

Д.І. Дмитрієвський, І.І. Басакіна

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК КОМБІНОВАНОГО СКЛАДУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ПУЛЬМОНОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: бронхолегеневі захворювання, таблетки шипучі.

Ключевые слова: бронхолегочные заболевания, таблетки шипучие.

Key words: *pulmonological diseases, effervescent tablets.*

Стаття присвячена питанню створення комбінованих шипучих таблеток пульмонологічного призначення на основі ацетилцистеїну, амброксолу, сальбутамолу й кислоти аскорбінової. Наведено результати досліджень кристалографічних, фізико-хімічних і технологічних характеристик діючих речовин. Експериментально доведено, що для створення шипучих таблеток запропонованого складу найбільш оптимальним є використання методу вологого гранулювання.

Статья посвящена вопросу создания комбинированных шипучих таблеток пульмонологического назначения на основе ацетилцистеина, амброксола, сальбутамола и кислоты аскорбиновой. Представлены результаты исследований кристаллографических, физико-химических и технологических характеристик действующих веществ. Экспериментально обосновано, что для создания шипучих таблеток предложенного состава наиболее оптимальным является использование метода влажной грануляции.

The article is devoted to the question of development of the combined pulmonological effervescent tablets based on acetylcysteinum, ambroxolum, sulbutamolom and acidum ascorbicum. The results of the researches of crystallography, physicochemical and technological characteristics of active ingredients are presented. It was experimentally proved that for development of effervescent tablets of the offered composition the wet granulation method is the most optimum.

Однією з найбільш значущих проблем сучасної світової медицини залишаються захворювання бронхолегеневої системи, розповсюдженість яких, за даними ВООЗ, з кожним роком зростає. Це питання набуває особливого значення й потребує покращення медичної допомоги, враховуючи високий ризик небезпечних ускладнень, що супроводжують названу патологію, й підвищений рівень летальності серед дорослого населення.

Серед патогенетичних факторів розвитку бронхолегеневих захворювань важливе місце належить спазму гладеньких м'язів бронхів, вазомоторному набряку слизової оболонки бронхіального дерева, збільшенню кількості й зміни реологічних властивостей мокротиння. Усі ці фактори погіршують мукоциліарний транспорт і блокують респіраторні ходи. При використанні традиційних схем лікування спочатку проводиться бронхорозширююча терапія, а згодом муколітична, що розріджує мокротиння й полегшує дренаж бронхів. Все це потребує певного часу, який (в окремих випадках) вкрай обмежений [1, 10, 15, 17, 18]. Саме тому найбільш оптимальним у фармакотерапії даної хвороби є вплив на всі ланки патологічного ланцюга, чого можна досягти призначенням комбінованих препаратів. Крім того, багатокомпонентні лікарські засоби дозволяють знизити їх дози, що приводить до зменшення розвитку побічних ефектів [1].

На підставі доклінічних досліджень, проведених на базі лабораторії загальної фармакології ДП «Державний науковий центр лікарських засобів» під керівництвом к. мед. наук Л.О. Чайки, встановлено, що комбінація ацетилцистеїну (0,1 г), амброксолу гідрохлориду (0,015 г), сальбутамолу сульфату (0,002 г) й кислоти аскорбінової (0,025 г) має одночасну дію на всі ланки патологічного процесу, що суттєво скорочує час, необхідний для проведення лікувальної процедури.

Селективний агоніст β_2 -адренорецепторів – сальбутамол ефективно зарекомендував себе у клініці при лікуванні бронхіальної астми й хронічних обструктивних захворювань легень і на сьогодні є «золотим стандартом» серед β_2 -адреностимуляторів завдяки своїм ефективним і безпечним бронхолітичним властивостям (і бронхопротекторною дією), помірною протизапальною активністю, на фоні мінімальної кількості небажаних побічних явищ при правильному використанні [11]. Враховуючи ту обставину, що центральною проблемою безпеки лікування β_2 -адреноміметиками є їх дія на серцево-судинну систему, сальбутамол має найбільш вигідні позиції завдяки більшій селективності у відношенні β_2 -адренорецепторів, і, як наслідок, при його використанні рідше виникає тахікардія й аритмії [10, 11]. Крім того, сальбутамол має прийнятні фармакокінетичні параметри при пероральному застосуванні (всмоктування складає 80–85%).

