



О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ВЛАСТИВОСТІ КИШКОВО-РОЗЧИННИХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ, ОТРИМАНИХ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Ключові слова: кишково-розчинні таблетки, кислота ацетилсаліцилова.

Ключевые слова: кишечно-растворимые таблетки, кислота ацетилсалициловая.

Key words: intestinal-soluble pills, acid acetilsalicylicova.

За допомогою методу дисперсійного аналізу вивчено вплив 27 допоміжних речовин на розпадання у фосфатному буферному розчині 6,8 Р, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираєність кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

С помощью метода дисперсионного анализа влияние 27 вспомогательных веществ на распадение в фосфатном буферном растворе 6,8 Р, однородность массы, стойкость к раздавливанию, стираемость кишечно-растворимых таблеток кислоты ацетилсалициловой, полученных методом прямого прессования.

By a method analysis of variance influence is studied 27 auxiliary matters on disintegration in phosphatic buffer solution 6,8 Р, homogeneity of mass, firmness to squashing, wearing away of intestinal-soluble pills of acid acetilsalicylicovoy, got the method of the direct pressing.

Багато лікарських засобів за рахунок своїх фізико-хімічних та фармакологічних властивостей при пероральному застосуванні проявляють сильну місцевоподразнюючу дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Серед них – кислота ацетилсаліцилова, яка володіє ульцерогенною дією. Тривале її використання у формі таблеток приводить до розвитку гастриту чи утворення множинних мікроерозій слизової оболонки шлунку [3, 7].

З метою усунення небажаних явищ, які викликає кислота ацетилсаліцилова, створюють кишково-розчинні таблетки. Особливо це важливо для таблеток кислоти ацетилсаліцилової, які приймають протягом тривалого часу, наприклад як антиагрегантний засіб.

Кишково-розчинні таблетки виготовляють, покриваючи ядра таблеток оболонкою, стійкою до шлункового соку, або виготовляють із гранул або частинок з нанесеною на них раніше оболонкою, стійкою до шлункового соку [2]. При створенні кишково-розчинного покриття використовують плівкоутворюючі матеріали, які наносять на таблетки із середовища органічних або водних розчинів [6].

Для створення кишково-розчинних таблеток найчастіше використовують метод плівкового покриття на основі ацетилфталілцелюлози, гідроксипропілфталату целюлози або шелаку [1]. Недоліком плівкового покриття є використання органічних розчинників, які в процесі виготовлення необхідно вловлювати та рекупірувати.

Створені спеціальні полімерні матеріали, які одержують із системи водних дисперсій (різні марки Eudragit RS – метилакриловий полімер). При цьому розчинник може дефундувати у таблетки і сприяти гідролізу діючої речовини. При застосуванні водного розчину Eudragit є обмеження температури висушування таблеток, що покриваються [6].

В останні роки на ринку допоміжних речовин з'явилися складні ефіри целюлози (ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози), розроблені фірмою Shin-Etsu Chemical Co, які використовують для створення кишково-розчинного і водного пролонгованого покриття. В залежності від розчинності у буферних розчинах виділяють різні типи Shin-Etsu AQOAT: тип AS-L – розчинний при низьких значеннях рН; тип AS-M – розчинний при нейтральному рН (6,5

– 7,5); тип AS-H розчинний при підвищеному значенні рН. Сорт F застосовується у водній дисперсії, а G – у органічному розчині [5].

При створенні кишково-розчинних таблеток шляхом введення дрібнодисперсних полімерних матеріалів безпосередньо у таблетну масу використовують метод вологої грануляції. При цьому малорозчинні в шлунковому соці субстанції лікарських речовин зволожуються розчином полімеру, що володіє кишково-розчинними властивостями [1]. Цей метод має обмежене застосування у фармацевтичній технології, оскільки може бути використаний тільки для лікарських засобів зі специфічними властивостями, крім цього волога грануляція не завжди бажане явище у виробництві таблеток.

МЕТОЮ нашої **РОБОТИ** було вивчити вплив допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості кишково-розчинних таблеток, отриманих методом прямого пресування. При цьому необхідно підібрати такі допоміжні речовини, які б надавали їм стійкості в шлунковому соці та забезпечували розпадання в кишковому соці, а також покращували технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Об'єктом дослідження була кислота ацетилсаліцилова. Вона володіє здатністю до прямого пресування, а також вимагає кишково-розчинної лікарської форми. Із широковживаних терапевтичних доз кислоти ацетилсаліцилової в склад таблеток вводилося по 0,1 г діючої речовини.

