

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ З КИСЛОТОЮ АСКОРБІНОВОЮ ТА ЕКСТРАКТОМ ЕХІНАЦЕЇ

© В. М. Коваль, Т. А. Groшовий¹

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на основні показники порошкових мас і таблеток з цинком аспарагінатом, кислотою аскорбіновою та сухим екстрактом ехінацеї пурпурової, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: таблетки, цинк аспарагінат, кислота аскорбінова, екстракт ехінацеї, допоміжні речовини.

Вступ. В останні роки спостерігаємо підвищений інтерес лікарів до ролі імунної системи і неспецифічної резистентності організму в патогенезі різних захворювань внутрішніх органів. Це пов'язано з тим, що порушення імунного регування є важливим фактором, що визначає перебіг хвороби та її результат, а також знижує ефективність традиційних методів лікування [1].

Імунодефіцитні стани можуть спричинити різні фактори, зокрема негативні фактори зовнішнього середовища, стресові фактори, тривалі фізичні та інтелектуальні перенавантаження, недосипання, приймання лікарських препаратів (антибіотики, глюкокортикоїди, нестероїдні протизапальні засоби, цитостатики тощо) та інші фактори, що призводить до значного збільшення числа алергічних, хронічних, інфекційно-запальних, онкологічних та інших захворювань [2].

До мікроелементів, які мають великий вплив на стан імунної системи, належить цинк, який є активатором діяльності Т-лімфоцитів. Дефіцит даного елемента, призводить до значного порушення процесів клітинного імунітету [5]. Перспективним є поєднання солей цинку з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї [6]. Авторми [3] в досліджах на тваринах підтверджено ефективність поєднання цинку аспарагінату, кислоти аскорбінової та екстракту ехінацеї у одній лікарській формі.

Методи дослідження. У роботі використано метод планування експерименту, який дозволив встановити залежність між складом таблеток і їх основними показниками якості [4].

У попередніх дослідженнях було встановлено, що отримати таблетки цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї методом прямого пресування можливо за умови використання допоміжних речовин, які на-

дають таблеткам високу механічну стійкість до роздавлювання і стираності, максимально зменшують гігроскопічність екстракту ехінацеї.

Допоміжні речовини були розділені на 4 групи. При віднесенні кожної з речовин до тієї чи іншої групи враховували їхні технологічні властивості або належність до певного класу хімічних сполук. Перелік допоміжних речовин наведено в таблиці 1.

При складанні рецептури таблеткових сумішей вміст цинку аспарагінату в одній таблетці складав 0,025 г, кислоти аскорбінової 0,3 г, екстракту ехінацеї сухого 0,1 г, структуроутворювальних речовин на основі цукрів 0,13 г, сорбентів 0,015 г, розпушувальних речовин 0,07 г, структуроутворювальні речовини на основі мікрокристалічної целюлози (МКЦ) 0,15 г.

Згідно з планом експерименту готували порошкові суміші за правилами змішування порошків і досліджували їх технологічні властивості – вільну насипну густину (y_1), насипну густину після усадки (y_2), плинність (y_3), середню масу таблеток (y_4), однорідність маси таблеток (y_5), стійкість таблеток до роздавлювання (y_6), стираність таблеток (y_7), час розпадання таблеток (y_8). Всі досліді проводили у двох повторностях.

Вивчення 16-ти допоміжних речовин проводили за допомогою 4x4 гіпер-греко-латинського квадрату [4]. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас та таблеток цинку аспарагінату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї наведено в таблиці 2.

Одержані результати дослідження піддавали дисперсійному аналізу. Вплив рівнів кожного із факторів розглядали за середніми значеннями кожного рівня. Для значущих факторів будували ряд переваг.

Таблиця 1. Допоміжні речовини, що досліджували в процесі розробки технології таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї прямим пресуванням

Фактори	Рівні факторів
А – структуроутворювальні речовини на основі цукрів	a ₁ – лудіпрес a ₂ – лудіфлеш a ₃ – цукор компрі 0 a ₄ – таблетоза 80
В – сорбенти	b ₁ – неосорб 60 b ₂ – неусилін b ₃ – неосорб 100 b ₄ – кавамакс в 6
С – розпушувачі	c ₁ – натрій кроскармелоза c ₂ – поліплаздол ХЛІ 10 c ₃ – натрій карбоксиметилкрохмаль c ₄ – натрій крохмальгліколят
Д – структуроутворювальні речовини на основі мікрокристалічної целюлози (МКЦ)	d ₁ – МКЦ 112 d ₂ – МКЦ 102 d ₃ – Просолв 90 d ₄ – МКЦ 12

Таблиця 2. Чотирифакторний експеримент на основі 4x4 гіпер-греко-латинського квадрату та результати дослідження фармако-технологічних властивостей порошкових мас і таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї

Номер серії	А	В	С	Д	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	y ₆	y ₆ '	y ₇	y ₇ '	y ₈	y ₈ '
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	0,65	0,67	0,83	0,84	11,11	10,23	0,429	0,425	3,53	3,76	13,6	18,4	1,31	1,48	5	4
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	0,61	0,59	0,77	0,75	12,66	13,55	0,392	0,399	4,63	6,48	35,8	39,6	1,11	1,14	3	2
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	0,70	0,72	0,84	0,87	10,66	11,54	0,689	0,683	2,51	2,88	21,0	24,2	0,41	0,47	8	8
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	0,69	0,69	0,86	0,85	6,80	7,78	0,676	0,679	2,09	2,45	11,3	16,5	0,70	0,77	6	7
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	0,58	0,59	0,72	0,75	14,97	15,88	0,593	0,599	4,22	4,55	43,0	44,4	0,81	0,89	3	2
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	0,59	0,58	0,79	0,77	8,47	9,22	0,593	0,599	2,25	2,66	18,5	22,4	0,29	0,37	1	2
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	0,71	0,73	0,85	0,88	9,67	10,77	0,689	0,685	1,96	2,34	12,6	17,7	0,44	0,49	8	7
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	0,63	0,64	0,83	0,84	6,94	7,88	0,694	0,699	1,39	1,67	24,8	28,6	0,84	0,89	11	12
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	0,76	0,75	0,90	0,93	8,80	9,66	0,729	0,723	2,77	2,98	13,3	17,4	0,45	0,49	10	10
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	0,65	0,64	0,86	0,83	10,74	11,98	0,655	0,659	2,68	2,99	29,6	33,4	0,53	0,59	1	1
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	0,68	0,69	0,84	0,86	10,07	11,44	0,708	0,703	1,83	2,33	14,5	17,4	0,54	0,58	7	6
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	0,59	0,59	0,80	0,83	12,84	13,38	0,648	0,641	4,14	4,55	66,8	68,5	0,41	0,49	6	5
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	0,70	0,73	0,84	0,87	7,98	8,77	0,712	0,718	2,35	2,78	11,5	15,4	0,71	0,79	6	7
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	0,63	0,62	0,80	0,80	7,34	7,89	0,662	0,667	3,16	3,55	19,0	22,3	0,25	0,29	1	3
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	0,58	0,57	0,78	0,79	16,45	17,01	0,650	0,655	2,23	2,77	72,0	74,0	0,41	0,47	3	3
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	0,69	0,68	0,89	0,86	8,77	9,55	0,755	0,759	2,33	2,48	12,5	16,6	0,54	0,57	4	5

Позначення: y₁ і y₁' – насипна густина після першої і другої серії відповідно, г/мл; y₂ і y₂' – насипна густина після усадки першої і другої серії відповідно, г/мл; y₃ і y₃' – плинність першої і другої серії відповідно, г/с; y₄ і y₄' – середня маса таблеток першої і другої серії відповідно, г; y₅ і y₅' – однорідність маси першої і другої серії відповідно, %; y₆ і y₆' – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н; y₇ і y₇' – стираність таблеток першої і другої серії відповідно, %; y₈ і y₈' – час розпадання таблеток, одержаних на башмачній таблетковій машині першої і другої серії відповідно, хв.

Результати й обговорення. Одержані результати дослідження піддавали дисперсійному аналізу. Вплив рівнів кожного із факторів розглядали за середніми значеннями кожного рівня. Для значущих факторів будували ряди переваг.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних з оцінки вільної насипної густини порошкових мас цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї (y_1) показав, що на цей відгук впливають чотири вивчених фактори: $C > B > D > A$. В групі розпушувачів (фактор С) найбільше значення насипної густини отримали при використанні натрію крохмальгліколяту та натрію карбоксиметилкрохмалю. З групи сорбентів (фактор В) найбільшу насипну густину забезпечував неосорб 60. Серед зразків МКЦ (фактор D) найбільший вплив на досліджуваний показник має МКЦ 12, якій поступаються МКЦ 102, просолв 90 та МКЦ 112. З групи цукрів (фактор А) найбільше значення насипної густини забезпечували цукор компрі 0 та лудіпрес, яким поступаються таблетоза 80 та лудіфлеш.

Дослідження порошкових мас цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показали, що на насипну густину після усадки (y_2), як і на вільну насипну густину, впливають всі чотири фактори в залежностях: $C > B > D > A$. Найбільші значення насипної густини після усадки з групи розпушувачів забезпечували натрію крохмальгліколят та натрію карбоксиметилкрохмаль. З групи сорбентів найбільше значення насипної густини після усадки мали таблеткові маси, до складу яких входив кавамакс В 6. Серед зразків МКЦ найкращий вплив на досліджуваний показник мала МКЦ 12. Вплив допоміжних речовин з групи цукрів (фактор А) на насипну густину після усадки відображає такий ряд переваг: цукор компрі 0 > таблетоза 80 > лудіпрес > лудіфлеш.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на плинність (y_3) порошкових мас цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї статистично значуще впливають три з чотирьох факторів. Найбільше плинність маси для таблетування залежить від виду розпушувачів. Наступною за величиною впливу на досліджуваний показник стоїть група сорбентів, якій поступається група структуроутворювальних речовин на основі МКЦ.

