Вышеизложенная методология обеспечивает рациональность фармакотерапии и позволяет перейти от планирования лекарственного обеспечения «от достигнутого» к научно обоснованному управлению данным процессом. При этом система оптимизации лекарственного обеспечения должна предусматривать не только рациональный выбор ветеринарных лекарственных средств, но и повышение уровня подготовки специалистов в области лекарственного обеспечения [1,3,6,7].

ВЫВОДЫ

Существует необходимость создания национального формулярного комитета, а также украинского ветеринарного общества фармакоэкономических исследований. Содействие образованию новых структур украинских специалистов в проведении ветеринарных фармакоэкономических исследований можно получить, обратившись в Международное общество фармакоэкономических исследований (ISPOR) [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Вербицький П.І., Коцюмбас І.Я., Гаврилюк О.Г. Становлення ринку ветеринарних препаратів в Україні. «Науково-техничний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок» № 3-4, Випуск 6, 2005, с. – 12-18.

2. Ветеринарная фармация / *В.Д. Соколов, Н.А. Андреева, Г.А. Ноздрин и др.; Под ред. В.Д. Соколова*. – М.: КолосС, 2003. -496 с. – (Учебники и учеб. Пособия для студентов высш.учеб.заведений).

3. Гайдамака А. Мировой рынок ветеринарных препаратов. «Сучасна ветеринарна медицина» № 5, 2005, с. 40.

4. Facts and figures about the European animal health industry. Dossier 14, FEDESA, 2006, 17 p.

5. Gibson T.E. Animal disease – a welfare problem? British Veterinary Association Animal Welfare Foundation, 2004, 99 p.

6. Jones B. Animal health strategies. London, Pearson Professional Ltd., 2007, 125 p.

7. Wesley T Growth prospects for the European animal health market. Richmond, 2002, 122 p.

Сведения об авторах:
Бушуева Инна Владимировна, канд. фарм. наук, доц. каф. УЭФ факультета последипломного образования ЗГМУ.
Тимошенко Лидия Александровна**,** магистр каф. управления и экономики фармации ФПО ЗГМУ.
Адрес для переписки:
Кафедра УЭФ факультета последипломного образования, ЗГМУ,
Маяковского, 26, Запорожье 69035. Тел.: (061) 236 22 48.

УДК 615.014.21:615.272.4

О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий

ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКОСТЕЙ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ КИШКОВО-РОЗЧИННИХ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: *кількість допоміжних речовин, кишково-розчинні таблетки, кислота ацетилсаліцилова, метод прямого пресування.*

Ключевые слова: *количество вспомогательных веществ, кишечно-растворимые таблетки, кислота ацетилсалициловая, метод прямого прессования.*

Key words: *the amount of auxiliary matters, intestinal-soluble pills, acid acetilsalicilic, method of the direct pressing.*

Досліджено кількісні фактори допоміжних речовин при отриманні кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової методом прямого пресування. Визначено при яких кількостях досліджуваних речовин досягаються необхідні фізико-технологічні параметри готових таблеток.

Исследовано количественные факторы вспомогательных веществ при получении кишечно-растворимых таблеток кислоты ацетилсалициловой методом прямого прессования. Определенно при каких количествах исследуемых веществ достигаются необходимые физико-технологические параметры готовых таблеток.

Investigational quantitative factors of auxiliary matters at the receipt of intestinal-soluble pills of acid acetilsalicilic by the method of the direct pressing. Certainly what amounts of the probed matters the necessary physico-technological parameters of the prepared pills are arrived at at.

Зараз єдиним дезагрегантом, ефективність якого доведено багаточисельними клінічними дослідженнями, є кислота ацетилсаліцилова [8]. Тому вона до сьогоднішніх днів залишається «золотим стандартом» для профілактики інфаркту міокарда. Але її тривалий прийом виявляє специфічну ульцерогенну дію, викликає ерозійні та виразкові ураження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі [3].

