

М.М. Васенда

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК МАГНІЮ АСПАРАГІНАТУ З ВІТАМІНОМ В₆ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: таблетки, магній аспарагінат, вітамін В₆.**Ключевые слова:** таблетки, магний аспарагинат, витамин В₆.**Key words:** tablets, magnesium asparaginate, vitamin В₆.

Експериментально обґрунтовано застосування методу прямого пресування для одержання таблеток магнію аспарагіату з вітаміном В₆. Вивчено вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблетних мас та основні показники якості таблеток.

Експериментально обосновано применения метода прямого прессования для получения таблеток магния аспарагината с витамином В₆. Изучено влияния вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства таблетных масс и показателей качества таблеток.

Use of direct compressing for magnesium asparaginate and vitamin В₆ tablets was experimentally grounded. The influence excipients to technological properties of tableting mass and tablets quality indices was studied.

Пошук нових ефективних препаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи є однією із актуальних проблем сучасної фармацевтичної науки. Значне місце займають дослідження ролі магнію у виникненні, профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань [4, 6, 7]. Відомо, що магній зменшує інтенсивність метаболізму фосфатів і, відповідно, знижує потребу міокарду в кисні, а також виступає антагоністом кальцію. Встановлено, що органічні сполуки магнію проявляють високу біоактивність і малу токсичність у порівнянні з неорганічними солями магнію. Введення органічного аніону у солі магнію дозволяє розширити фармакологічну дію сполук магнію [2]. Встановлено, що введення вітаміну В₆ підвищує всмоктування магнію в кишківнику, покращує його транспорт в клітини і в процеси внутріклітинного накопичення, потенціює фармакологічні ефекти магнію [1]. В свою чергу магній покращує активізацію вітаміну В₆ в печінці.

Отже, проблема створення вітчизняного препарату на основі магнію аспарагіату є актуальною і перспективною.

МЕТА РОБОТИ – узагальнення результатів досліджень із розробки науково обґрунтованого складу та раціональної технології виготовлення таблетованої форми магнію аспарагіату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як об'єкт дослідження було обрано порошкоподібну субстанцію магнію аспарагіату фірми „Хенон” (Польща) та отримані таблетки. Проводили дослідження форми та розміру частинок, використовуючи світлооптичний мікроскоп ЛОМО Біолам, цифрову камеру Vision CCD Camera та комп'ютерну програму InterVideo WinDVR. Також вивчали фракційний склад, насипну густину, плинність та спресовуваність згідно ДФУ [3]. Отримані таблетки контролювали за такими показниками: зовнішній вигляд, міцність до роздавлювання, розпадання, стираність та однорідність дозування [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В процесі вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей магнію аспарагіату встановлено, що субстанція – дрібнокристалічний, гігроскопічний порошок білого кольору, легкокорозинний у воді, без запаху, який

володіє доброю сипучістю, але низькою пресованістю.

З цього випливає, що отримання таблеток методом прямого пресування без додавання допоміжних речовин, які збільшують міцність таблеток – неможливе. З метою вибору науково обґрунтованого складу, а також зменшення помилки експерименту був застосований метод математичного планування експерименту – 5х5 гіпер-греко-латинський квадрат [5]. Допоміжні речовини, які використовувалися були умовно поділені на п'ять груп в залежності від їх фізичних і технологічних властивостей, або створюваного ними впливу на технологічні властивості порошкової маси. Було вивчено 25 допоміжних речовин.

До першої групи віднесли різні зразки мікрокристалічної целюлози – (а₁ – МКЦ 500, а₂ – МКЦ 102, а₃ – МКЦ 12, а₄ – МКЦ 250, а₅ – МКЦ 302). Другу групу склали наповнювачі на основі лактози: b₁ – фарматоза DCL 15, b₂ – фарматоза DCL 14, b₃ – фарматоза DCL 21, b₄ – фарматоза DCL 22, b₅ – фарматоза DCL 11. До третьої групи складали розпушувачі (с₁ – натрій кроскармельоза, с₂ – натрій крохметил гліколят, с₃ – натрій карбоксиметил крохмаль, с₄ – ПВП, с₅ – плаздон XL 10). Також вивчалися групи речовин, які в фармацевтичній промисловості належать до змашувальних (d₁ – кальцій стеарат, d₂ – магній стеарат, d₃ – кислота стеаринова, d₄ – ПЕГ 4000, d₅ – натрій лаурилсульфат) та до ковзних (e₁ – тальк, e₂ – аеросил, e₃ – крохмаль картопляний, e₄ – арбоцель 300, e₅ – крохмаль гліколят) речовин.

