

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ ТА ВІСМУТУ СУБЦИТРАТУ

© О. І. Онишків, Т. А. Groшовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на основні показники якості таблеток екстракту кори осики та вісмуту субцитрату, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, сухий екстракт кори осики, вісмуту субцитрат, основні показники якості таблеток, математичне планування експерименту.

Вступ. Відповідно до сучасних принципів фармакотерапії, програма лікування будь-якого захворювання включає два основних напрямки: етіотропний, націлений на усунення основної причини виникнення хвороби і патогенетичний, метою якого є адекватна фармакологічна корекція усіх ланок патогенезу.

Основними завданнями при лікуванні виразкової хвороби шлунка є усунення симптомів загострення даного захворювання (болю та диспептичних розладів), досягнення в найкоротші терміни загоєння виразкового дефекту та попередження його рецидивів [1, 2].

У патогенезі виразкової хвороби шлунка останніми роками великого значення надають хелікобактерній інфекції, яка в 60 – 80 % випадків є причиною виникнення виразок шлунка. Незважаючи на наявність низки потужних антибактеріальних засобів, лікування хворих з *Helicobacter pylori*-асоційовною патологією є досить складним, що пов'язано як з властивостями самої бактерії, так і з середовищем її заселення. До складу схем антихелікобактерної терапії рекомендовано включати вісмуту субцитрат (ВС), ефективність якого щодо *Helicobacter pylori* є беззаперечною [3, 4]. Під впливом ВС бактерії втрачають здатність до адгезії, при цьому його антиадгезивна активність проявляється при концентрації у 1000 разів меншій, ніж при застосуванні інших антихелікобактерних препаратів. Поряд з антимікробною дією, ВС сприяє зниженню впливу факторів агресії в травному каналі завдяки підвищенню стійкості слизової оболонки шлунка до дії хлористоводневої кислоти шляхом зміцнення мукозно-бікарбонатного бар'єра, а також знижує пептичну активність соку внаслідок утворення комплексних сполук вісмуту з пепсином [5].

Для потенціювання фармакологічної дії вісмуту субцитрату доцільно його поєднувати з екст-

рактотом кори осики. В фармакологічних експериментах на тваринах доведено, що екстракт кори осики як при профілактичному введенні тваринам з гострими виразками, так і в разі лікування виразкової хвороби хронічного характеру, має виражену гастропротекторну дію. Також доведена антисекреторна дія екстракту кори осики, яка полягає у пригніченні секреції шлункового соку в базальній частині шлунка. Ця властивість екстракту і зумовлює його цитопротекторну дію, тобто захист слизової оболонки від шкідливого впливу ульцерогенних речовин [6].

У зв'язку з цим, актуальною є проблема розробки складу і технології нового вітчизняного комбінованого препарату противиразкової дії на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату.

Мета роботи – вивчення різних груп допоміжних речовин (ДР) для отримання таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату методом прямого пресування.

Методи дослідження. При розробці складу комбінованого лікарського препарату, який містить сухий екстракт кори осики та вісмуту субцитрат, необхідно здійснити відбір ДР, використання яких покращить плинність і пресованість порошкової маси, а також дозволить отримати таблетки методом прямого пресування. Загалом було вивчено вплив 16-ти ДР, умовно згрупованих відповідно до функціональних призначень: група А – порошокподібні зразки мікрокристалічної целюлози (МКЦ) (a_1 – МКЦ 102, a_2 – МКЦ 12, a_3 – МКЦ 112, a_4 – Prosolv 90); група В – структуроутворюючі речовини на основі цукрів (b_1 – Ludipress, b_2 – Ludiflash, b_3 – цукор Compri, b_4 – Pharmatose DCL 21); група С – розпушуючі речовини (c_1 – Polyplasdone XL 10, c_2 – натрію кроскармелоза, c_3 – натрію карбоксиметилкрохмаль, c_4 – Sundinone K 15); група D – ковзні речовини (d_1 – кремнію діоксид, d_2 – магнію карбонат основний, d_3 – тальк, d_4 – неуселін US 2). При проведенні досліджень використовували

один із планів дисперсійного аналізу – 4x4 греко-латинський квадрат [7]. Відгуками слугували якість процесу пресування, зовнішній вигляд, однорідність маси таблеток, їх стійкість до роздав-