Для отримання таблеток були використані допоміжні речовини, які умовно розділили на 5 груп (факторів). Речовини, що увійшли до першої групи (фактор А) забезпечують ентросолубільні властивості таблеток (a_1 – AS-MF, a_2 – AS-LF, a_3 – AS-HF). У другу групу (фактор В) включили найбільш розповсюджені ковзні речовини (b_1 – тальк, b_2 – аеросил, b_3 – крохмаль картопляний). Третю групу (фактор С) склали змащувальні речовини стеаринової природи (c_1 – кальцію стеарат, c_2 – магнію стеарат, c_3 – кислота стеаринова). Також вивчалися різні зразки мікрокристалічної целюлози як фактор D (d_1 – МКЦ 101, d_2 – МКЦ 102, d_3 – МКЦ НД 90, d_4 – МКЦ 15). Серед них d_5

П'ятифакторний план на основі латинського куба другого порядку та результати досліджень кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, одержаних методом прямого пресування

Серія	A	B	C	D	E	Розпадання у фосфатному буферному р-ні 6,8 Р (y ₁), хв		Однорідність маси (y ₂), %		Стійкість до роздавлювання (y ₃), Н		Стираність (y ₄), %	
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	0	0	6,89	3,64	98	113	0,29	0,30
2	a ₁	b ₂	c ₁	d ₅	e ₂	0	0	5,04	3,79	88	96	0,28	0,28
3	a ₁	b ₃	c ₁	d ₉	e ₃	0	0	8,89	11,04	58	70	0,36	0,35
4	a ₂	b ₁	c ₁	d ₂	e ₄	0	0	4,57	4,99	62	65	0,31	0,32
5	a ₂	b ₂	c ₁	d ₆	e ₅	1	1	6,42	5,58	92	77	0,52	0,52
6	a ₂	b ₃	c ₁	d ₇	e ₆	5	5	7,79	8,46	67	73	0,43	0,42
7	a ₃	b ₁	c ₁	d ₃	e ₇	70	72	3,77	4,15	67	64	1,67	1,67
8	a ₃	b ₂	c ₁	d ₄	e ₈	0	0	5,1	3,79	71	67	0,62	0,61
9	a ₃	b ₃	c ₁	d ₈	e ₉	75	79	4,9	4,59	78	83	0,72	0,72
10	a ₁	b ₁	c ₂	d ₄	e ₉	53	55	4,17	3,79	83	78	0,66	0,66
11	a ₁	b ₂	c ₂	d ₈	e ₇	53	53	3,8	3,79	79	83	0,49	0,49
12	a ₁	b ₃	c ₂	d ₃	e ₈	0	0	4,79	5,22	94	84	0,60	0,60
13	a ₂	b ₁	c ₂	d ₅	e ₃	0	0	2,31	3,64	85	83	0,59	0,60
14	a ₂	b ₂	c ₂	d ₉	e ₁	0	0	4,19	3,26	76	86	0,67	0,67
15	a ₂	b ₃	c ₂	d ₁	e ₂	0	0	6,34	4,05	97	90	4,76	4,75
16	a ₃	b ₁	c ₂	d ₆	e ₆	0	0	6,61	7,72	86	91	0,50	0,51
17	a ₃	b ₂	c ₂	d ₇	e ₄	0	0	4,19	5,19	69	72	0,70	0,71
18	a ₃	b ₃	c ₂	d ₂	e ₅	0	0	4,36	3,22	73	77	0,56	0,56
19	a ₁	b ₁	c ₃	d ₇	e ₅	0	0	5,77	3,39	77	81	0,63	0,63
20	a ₁	b ₂	c ₃	d ₂	e ₆	0	0	4,15	4,66	75	73	1,13	1,13
21	a ₁	b ₃	c ₃	d ₆	e ₄	2	1	3,54	3,44	71	89	0,82	0,82
22	a ₂	b ₁	c ₃	d ₈	e ₈	8	9	2,16	3,30	91	93	1,06	1,06
23	a ₂	b ₂	c ₃	d ₃	e ₉	35	32	3,73	3,66	73	54	0,52	0,52
24	a ₂	b ₃	c ₃	d ₄	e ₇	43	44	3,13	3,13	85	90	0,62	0,62
25	a ₃	b ₁	c ₃	d ₉	e ₂	0	0	3,65	4,10	80	83	0,77	0,76
26	a ₃	b ₂	c ₃	d ₁	e ₃	0	0	3,51	3,53	93	91	0,88	0,88
27	a ₃	b ₃	c ₃	d ₅	e ₁	0	0	3,03	2,88	96	85	0,50	0,43