З групи розпушувачів найкращі результати плинності забезпечував натрію карбоксиметилкрохмаль, якому поступилися натрію крохмальгліколят та натрію кроскармелоза, поліплаздон ХЛ 10. Серед сорбентів кращу плинність порошкових мас забезпечував кавамакс В 6. Гірший показник плинності мали таблетні маси, що містили неусилін, неосорб 60 та неосорб 100. В групі

структуроутворювальних речовин на основі МКЦ «лідером» став просолв 90.

Дисперсійний аналіз даних з визначення впливу допоміжних речовин на зміну середньої маси таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показав статистичну значущість всіх чотирьох факторів. Встановлено, що найбільший вплив на досліджуваний показник має група структуроутворюючих речовин на основі цукрів, «лідерами» серед яких є таблетоза 80 та цукор компрі 0. Другою за впливом на зміну середньої маси таблеток є група розпушувальних речовин. Найбільший вплив з даної групи проявляють натрію карбоксиметил крохмаль та натрію крохмальгліколят. Третьою групою речовин за впливом на досліджуваний показник є група сорбентів, в якій «лідерами» є кавамакс В 6 та неосорб 100. Найменший вплив на зміну середньої маси таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї проявляє група структуроутворювальних речовин на основі МКЦ. Найбільший вплив з даної групи речовин проявляють просолв 90 та МКЦ 102, яким поступається МКЦ 12, що має перевагу над МКЦ 112.

Дисперсійний аналіз даних з визначення впливу допоміжних речовин на однорідність маси таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показав статистичну значущість трьох факторів з чотирьох факторів: група розпушувачів > група сорбентів > група структуроутворювальних речовин на основі МКЦ.

Використання з групи розпушувальних речовин натрію крохмальгліколяту, натрію карбоксиметилкрохмалю та натрію кроскармелози дає можливість отримувати таблетки з однорідністю маси до 3 %. Вказані речовини мають перевагу над поліплаздоном ХЛ 10. З групи сорбентів кращу однорідність маси забезпечує використання неосорбу 100 та кавамаксу В 6, яким поступаються неосорб 60 та неусилін. Ряд переваг за впливом структуроутворювальних речовин на основі МКЦ на однорідність маси таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї має наступний вигляд: МКЦ 112 > МКЦ 102 > просолв 90 > МКЦ 12.

Дисперсійний аналіз даних з визначення впливу допоміжних речовин на стійкість до роздавлювання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показав статистичну значущість всіх чотирьох факторів у наступній залежності: $C > D > A > B$.

У групі розпушувальних речовин найбільшу міцність таблеток забезпечує поліплаздон ХЛ 10, якому значно поступаються натрію карбоксиметилкрохмаль, натрію крохмальгліколят та натрію

кроскармелоза. З групи структуроутворювальних речовин на основі МКЦ за впливом на стійкість до роздавлювання таблеток на першому місці знаходиться МКЦ 112, на другому – МКЦ 102, на третьому – просолв 90, на четвертому – МКЦ 12. Ранжований ряд переваг для структуроутворювальних речовин на основі цукрів за впливом на досліджуваний показник має такий вигляд: цукор компрі 0 > таблетоза 80 > лудіфлеш > лудіпрес. У групі сорбентів більшу міцність таблеток забезпечує використання неосорбу 100 та кавамаксу В 6 порівняно з неусиліном та неосорбом 60.

Результати обробки даних з визначення впливу допоміжних речовин на стійкість до стирання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показали статистичну значущість всіх чотирьох факторів: $A > B > D > C$.

У групі структуроутворювальних речовин на основі цукрів найменшу стираність (близько 0,5%) забезпечує використання допоміжних речовин таблетози 80 та цукор компрі 0, використання лудіфлешу та лудіпресу збільшує стираність до 0,62 та 0,92 % відповідно. Ранжований ряд переваг впливу сорбентів на стійкість до стирання має такий вигляд: неосорб 100 > неусилін > кавамакс В 6 > неосорб 60. Найбільший вплив на збільшення стійкості до стирання з групи структуроутворювальних речовин проявляє МКЦ 102, що переважає над просолв 90 та МКЦ 12, які, в свою чергу, мають перевагу над МКЦ 112. З групи розпушувачів найменше значення стираності досліджуваних таблеток забезпечувало використання натрію карбоксиметилкрохмалю, дещо гірші результати були одержані при використанні натрію крохмаль гліколяту та натрію кроскармелози та поліплазду ХЛ 10.