Запобігти розвитку специфічних побічних реакцій кислоти ацетилсаліцилової можна шляхом зменшення часу контакту препарату зі слизовою оболонкою шлунку. Цього можна досягнути при створенні кишково-розчинної лікарської форми. Таблетки, стійкі у шлунковому соці, отримують шляхом покриття ядер спеціальною полімерною оболонкою, що вимагає застосування органічних розчинників [1]. Розробка нових допоміжних речовин Shin-Etsu на основі ацетосукцинатгідроксипропілметилцелюлози дозволила використовувати для покриття водну дисперсію [6, 7].

Раніше нами було вивчено 27 допоміжних речовин для отримання кишково-розчинних таблеток кислоти

© О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий, 2010

ацетилсаліцилової методом прямого пресування [5]. Згідно отриманих результатів ми дослідили їх властивості та відібрали речовин, які найбільш суттєво впливають на фармако-технологічні показники таблеток. Для виготовлення кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г методом прямого пресування необхідно також вивчити кількісні характеристики допоміжних речовин, що було **МЕТОЮ** наших **ДОСЛІДЖЕНЬ**.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Для вибору фармацевтичних факторів, які суттєво впливають на об'єкт дослідження, часто використовують метод випадкового балансу. Він полягає у постановці експериментів за планом, що містить випадково вибрані координати. Застосування цього методу створює можливість суттєво обмежити кількість досліджуваних факторів і скласти план досліджень з оптимізації процесів, що вивчаються [4].На основі результатів попереднього експерименту для дослідження кількісних характеристик кращих допоміжних речовин було відібрано Shin-Etsu AS-MF, тальк, аеросил, мікрокристалічну целюлозу марки 102, Polyplasdon і натрію кроскармелозу. Їх виділили у 6 факторів, які вивчали на нижньому (-) і верхньому (+) рівнях відповідно до вмісту їх в одній таблетці в грамах (*табл. 1*).

Таблиця 1

Кількісні фактори та їх рівні, які вивчалися при розробці технології кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової

Фактори	Рівні факторів	
	нижній (-), г	верхній (+), г
x_1 – кількість Shin-Etsu AS-MF, г	0,0098	0,014
x_2 – кількість тальку, г	0,0014	0,0028
x_3 – кількість аеросилу, г	0	0,0014
x_4 – кількість МКЦ 102, г	0,0098	0,0127
x_5 – кількість Polyplasdon, г	0,0028	0,0063
x_6 – кількість натрію кроскармелози, г	0,0028	0,0063

Для вивчення шести факторів методом випадкового балансу було складено план експерименту (табл. 2). Здійснено 8 серій дослідів, що відрізнялися кількісним співвідношенням 6 допоміжних речовин. Кислоту стеаринову додавали у всі серії в однакових кількостях (1 %). Для отримання таблеток масою 0,14 г у кожну серію вводили різну кількість Kollidon 17 PF.

Таблетну масу і отримані таблетки випробовували згідно вимог Державної Фармакопеї України [2]. Результати дослідження кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової по 0,1 г наведено у вигляді *таблиці 2*.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При отриманні таблеток методом прямого пресування дуже важливу роль відіграють показники дослідження таблетної маси. Визначення значущих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання. Різницю середніх значень на діаграмі виражали через медіани. На діаграмі розсіювання результатів дослідження кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової на насипний об'єм однакове значення медіан спостерігається для усіх факторів. Отже, досліджувані речовини в однаковій мірі впливають на y_1.

На основі результатів плинності таблетної маси найбільше значення медіан спостерігається для факторів x_4 і x_6. Значимість виділених ефектів перевіряли за допомогою t-критерію. Визначені експериментальні значення t-критерію порівнювали з табличним ($t_{0,05} = 2,44$). Оскільки $t_{експ.} > t_{табл.}$, то лінійні ефекти факторів x_4 і x_6 можна визначити значимими і судити про суттєвий вплив кількості МКЦ 102 і натрію кроскармелози на плинність таблетної маси. Встановивши значимість факторів, необхідно дати їм кількісну характеристику. З описаної діаграми розсіювання робимо висновок, що при збільшенні кількостей МКЦ 102 і натрію кроскармелози в досліджуваних інтервалах різко зменшується час висипання таблетної маси на основі кислоти ацетилсаліцилової з лійки. Отже, для отримання кращих результатів плинності необхідно стабілізувати фактори x_4 і x_6 на верхньому рівні.