лювання, стираність та розпадання [8, 9]. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Чотирифакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток екстракту кори осики та вісмуту субцитрату

№ за/п	A	B	C	D	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '	D ₁	D ₂
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	4	3	3	4	3,65	3,62	389	378	0,34	0,33	2	3	0,87	0,68
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	3	4	4	3	4,51	4,49	367	375	0,28	0,29	3	2	0,45	0,61
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	4	5	5	4	3,10	3,13	214	222	0,66	0,64	15	16	0,00	0,00
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	3	2	2	3	4,74	4,71	466	458	0,46	0,44	17	18	0,00	0,00
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	4	5	5	4	2,70	2,67	251	260	0,37	0,36	3	4	0,85	0,90
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	5	4	4	5	2,10	2,08	234	240	0,45	0,43	5	6	0,88	0,85
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	3	2	2	3	5,07	5,04	437	440	0,44	0,45	12	13	0,00	0,00
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	2	3	3	2	5,97	5,94	489	495	0,34	0,35	17	16	0,00	0,00
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	2	3	3	2	2,00	2,02	462	470	0,22	0,20	9	8	0,00	0,68
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	3	4	4	3	2,73	2,70	464	458	0,34	0,32	19	18	0,00	0,00
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	4	5	5	4	5,72	5,70	488	476	0,89	0,87	6	7	0,00	0,00
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	5	4	4	5	2,95	2,92	259	271	0,10	0,12	10	9	0,84	0,82
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	5	4	4	5	5,84	5,82	409	398	0,18	0,19	17	16	0,00	0,00
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	4	5	5	4	3,44	3,41	341	329	0,31	0,33	10	9	0,79	0,85
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	4	3	3	4	8,15	8,12	297	315	0,36	0,34	5	6	0,00	0,00
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	3	4	4	3	6,80	6,77	478	487	0,17	0,18	2	3	0,00	0,00

Примітки: y₁, y₁' – якість процесу пресування першої і другої серії таблеток відповідно, бал; y₂, y₂' – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії таблеток відповідно, бал; y₃, y₃' – однорідність маси таблеток першої і другої серії таблеток відповідно, ±%; y₄, y₄' – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії таблеток відповідно, Н; y₅, y₅' – стираність таблеток першої і другої серії таблеток відповідно, %; y₆, y₆' – розпадання таблеток першої і другої серії таблеток відповідно, хв; D₁, D₂ – функція бажаності таблеток першої і другої серії таблеток відповідно.

Результати й обговорення. Результати статистичної обробки даних дослідження процесу пресування та зовнішнього вигляду таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату показали, що найсуттєвіший вплив на вивчені показники мала лише група ковзних речовин. Ранжований ряд переваг для речовин даної групи, який відображає ступінь їхнього впливу на значення відгуків y₁ та y₂, виглядає так: магнію карбонат основний (4,5) > тальк (4,0) > кремнію діоксид (3,25) > неуселін US 2 (3,1).

Отримані таблетки екстракту кори осики з вісмуту субцитратом контролювали на однорідність маси (y₃) відповідно до вимог Державної Фармакопеї України [8, 9]. Результати досліджень показали, що на даний показник найбільше впливає група порошкоподібних зразків МКЦ, причому кращий результат отримували при додаванні речовин марок МКЦ 112 (3,34 %), МКЦ 12 (3,94 %) та МКЦ 102 (3,99 %), їм поступається Prosolv 90 (6,04 %).

Також суттєвий вплив на досліджуваний показник якості отриманих таблеток має група структуроутворюючих речовин на основі цукрів. Ранжований ряд переваг для ДР цієї групи мож-

на представити так: b₂ (3,18 %) > b₁ (3,54 %) > b₃ (5,1 %) > b₄ (5,5 %). Отже, найкращі результати відхилення від середньої маси забезпечує Ludiflash та Ludipress, які значно перевищують Pharmatose DCL 21 та цукор Compri.

На третьому місці за впливом на однорідність маси таблеток екстракту кори осики з вісмуту субцитратом знаходиться група ковзних речовин. При порівнянні середніх значень отриманих результатів досліджень можна побудувати наступний ряд переваг: магнію карбонат основний (3,49 %) > тальк (4,13 %) > неуселін US 2 (4,58 %) > кремнію діоксид (5,11 %).