– Ludypress (містить лактозу з мікрокристалічною целюлозою), d₆ – Arbocel P 290, d₇ – Arbocel P 300, d₈ – Prosolv SMCC 90, що є сумішшю мікрокристалічної целюлози з аеросилом і d₉ – лактоза. У групі розпушувачів речовин (фактор Е) вивчалися модифіковані крохмалі різних типів (e₁ – P 0100, e₂ – P 3500, e₃ – P 5000, e₄ – P 1000), e₅ – натрію кроскармелоза, речовини на основі полівінілпіролідону різних торгових назв (e₆ – Polyplasdon XL-10, e₇ – Kollidon 90, e₈ – Kollidon CL, e₉ – Kollidon 17 PF).

При складанні рецептури кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової в якості плану експерименту використовували п'ятифакторний план на основі латинського куба другого порядку [4], матриця планування для якого наведена у *табл. 1*. Технологія здійснювалась за всіма правилами змішування без додаткового подрібнення. Отриману порошкову масу пресували на таблетній машині ударного типу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. 27 серій таблеток кислоти ацетилсаліцилової, одержаних методом

прямого пресування в двох повторних дослідах, випробували згідно фармакопейних вимог [2] на розпадання, однорідність маси, стійкість до роздавлювання та стираність.

Отримані таблетки кислоти ацетилсаліцилової поміщали у скляну трубку приладу для визначення розпадання. У середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої при температурі 37°C±1 лише 10 серій випробовуваних таблеток залишалися твердими через 60 хв. Після цього кислоту змінювали фосфатним буферним розчином рН 6,8 Р, у кожному скляну трубку приладу вносили диск і відмічали час розпадання таблеток.

Результати досліджень, наведені в *табл. 1*, піддавали дисперсійному аналізу.

Найшвидше у фосфатному буферному розчині при рН 6,8 розпадаються таблетки, що містять у своєму складі модифікований крохмаль Р 0100, Р 3500 або Р 5000, які в однаковій мірі впливають на цей показник. Суттєво погіршує розпадання таблеток використання Kollidon 90 або Kollidon 17 PF.



Лідером серед змазуючих речовин, що впливають на розпадання таблеток у фосфатному буферному розчині, є кислота стеаринова. Далі за впливом на цей показник є магнію стеарат. Введення у таблетну масу кальцію стеарату на стадії опудрення значно збільшує час розпадання готової лікарської форми.

Дію ентросолубільних ефірів целюлози на розпадання таблеток можна подати таким чином: AS-LF > AS-MF > AS-HF.

Серед ковзких речовин аеросил забезпечує швидше розпадання таблеток у порівнянні з крохмалем картопляним. Значно погіршується розпадання таблеток при додаванні тальку.

Відмічено, що МКЦ марок 101 і 102, Ludipress та лактоза проявляють домінуючі властивості на розпадання таблеток у фосфатному буферному розчині, а Prosolv SMCC 90 погіршує цей показник.

На основі обчислень встановлено, що на показник однорідності маси таблеток кислоти ацетилсаліцилової найбільш значимий вплив проявляє кислота стеаринова. При додаванні в таблетну масу магнію стеарату спостерігаються нижчі значення відносного стандартного відхилення у порівнянні з таблетками, до складу яких входить кальцію стеарат.

Аеросил забезпечує кращі результати однорідності маси ніж тальк. Їм поступається крохмаль картопляний.

Домінуючий вплив на однорідність маси таблеток має AS-HF. Ентросолубільні ефіри целюлози марки AS-LF забезпечують кращі показники однорідності маси у порівнянні з AS-MF.

Розпушуючі речовини впливають на однорідність маси таким чином: $e_7 > e_1 (e_8; e_9) > e_4 (e_2) > e_5 > e_3 > e_6$, тобто найменше відносне стандартне відхилення таблеток кислоти ацетилсаліцилової при додаванні у таблетну масу Kollidon 90 або Kollidon CL, а найбільше – Polyplasdon XL-10.

Вплив сухих зв'язуючих речовин на однорідність маси таблеток кислоти ацетилсаліцилової зображено на рис. 1.