Таблетки, що вміщували по 0,1 г кислоти ацетилсаліцилової, пресували на таблетній машині марки Engler тип ТРК 12, пуансони двояковипуклої поверхні з діаметром 7 мм. Усі серії досліджуваних таблеток пресувалися добре, не підлипали до прес-інструменту, таблетування оцінено у «5» балів, тому досліджувані кількості допоміжних речовин не змінюють процесу пресування.

Згідно результатів випробовування стійкості таблеток до роздавлювання побудували діаграму розсіювання, яку показано на *рис. 1*.

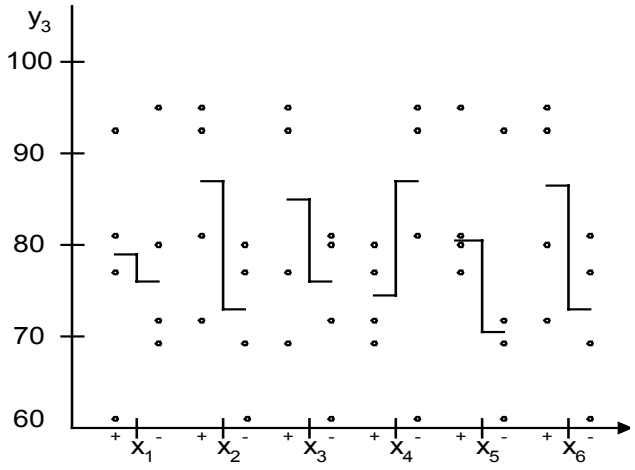

Рисунок 1. Діаграма розсіювання результатів дослідження таблеток на стійкість до роздавлювання

© О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий, 2010

Таблиця 2

Матриця планування експерименту та результати випробувань таблетної маси і кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової

серія	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6	y_7
1	-	-	-	+	+	+	6	28,6	80,0	4	2,99	0,33	0
2	-	+	-	+	-	+	4	27,1	71,8	3	3,10	0,43	0
3	+	-	-	-	-	-	5	57,1	61,0	4	2,08	0,51	17
4	+	+	-	-	+	-	5	47,1	81,0	5	3,97	0,01	15
5	-	-	+	+	-	-	5	47,1	69,3	4	3,60	0,86	0
6	-	+	+	-	+	+	4	47,1	95,8	5	2,74	0,34	0
7	+	-	+	+	+	-	4	40,0	77,0	4	1,75	0,71	10
8	+	+	+	-	-	+	5	41,4	92,5	5	3,87	0,48	0

Позначення: y_1 – насипний об'єм, мл; y_2 – плинність, 100 г/сек; y_3 – стійкість до роздавлювання, Н; y_4 – зовнішній вигляд, бали; y_5 – однорідність дозування, %; y_6 – стираність,%; y_7 – розпадання у фосфатному буферному розчині 6,8 Р, хв.

Суттєвий вплив на стійкість таблеток кислоти ацетилсаліцилової до роздавлювання (y_3) проявляють кількості тальку і натрію кроскармелози. З рисунку 1 видно, що додавання більших кількостей тальку (x_2) і натрію кроскармелози (x_6) веде до зростання міцності кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування.

Спресовані таблетки кислоти ацетилсаліцилової оцінювалися за зовнішнім виглядом по 5-ти бальній шкалі. За отриманими результатами будували діаграму розсіювання, на основі якої для зовнішнього вигляду (y_4) виділяємо фактори x_2 і x_4, які при розрахунку кількісних оцінок виявились незначимими. Отже, у зміна кількостей досліджуваних речовин у вибраних інтервалах несуттєво змінює зовнішнього вигляд кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової.