Матриця планування експерименту і результати досліджень значень показників якості таблеток магнію аспарагіату з вітаміном В₆ наведені в таблиці.

Результати досліджень підлягали дисперсійному аналізу. Згідно дисперсійного аналізу виявлено, що на сипучість таблетної маси в найбільшій мірі впливає фактор А і Е, на однорідність дозування – фактор Е та В, на стираність – фактор А та С, на міцність до роздавлювання – А, Е. Дисперсійний аналіз показав, що всі п'ять факторів статистично незначущі при визначенні часу розпадання таблеток, це означає, що при використанні будь-якої речовини буде отриманий близький за значенням результат. Відзначимо, що значення первинних результатів знаходилося в межах від 1 до 3 хвилини.



П'ятифакторний план на основі 5x5 гіпер-греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток магнію аспарагіату з вітаміном В₆

№ серії	A	B	C	D	E	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '	D	D'
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	4,5	4,8	0,85	0,89	2,5	2,16	25	22	3	2	0	0
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	7,5	8,3	1,2	1,09	3,76	3,84	31	28	2	1	0	0,30
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	4,3	5,0	0,79	0,84	10,2	9,8	6	8	1	1	0	0
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	11,2	11,7	1,25	1,21	4,2	4,18	16	14	3	2	0	0
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	6,9	7,7	1,02	0,92	12,5	13,08	42	40	2	1	0	0
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	15,6	17,0	1,5	1,36	2,1	2,24	41	43	2	1	0	0
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	10,0	9,0	0,48	0,53	0,22	0,2	75	78	3	2	0	0,38
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	13,0	12,8	0,63	0,8	0,24	0,22	47	42	1	1	0,36	0
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	11,0	10,2	0,64	0,74	0,26	0,23	19	22	1	2	0	0
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	14,1	13,8	1,3	1,21	0,62	0,56	35	37	2	1	0	0
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	7,5	8,3	7,02	6,49	14,2	15,0	33	37	1	1	0	0
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	9,0	8,0	0,78	0,84	0,28	0,31	51	46	3	2	0,65	0,39
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	8,0	7,7	0,45	0,57	0,56	0,54	63	66	1	1	0,64	0,48
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	6,0	5,3	0,68	0,73	1,32	1,29	47	41	1	1	0,89	0,62
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	6,5	6,2	1,1	1,02	0,7	0,64	52	55	1	2	0,70	0
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	8,0	8,5	0,98	1,01	0,45	0,5	48	44	2	1	0,54	0,57
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	5,5	6,1	1,5	1,54	14,6	14,0	52	48	1	1	0	0
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	8,9	8,4	1,10	1,08	15,5	15,0	13	15	2	1	0	0
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	7,0	7,4	0,85	0,90	1,3	1,2	71	73	1	1	0,63	0
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	7,5	6,9	1,45	1,54	5,2	4,31	15	17	2	1	0	0,21
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	13,0	13,1	2,01	1,9	4,6	4,4	39	41	1	1	0	0
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	12,0	11,3	1,48	1,5	2,3	1,7	24	22	1	2	0	0,30
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	7,2	6,6	0,6	0,54	0,48	0,53	58	60	2	1	0	0
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	4,0	4,5	0,62	0,55	0,53	0,43	55	51	2	1	0	0
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	4,5	4,8	3,2	3,48	1,4	1,32	62	60	3	2	0	0

Примітки: y₁, y₁' – сипучість таблетної маси магнію аспарагіату з вітаміном В₆;
 y₂, y₂' – однорідність дозування таблеток першої і другої серії таблеток відповідно, ±%;
 y₃, y₃' – стиранисть таблеток першої і другої серії таблеток відповідно, %;
 y₄, y₄' – міцність таблеток до роздавлювання першої і другої серії таблеток відповідно, Н;
 y₅, y₅' – розпадання таблеток першої і другої серії таблеток відповідно, хв.;
 D, D' – функція бажаності першої і другої серії таблеток відповідно.

Для значимих факторів проводили множинні порівняння за допомогою критерію Дункана. При вивченні сипучості таблетної маси ряд переваг фактора А має вигляд: МКЦ 500 > МКЦ 12 > МКЦ 250 > МКЦ 302 > МКЦ 102. При цьому найкращий результат був отриманий при використанні МКЦ 500, не набагато поступаються даній речовині МКЦ 12 та МКЦ 250. Найгірший результат одержуємо при введенні МКЦ 302 та МКЦ 102.