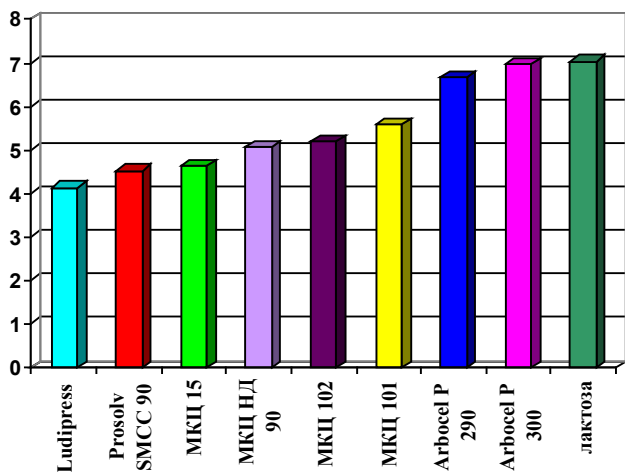


Рис. 1. Вплив фактору D на однорідність маси таблеток

При додаванні у таблетну масу Ludipress відмічено найменше стандартне відносне відхилення, а найбільше - Arbocel P 300 або лактози.

Результати дисперсійного аналізу даних по стійкості таблеток до роздавлювання показали, що визначальним на

цей показник є природа змазуючих речовин: магнію стеарат (кислота стеаринова) > кальцію стеарат.

Найбільшою міцністю характеризуються таблетки, до складу яких входять ентросолубільні ефіри целюлози типу AS-MF. Їм дещо поступаються таблетки з AS-LF. Найнижчі показники стійкості до роздавлювання відмічено при додаванні у таблетну масу AS-HF.

Експериментальні дослідження підтверджують, що найміцніші таблетки отримують при додаванні у таблетну масу тальку. Дещо нижчі показники стійкості таблеток до роздавлювання спостерігаються при використанні крохмалю картопляного.

Зв'язуючі речовини впливають на стійкості таблеток до роздавлювання таким чином: $d_1 > d_5 > d_8 (d_6) > d_4 > d_9 > d_7 (d_3) > d_2$, тобто найміцніші таблетки, що містять у своєму складі МКЦ 101.

Зміни показників стійкості до роздавлювання, в залежності від природи розпушуючих речовин, зображено на рис. 2.

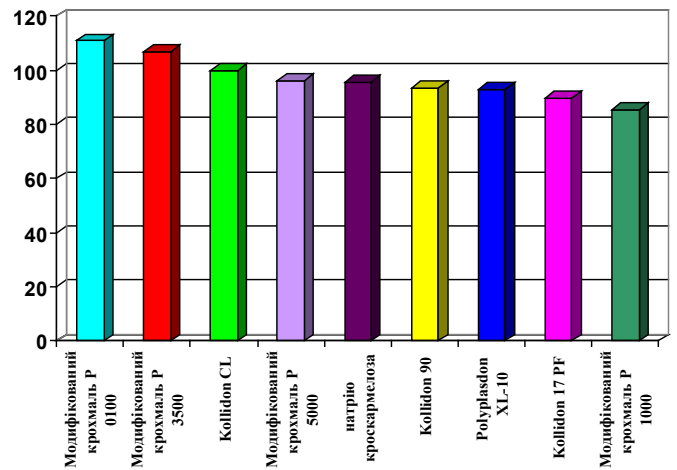


Рис. 2. Вплив розпушувачів на стійкість таблеток до роздавлювання

Дисперсійний аналіз експериментальних даних досліджень таблеток кислоти ацетилсаліцилової показав, що у групі змазувальних речовин найменше значення стираності отримали при використанні кальцію стеарату. Далі за впливом на досліджуваний показник отримали таблетки при додаванні кислоти стеаринової. Найгірший результат одержали при використанні магнію стеарату на стадії опудрення.

Ентросолубільні ефіри целюлози впливають на стираність таблеток таким чином: AS-MF > AS-HF > AS-LF.

Найменший показник стираності одержали у таблетках, що вміщували серед ковзких речовин аеросил. При додаванні у таблетну масу тальку спостерігаються дещо вищі результати стираності. Найбільше стираються таблетки з крохмалем картопляним.

Вплив зв'язуючих речовин на стираність таблеток зображено на рисунку 3.

Встановлено, що розпушуючі речовини можна проранжувати таким чином: $e_1 > e_5 > e_3 (e_4) > e_9 > e_6 > e_8 > e_7 > e_2$.