Результати дослідження однорідності маси таблеток показали, що в меншій мірі даний показник залежить від розпушувальних ДР. Мінімальне відхилення від середньої маси таблетки забезпечує натрію карбоксиметилкрохмаль (3,62 %), близькі результати отримали при використанні таких розпушувачів, як Polyplasdone XL 10 (4,55 %), натрію кроскармелози (4,55 %) та Sundinone K 15(4,58 %).

Результати статистичної обробки даних дослідження стійкості таблеток на екстракту кори осики та вісмуту субцитрату до роздавлювання по-

казали статистичну значимість усіх вивчених груп ДР. Домінтний вплив на даний показник якості таблеток має тип ковзної речовини, причому найміцнішими були таблетки, до складу яких ввели неуселін US 2 (439 Н), який в 1,07 раза переважає кремнію діоксид (410 Н), в 1,14 раза – тальк (383 Н) та в 1,56 раза – магнію карбонат основний (280 Н).

Серед ДР групи розпушуючих речовин найкращі результати стійкості таблеток до роздавлення забезпечував Sundinone K 15 (441 Н), гірші значення даного показника спостерігалися при використанні Polyplasdone XL 10 (396 Н) і натрію карбоксиметилкрохмалю (337 Н). Найменша міцність була у таблеток, до складу яких входила натрію кроскармелоза (299 Н).

У групі наповнювачів на першому місці за позитивним впливом на стійкість таблеток до роздавлення з великим відривом від усіх інших ДР розмістилася Pharmatose DCL 21 (425 Н), за нею – Ludipress (377 Н) і цукор Comprі (361 Н), а на останньому місці – Ludiflash (351 Н).

Найменш суттєвий вплив на досліджуваний показник мали речовини, які згруповані у групу А. Найстійкішими до роздавлення виявилися таблетки, до складу яких входила МКЦ 112 (418 Н), меншу міцність забезпечував Prosolv 90 (381 Н), найменша стійкість до роздавлення була у таблеток, які містили МКЦ 102 (358 Н) та МКЦ 12 (355 Н).

Також важливим показником якості таблеток є стиранисть (y_5). На даний відгук найбільш вагомий і однаковий за величиною вплив мають дві групи ДР – структуроутворювачі на основі цукрів та ковзні речовини.

Аналізуючи результати статистичних даних дисперсійного аналізу щодо впливу на стиранисть готових таблеток структуроутворюючих речовин на основі цукрів, можна відмітити, що найкращі результати стиранисті були у серіях, до складу яких входили Pharmatose DCL 21 (0,27 %) та Ludipress (0,27 %), дещо гірші – з Ludiflash (0,34 %). Найгірші результати стиранисті спостерігалися у таблетках, які містили в своєму складі цукор Comprі (0,58 %).

Серед ковзних речовин найменшу втрату маси таблеток при стиранисті отримували при використанні неуселіну US 2 (0,27 %), йому дещо поступаються кремнію діоксид (0,34 %) та магнію карбонат основний (0,34 %). Останнє місце щодо впливу на досліджуваний показник займає тальк (0,5 %).

За ступенем впливу на стиранисть таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату порошкоподібні марки МКЦ можна розмістити наступним чином: Prosolv 90 (0,25 %) > МКЦ 112 (0,38 %) > МКЦ 12 (0,39 %) > МКЦ 102

(0,43 %).

Щодо групи розпушуючих речовин, то при введенні до складу розроблених таблеток натрію карбоксимелози отримали найкращі результати стиранисті – 0,27 %, меншою мірою впливали Sundinone K 15 та Polyplasdone XL 10, які забезпечили близькі результати – 0,35 та 0,38 % відповідно. Їм дещо поступався натрію карбоксиметилкрохмаль – 0,45 %.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних щодо розпадання таблеток екстракту кори осики з вісмуту субцитратом показав статистичну значущість всіх досліджуваних ДР. Найсуттєвіший вплив на процес розпадання отриманих таблеток мали розпушувальні речовини. Найшвидше розпадалася таблетки, до складу яких входили Polyplasdone XL 10 (4,2 хв) та натрію кроскармелоза (5,2 хв), незадовільні результати отримали при використанні натрію карбоксиметилкрохмалю (12,5 хв) та Sundinone K 15 (16,2 хв).