Дисперсійний аналіз даних з визначення впливу допоміжних речовин на час розпадання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показав статистичну значущість всіх чотирьох факторів у наступній залежності: $B > C > A > D$.

Література

1. Алешина Р. М. Иммунотерапия простудных заболеваний дыхательных путей как профилактика обостренной бронхиальной астмы / Р. М. Алешина // Клінічна імунологія .Алергологія. Інфектологія. – № 3. – 2010. – С. 53–57.
2. Ільїнська І. Ф. Варіанти вторинної імунологічної недостатності, їх діагностичні критерії та принципи імунокорекції (аналітичний огляд) / І. Ф. Ільїнська // Лаб. діагностика. – 2010. – № 4. – С. 17–23.
3. Кліщ І. М. Дослідження впливу комбінованих таб-

леток та субстанції кореня ехінацеї на показники імунної системи / І. М. Кліщ, С. М. Дрогатов, В. М. Коваль // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 2. – С. 112–116.- 4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
- 5. Сергеев П. В. Цинксодержающие препараты как модуляторы иммунной системы / П. В. Сергеев, Н. А. Ши-

Найменший час розпадання з групи сорбентів забезпечує неусилін, якому значно поступають неосорб 60, неосорб 100 та кавамакс В 6. З групи розпушувальних речовин найкращі результати показав поліплаздон ХЛ 10, дещо гірші – натрію кроскармелоза та натрію крохмальгліколят. Використання натрію карбоксиметилкрохмалю порівняно з іншими речовинами даної групи збільшувало час розпадання з 3 до 8 хв. З групи структуроутворювальних речовин на основі цукрів найменший час розпадання забезпечувало використання таблетози 80. Гірші результати отримано при використанні лудіпресу, лудіфлешу та цукру компрі 0. Ранжований ряд переваг впливу структуроутворювальних речовин на основі МКЦ на час розпадання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї має такий вигляд: просолв 90 > МКЦ 112 > МКЦ 102 > МКЦ 12.

Проведені дослідження з метою отримання таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї показали, що «ідеального» поєднання допоміжних речовин, які би забезпечували необхідні фармако-технологічні показники таблеток, немає. Тому при виборі кращих поєднань ми використали метод вибору «лідера» за сумою перших місць, які зайняли допоміжні речовини за значеннями плинності порошкових мас, однорідності маси таблеток, їх стійкості до роздавлювання, стираності і часом розпадання.

За вказаними п'ятьма показниками кращими допоміжними речовинами для подальших досліджень відібрані: цукор компрі 0 (a_3), лудіфлеш (a_2), неосорб 100 (b_3), неусилін US 2 (b_2), поліплаздон ХЛ 10 (c_3), МКЦ 102 (d_2) і просолв 90 (d_3).

Висновки. 1. Вивчено технологічні властивості таблеткових мас з цинком аспарагіатом, кислотою аскорбіновою та сухим екстрактом ехінацеї. 2. Досліджено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на основні показники таблеток цинку аспарагіату, кислоти аскорбінової та екстракту ехінацеї. 3. Відібрано сім допоміжних речовин для подальших досліджень.

мановский, К. Г. Гуревич // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 4. – С. 99–102.

6. Шарафетдинов Х. Х. Оценка иммуномодулирующей активности комбинированных препаратов с содержа-

нием цинка и эхинацеи / Х. Х. Шарафетдинов, Т. Б. Сенцова // Лечащий врач. – 2012. – № 2. – С. 104–106.

ИССЛЕДОВАНИЯ С ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ЦИНКА АСПАРАГИНАТА С КИСЛОТОЙ АСКОРБИНОВОЙ И ЭКСТРАКТОМ ЭХИНАЦЕИ

В. Н. Коваль, Т. А. Грошовый¹

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено влияние четырех групп вспомогательных веществ на основные показатели порошковых масс и таблеток с цинком аспарагинатом, кислотой аскорбиновой и сухим экстрактом эхинацеи пурпурной, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: таблетки, цинк аспарагинат, аскорбиновая кислота, экстракт эхинацеи, вспомогательные вещества.

STUDIES ON EXCIPIENTS CHOICE TO OBTAIN TABLETS WITH ZINC ASPARTATE, ASCORBIC ACID AND ECHINACEA EXTRACT

V. M. Koval, T. A. Hroshovyi¹

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the effect of four groups of excipients on the basic parameters of powder mass and tablets with zinc asparaginate, ascorbic acid and dry extract of Echinacea purpurea obtained by direct compression was studied.

Key words: tablets, zinc asparaginate, ascorbic acid, dry extract of Echinacea purpurea, excipients.