Отримані таблетки магнію аспарагіату з вітаміном В₆ перевіряли на однорідність дозування (y₂) у відповідності з вимогами Державної Фармакопеї України. При аналізі одержаних даних слід відзначити, що у всіх серіях, за виключенням 11-ї серії, однорідність дозування не перевищувала норму (±5%). Це вказує на можливість створення таблеток магнію аспарагіату з вітаміном В₆ методом прямування, оскільки одержана таблетна маса забезпечує



рівномірну засипку матриці. Результати досліджень показали, що на однорідність дозування таблеток за масою найбільш суттєво впливають ковзні речовини (фактор E), при цьому найкращий результат щодо дозування таблеток всередині серії отримали при використанні тальку (e_1). На другому місці за впливом на однорідність дозування таблеток знаходиться фактор B – природа зразків лактози.

Порівняння середніх значень результатів однорідності таблеток магнію аспарагіату з вітаміном B_6 показало, що найкращий результат отриманий при використанні фарматози DL 21.

Обов'язковою умовою перевірки технологічних властивостей таблеток є визначення їх стійкості до стираності (y_3). Вплив різних груп допоміжних речовин на даний показник одержаних таблеток магнію аспарагіату з вітаміном B_6 можна зобразити наступним чином: $A > C > D > E > B$. Тобто найбільший вплив на стираність таблеток мають зразки мікрокристалічної целюлози: $a_2 \gg a_3 > a_3 > a_1 > a_4$. При використанні МКЦ 102 одержуємо найбільш стійкі до стирання таблетки. Найгірший результат одержуємо при введенні в таблетку масу МКЦ 500 та МКЦ 250.

При введенні речовин групи C у таблетку масу одержуємо наступну залежність: ПВП > натрій крохмаль гліколят > натрій кроскармеллоза > натрій кроскармеллозаметил крохмаль > плаздон XL 10. Отже, при використанні ПВП стійкість таблеток до стираності підвищується. Не набагато погіршує результат використання натрію крохмаль гліколят.

Іншим показником, який характеризує властивість одержаних нами таблеток магнію аспарагіату з вітаміном B_6 є їх міцність до роздавлювання (y_4). Проведені дослідження і підрахунки показали, що найбільший вплив на дану характеристику таблеток має фактор A – зразки мікрокристалічної целюлози. Слід відзначити, що найкращий результат, щодо стійкості до роздавлювання таблеток магнію аспарагіату з вітаміном B_6 отримуємо при використанні МКЦ 12, МКЦ 302, МКЦ 102.

Серед ковзких речовин (фактор E) найкращі позиції займає тальк (e_1), оскільки значення стійкості таблеток, до складу яких він входив, були найвищими.

Для оптимізації якісних показників таблеток використовували

узагальнений показник – функцію бажаності [5]. Для цього первинні результати п'ятьох відгуків за допомогою шкали переводили в безрозмірні значення та проводили дисперсійний аналіз.

З врахуванням графічної функції бажаності для наступних досліджень було вирішено залишити із зразків мікрокристалічної целюлози – МКЦ 12, МКЦ 102, із розпушувачів – натрій кроскармеллозу, натрій крохметил гліколят, ПВП, з ковзких речовин – тальк, і змазуючих магній стеарат.

Оскільки фактор B незначно впливає на всі показники якості таблеток магнію аспарагіату з вітаміном B_6 , то в наступних дослідженнях лактозу моногідрат було виключено.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено фізико-технологічні характеристики порошку магнію аспарагіату.
2. Обґрунтовано вибір методу одержання таблетованого за собу на основі магнію аспарагіату – прямого пресування.
3. Вивчено вплив 25-ти допоміжних речовин на фармако-технологічні показники таблеток магнію аспарагіату з вітаміном B_6 .

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурчинский С. Г. Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции // Здоровье Украины. — 2004. — № 3. www.health-ua.com/articles/983.html
2. Григорян И.В., Компанцева Е.В. Разработка методов получения и установление состава магния аспарагината //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. - №10. - С. 41-43.
3. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” – 1 вид. – Х.: РИРЕГ, 2004.– 520 с.
4. Маркова О.В. Оптимізація технології виробництва таблеток / О.В. Маркова, Т.А. Грошовий // Фармац. журнал. – 1992. - № 5-6. – С. 59-63.
5. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко, Л.В. Вронська, С.М. Гуреева. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
6. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review / Chakraborti S., Chakraborti T., Mandal M.[et al.]// Mol Cell Biochem. 2002.- Sep. 238: 1–2. – P.163–179.
7. Kromhout D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe / Kromhout D.// Public Health Nutr. 2001.- Apr; 4: 2B. P. 441–457.

Відомості про автора:

Васенда М.М., асистент кафедри фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я.Горбачевського.

Адреса для листування:

Васенда Мар'яна Миколаївна, м. Тербовля, Тернопільська обл., вул Вербова 3*.

E-mail:marjanavasenda@rambler