При вивченні впливу ковзних речовин на процес розпадання досліджуваних таблеток встановлено, що тривалість даного процесу для таблеток, які містять неуселін US 2, складає 6,5 хв. Всі інші ДР щодо впливу на результати відгуку y_6 можна розмістити в наступній послідовності: тальк (9,2 хв) > кремнію діоксид (10,7 хв) > магнію карбонат основний (11,7 хв).

За ступенем впливу на тривалість розпадання таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату наповнювачі можна розмістити в такій послідовності: Ludipress (7,7 хв) > Ludiflash (9,0 хв) > цукор Comprі (10,0 хв) > Pharmatose DCL 21 (11,5 хв).

У групі порошкоподібних зразків МКЦ на першому місці за позитивним впливом на тривалість досліджуваного процесу з невеликим відривом від усіх інших речовин розміщується Prosolv 90 (8,5 хв), абсолютно однакові результати отримали при використанні речовин марки МКЦ 102 (9,5 хв) та МКЦ 12 (9,5 хв), їм поступається МКЦ 112 (10,7 хв).

Проведені експериментальні дослідження дозволили встановити вплив допоміжних речовин на основні показники якості таблеток.

Вибір кращих ДР здійснювали з використанням функції бажаності [7]. За допомогою шкали отримані результати досліджень переводили у безрозмірні величини. Безрозмірні значення перемножували, а корінь 6-го ступеня добутку піддавали дисперсійному аналізу. Отримані в результаті проведених перетворень значення дозволили відібрати ряд ДР, які забезпечують необхідні фармако-технологічні показники якості таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату, а саме: МКЦ 102,

Prosolv 90, Ludipress, натрію кроскармелозу, тальк, неуселін US 2 та магнію карбонат основний.

Висновки. 1. Проведено дослідження з метою отримання таблеток на основі екстракту кори осики та вісмуту субцитрату.

2. Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на фармако-технологічні показники

якості таблеток екстракту кори осики та вісмуту субцитрату.

3. На підставі результатів, отриманих з використанням функції бажаності, відібрано ряд допоміжних речовин для подальших досліджень з метою оптимізації складу і технології таблеток екстракту кори осики та вісмуту субцитрату методом прямого пресування.

Література

1. Палій І. Г. Вісмуту субцитрат: роль і місце у фармакоterapiї захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки / І. Г. Палій, С. В. Заїка // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 3 (59). – С. 64–69.
2. Передерий В. Г. Язвенная болезнь. Прошлое, настоящее, будущее / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, С. В. Скопиченко. – К., 2003. – 256 с.
3. Vakil N. Helicobacter pylori treatment: new wine in old bottles / N. Vakil / Am. J. Gastroenterol. – 2009. – N 104 (1). – P. 26–30.
4. Рациональная фармакоterapia хронического гастрита / Е. С. Бурдина, О. Н. Минушкин, И. А. Зверков [и др.] // Эффективная фармакоterapia в гастроентерологии. – 2009. – № 1. – С. 6–12.
5. Гриценко І. І. Вітчизняний колоїдний субцитрат вісмуту – Гастро-норм – базисний препарат у комп-

лексному лікуванні пептичних виразок / І. І. Гриценко, М. Б. Щербиніна // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 2 (4). – С. 27–30.

6. Осика як перспективне джерело нових лікарських засобів / О. І. Онишків, С. В. Ковальов, Н. В. Бородіна [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 16–22.

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

8. Державна Фармакопея України / Державне п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х.: РІПЕГ, 2001.– 556 с.

9. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Х.: РІПЕГ, 2004.– 520 с.

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ И СУБЦИТРАТА ВИСМУТА

О. И. Онишків, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено влияние четырех групп вспомогательных веществ на основные показатели качества таблеток экстракта коры осины и субцитрата висмута, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, сухой экстракт коры осины, субцитрат висмута, основные показатели качества таблеток, математическое планирование эксперимента.

CHOICE OF EXCIPIENTS FOR PURPOSE OF CREATION OF TABLETS BASED ON EXTRACT ASPEN BARK AND BISMUTH SUBCITRATE

O. I. Onyshkiv, T. A. Hroshovyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the influence of four groups of excipients on the basic indicators of tablets which consist extract from aspen bark and bismuth subcitrate, obtained by the direct compression, was researched.

Key words: tablets, excipients, dry aspen bark extract, bismuth subcitrate, basic indices of tablets, mathematical planning of experiment.