На основі проведених досліджень з врахуванням вивче-

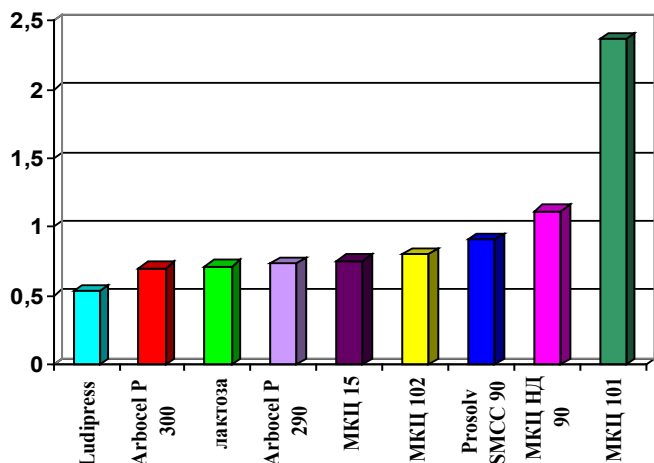


Рис. 3. Вплив зв'язуючих речовин на стираність таблеток

них показників для створення кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової відібрано Shin-Etsu AS-LF і AS-MF, тальк, аеросил, МКЦ 102, Polyplasdon, натрію кроскармелозу, кислоту стеаринову.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження дозволили встановити вплив 27 допоміжних речовин на основні показники кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

Відомості про авторів:

Грошовий Тарас Андрійович, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Тригубчак Оксана Володимирівна, асистент кафедри Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедра фармацевтичних дисциплін.

Адреса для листування: м. Тернопіль, вул. Руська, 36, тел. 527222

УДК: 615.322:582.949.27]- 035.85 (477)

Л.А. Фуклева, О.В. Мазулін

ФІТОХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ТИМ'ЯНУ КРИМСЬКОГО (THYMUS TAURICUS L.) ФЛОРИ УКРАЇНИ Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ГР-хроматографія, тим'ян кримський, ефірна олія.

Ключевые слова: ГЖ-хроматографія, тимьян крымский, эфирное масло.

Key words: gas-liquid chromatography, *Thymus tauricus* L., essential oil.

Методом газо-рідинної хроматографії на мікрокапілярних колонках і мас-спектрометричним детектуванням встановлено присутність до 64 компонентів, з яких ідентифіковано 32-у траві *Thymus tauricus* Kl. et D.-Sch. L. Основними компонентами є: тимол, п-цимол, карвакрол, γ-терпінен.

Методом газо-жидкостной хроматографии на микрокапиллярных колонках и масс-спектрометрическим детектированием установлено присутствие до 64 компонентов, из которых идентифицировано 32 - в траве *Thymus tauricus* Kl. et D.-Sch. Основными компонентами являются: тимол, п - цимол, карвакрол, γ - терпинен.

Up to 64 components were detected using gas-liquid chromatography on microcapillary columns and mass-spectrometric detection, out of them 32 components were identified in *Thymus tauricus* Kl. et D.-Sch. Main components are: thymol, p-chimol, carvacrol, γ-terpinene.

Рід тим'ян *Thymus* L. родини ясноткових (Lamiaceae) характеризується великою поліморфністю і налічує понад 400 видів, з яких у флорі України зростає до 50.

Найбільший практичний інтерес для медицини представляють ефіроолійні види роду *Thymus* L.: т. плазкий, т. кримський, т. широколистий, т. гранітний, які мають значну сировинну базу. Тим'ян плазкий і філогенетично близькі види, що широко розповсюджені по територіях Європи, Азії, в тому числі й в Україні, є фармакопейними. Ефірна олія і екстракти тим'яна плазкого (*Th. serpyllum* L.) вхо-

дять до складу комплексних фітопрепаратів антисептичної і протизапальної дії: „Алталекс”, „Самотон”, „Ментоклар”, „Пертусин”, „Піносол” та інш. [4,5].

Нами проведено вивчення складу ефірної олії у сировині дуже цікавого, раніш не досліджуваного виду т. кримсько-го - (*Thymus tauricus* L.)

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисенко Ю.Б. Исследование в области получения кишечнорастворимых лекарственных форм: Автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – Львов, 1968. – 20 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: ПІРЕГ, 2001. – 556 с.

3. Компендиум 2006 – лекарственные средства / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2006. – 2270 с.

4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І. та ін. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.

5. Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate. Shin-Etsu ACOAT. For Aqueous Enteric Coating and Aqueous Sustained-release Coating. Cellulose & Pharmaceutical Excipients Department / Asahi-Tokai Building. 6-1.Ohtemachi 2-chome, Chioda-ku, Tokyo, Japan.

6. James W. McGinity, Linda A. Felton. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Third Edition. / Informa Healthcare USA, Inc. 52 Vanderbilt Avenue New York, NY 10017, 2008. P. 488.

7. Karsten Schrör. Acetylsalicylic Acid / WILEY-VCH Verlag GMBH & Co. KGaA, Weinheim, 2009. P. 376.