Застосування ацетилцистеїну в лікуванні захворювань органів дихання є раціональним підходом з позиції сучасної медицини, завдяки унікальному широкому спектру його фармакодинаміки (муколітичний, відхаркувальний, детоксикаційний, пневмопротекторний, антиоксидантний та імуномодельючий ефекти) [3, 13, 14].

Амброксолу гідрохлорид має мукорегуляторний, секреторно-моторний ефекти, а також збільшує синтез і секрецію ендогенного сурфактанту в альвеолярних пневмоцитах 2-го типу (блокує його розпад, що сприяє підвищенню місцевого імунітету й перешкоджає проникненню патогенних мікроорганізмів у клітини епітелію), тим самим проявляючи активуючий ефект. Крім того, амброксол підвищує концентрацію антибіотиків у бронхіальному секреті, що абсолютною доведено відносно еритроміцину, амоксициліну, цефуроксиму, доксіцикліну [3, 15]. Все викладене вище дозволяє стверджувати, що актуальність застосування амброксолу при



захворюваннях органів дихання є безсумнівною.

З метою підвищення резистентності організму до захворювань, доцільним є введення кислоти аскорбінової, що має антиоксидантні властивості.

Одним з пріоритетних завдань вітчизняної та світової фармацевтичної технології як науки є удосконалення вже існуючих і розробка принципово нових лікарських форм. До названої групи ліків можна без заперечень віднести шипучі лікарські форми (гранули й таблетки), які мають істотні переваги, серед яких швидкий фармакологічний ефект, значно менша подразнююча дія на слизову шлунка, можливість використання в дитячій та геріатричній практиці, зручність застосування й зберігання [12]. Але варто зазначити, що вітчизняний фармацевтичний ринок шипучих лікарських засобів розширюється лише за рахунок імпортованих поставок, а швидкокорозинні препарати для лікування кашлю представлено лише трьома високовартісними найменуваннями іноземних виробників: «Проспан форте» («Engelhard Arzneimittel», Німеччина), «АЦЦ» («Hexal AG», Німеччина) і «Флуімуцил» («Zambon Group», Італія) [2]. Саме тому розробка технології, яка дозволить виробляти вітчизняні лікарські засоби, що зазвичай випускаються у формі звичайних таблеток, у формі таблеток шипучих, є досить перспективним напрямом і потребує пильної уваги технологів. Останнє, в свою чергу, дозволить підвищити конкурентоспроможність вітчизняних ліків.

Все викладене стало підґрунтям до розробки специфічної лікарської форми пульмонологічного призначення, а саме шипучих таблеток комплексної дії.

МЕТА РОБОТИ: вивчення кристалографічних, фізико-хімічних і технологічних показників лікарських субстанцій, що в окремих випадках ними різняться, великої кількості фірм-постачальників. Результати дослідження дозволять теоретично обґрунтувати склад і подальшу технологію виготовлення твердих лікарських форм.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами досліджень стали субстанції ацетилцистеїну («Moehs Catalana S. L.», Іспанія), амброксолу гідрохлориду («Erregierre S.p.A.», Італія), сальбутамолу сульфату («Hermes Chemal company PVT. LTD.», Індія) і кислоти аскорбінової (Китай).

Кристалографічні характеристики досліджували методом мікроскопії з урахуванням методики, розробленої в Державному науковому центрі лікарських засобів [16]. Форму, характер поверхні й лінійні розміри часток порошоків визначали за допомогою мікроскопа Krüss MBL 2100 (Німеччина) з окуляр-мікрометром при загальному збільшенні у 150 разів [9]. Вологовміст встановлювали з використанням експрес-вологоміру ВТ-500. Технологічні властивості оцінювали за загальноприйнятими методиками [4,5,6]. Плинність і кут природного укосу визначали за допомогою приладу ВП-12-А (Україна), насипну густину до й після усадки вимірювали на приладі моделі RT-TD фірми PHARMA TEST (Німеччина), здатність до пресування визначали за стійкістю до роздавлювання з використанням приладу моделі РТВ 311 Е фірми PHARMA TEST (Німеччина).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Враховуючи ту обставину, що технологічні параметри

порошків зумовлені, головним чином, їх дисперсністю й формою кристалів, першочергово доцільно проводити оцінку розмірів і форми їх часток, визначаючи в такий спосіб можливість використання цих порошоків у виробництві [7,8,9].

Результати кристалографічних і кристалооптичних характеристик досліджуваних субстанцій відображено на *рис. 1–4*, з яких видно, що кристали всіх речовин оптично прозорі, а за іншими показниками мають місце значні розбіжності.

