREATING OF TABLETS ON THE BASIS OF KRIOLIOFILIZAT XENODERM OF PIG

Yu. A. Ravliv, T. A. Hroshovi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the effect of 24 excipients in the pharmaco-technological properties of powder mass and tablets based on krioliofilizat xeroderm of pig was studied.

Key words: tablet, excipients, krioliofilizat xenoderm of pig, mathematical experiment of planning.