Значення однорідності дозування таблеток (y_5) в найбільшій мірі залежить від доданої кількості тальку (x_2). При введенні 0,0014 г фактору x_2 відмічаються найменші показники відносного стандартного відхилення досліджуваних таблеток. Зі збільшенням кількості тальку в таблетній масі погіршуються результати дослідження таблеток на однорідність дозування.

При зображенні діаграми розсіювання результатів стираності кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування, найбільша різниця медіан спостерігається для факторів x_2, x_3 та x_6. Зменшення кількостей тальку та натрію кроскармелози приводить до суттєвого зниження показників стирання. А додавання більшої кількості аеросилу позитивно впливає на y_6.

Залежність часу розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової у фосфатному буферному розчині 6,8 Р від кількостей досліджуваних допоміжних речовин показано на *рис. 2.*

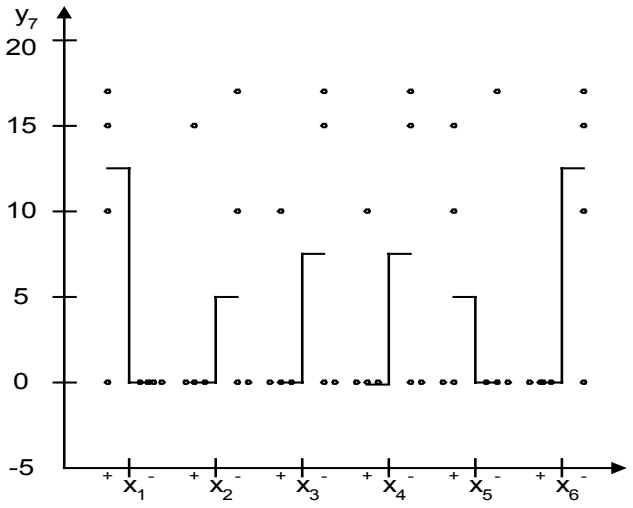

Рисунок 2. Діаграма розсіювання результатів дослідження розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової

З рисунку 2 видно, що кишково-розчинні таблетки можна отримати методом прямого пресування, оскільки фактор x_1 забезпечує стійкість їх до розпадання, а встановлена кількість натрію кроскармелози сприяє розпаданню готової лікарської форми.

ВИСНОВКИ

1. Методом випадкового балану встановили вплив досліджуваних допоміжних речовин на основні фармакотехнологічні характеристики таблеток, а також виділили значущі фактори.

© О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий, 2010

2. На властивості кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової найбільше впливають кількості Shin-Etsu AS-MF, тальку, аеросилу, мікрокристалічної целюлози 102 і натрію кроскармелози.

3. При збільшенні кількостей МКЦ 102 зменшується плинність таблетної маси. Введення у таблетну масу 0,0014 г тальку в розрахунку на одну таблетку приводить до зниження стійкості таблеток до роздавлювання, зменшення однорідності дозування і стираності. Додавання більшої кількості аеросилу зменшує показники стираності таблеток. Стабілізація кількості натрію кроскармелози на верхньому досліджуваного рівні (0,0063 г) відображається зменшенням плинності, зростанням стійкості таблеток до роздавлювання, збільшенням стираності та пришвидшує розпадання таблеток. Збільшення кількості Shin-Etsu AS-MF збільшує час розпадання отриманих таблеток.

ЛІТЕРАТУРА

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

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 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. *Тригубчак О.В., Грошовий Т.А.* Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості кишково-розчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової, отриманих методом прямого пресування / Запорожский медицинский журнал 2009, том 11, № 4. С. 121-124.

6. Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate. Shin-Etsu AQOAT. 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.

7. *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.

8. *Karsten Schrö*r. Acetylsalicylic Acid / WILEY-VCH Verlag GMBH & Co. KGaA, Weinheim, 2009. P. 376.

Відомості про авторів:

Грошовий Тарас Андрійович, д. фарм. н., професор, зав. каф. фармацевтичних дисциплін Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Тригубчак Оксана Володимирівна, асистент каф. Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, каф. фарм. дисциплін.

Адреса для листування:

м. Тернопіль, вул. Руська, 36, ТДМУ ім. І.Я. Горбачевского, тел.: 527222