Так, порошок ацетилцистеїну (*рис. 1*) представлено частками ізометричної форми у вигляді крупних різноосних багатогранників, що мають гладеньку поверхню, їх середній розмір складає 350–450 мкм.

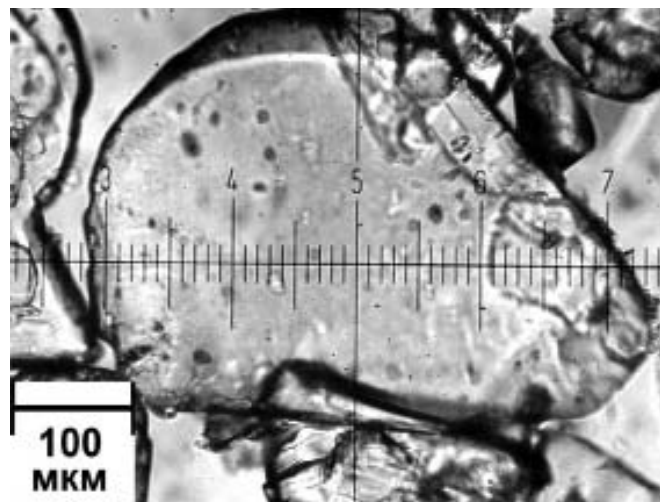


Рис. 1. Кристалографія порошку ацетилцистеїну.

На *рис. 2* відображено субстанцію амброксолу гідрохлориду, що являє собою полідисперсний порошок зі слабко шорсткою поверхнею кристалів ізометричної форми, орієнтовно у вигляді дрібних сфер і еліпсоїдів та їх уламків з розміром часток до 50 мкм.

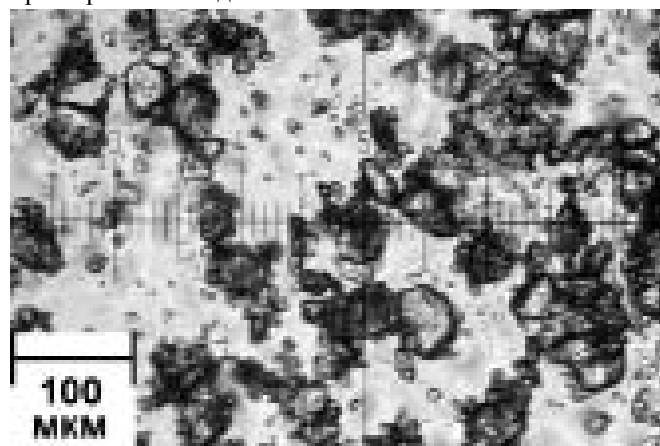


Рис. 2. Кристалографія порошку амброксолу гідрохлориду.

Субстанція кислоти аскорбінової (*рис. 3*) являє собою полідисперсний кристалічний порошок білого кольору з частками ізометричної форми у вигляді крупних різноосних багатогранників та їх безформних уламків. Середній розмір часток – від 30–50 мкм до 300–400 мкм.

Зрис. 4 видно, що сальбутамолу сульфат – це полідисперсний

порошок з кристалами анізотричної форми (орієнтовно, у вигляді дрібних подовжених паличок та їх уламків) з розміром часток до 70 мкм, при цьому найбільша фракція містить частки розміром від 10 до 20 мкм.

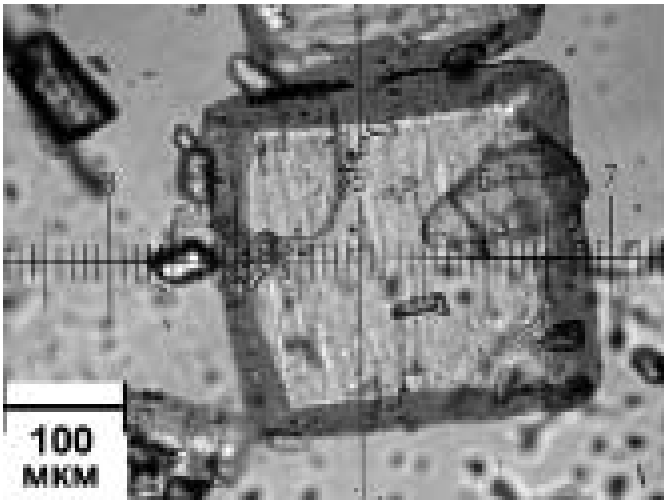


Рис. 3. Кристалографія порошку кислоти аскорбінової.

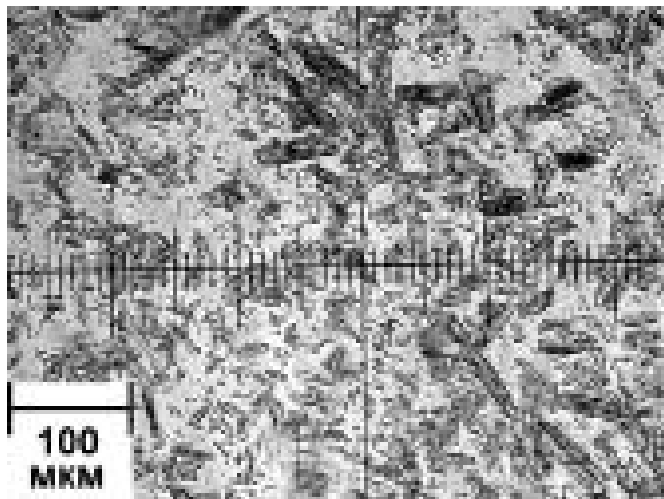


Рис. 4. Кристалографія порошку сальбутамолу сульфату.

Результати досліджень фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанцій представлено в таблиці 1, з якої видно, що вміст вологи складає близько 0,1% для всіх речовин. Недостатнє вологопоглинання сприяє зменшенню сили зчеплення часток між собою і, як наслідок, впливає на показники стійкості до роздавлювання, значення яких не досягає 10 Н, а сальбутамол при цьому зовсім не підлягає пресуванню. Слід також зазначити, що розмір часток субстанцій амброксолу гідрохлориду й сальбутамолу сульфату від 10 до 50 мкм зумовлює значну поверхню контакту часток між собою, що, в свою чергу, призводить до зниження плинності порошків і підтверджується експериментальними даними. Найбільш оптимальні значення плинності й кута природного укусу має субстанція ацетилцистеїну.

Отже, теоретично, досліджувані речовини не можуть бути використані для прямого пресування, що зумовлено дрібним розміром часток субстанцій, що використовуються у малих дозах (амброксолу гідрохлорид і сальбутамолу сульфат) і великою різницею показників насипної густини.

ВИСНОВКИ

Досліджено кристалографічні, фізико-хімічні й технологічні характеристики субстанцій ацетилцистеїну, амброксолу гідрохлориду, сальбутамолу сульфату й кислоти аскорбінової.

Отримані результати вказують на те, що для створення шипучих таблеток від кашлю запропонованого складу найбільш доцільним є використання методу вологого гранулювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак С.Л. Комбинированные препараты в лечении obstructивных болезней легких / С.Л. Бабак // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, №4. – С. 180–182.
2. Басакіна І.І. Аналітичний огляд вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування кашлю / І.І. Басакіна, Д.І. Дмитрієвський // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4, №3. – С. 15–19.
3. Дворецкий Л.И. Место муколитиков в комплексной терапии больных хроническим бронхитом / Л.И. Дворецкий // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, №6. – С. 450–454.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
5. Державна Фармакопея України. Допов. 2 / Держ. п-во

Таблиця 1

Фізико-хімічні й технологічні властивості досліджуваних субстанцій

Субстанція	Плинність, г/с	Волого-вміст, %	Кут природного укусу, град	Стійкість до роздавлювання, Н	Насипна густина до усадки/на-сипна густина після усадки, г/мл
Ацетил-цистеїн	19,46±1,89	0,16±0,07	33,4±2,72	9,08±0,52	0,85±0,01/0,99±0,01
Амброксолу гідрохлорид	2,21±0,32	0,12±0,06	47,2±2,84	6,06±0,26	0,61±0,01/0,87±0,01
Сальбутамолу сульфат	1,80±0,06	0,14±0,07	55,6±2,86	не пресується	0,30±0,01/0,43±0,01
Кислота аскорбінова	6,91±0,43	0,12±0,06	45,0±2,92	9,56±0,52	0,88±0,01/1,02±0,01

Примітка: кількість вимірювань n=5, P = 0,95.



- «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РИРЕГ, 2001. – 620 с.
6. Державна Фармакопея України. Допов. 3 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РИРЕГ, 2001. – 280 с.
 7. Емишанова С.В. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ / С.В. Емишанова, Н.П. Садчикова, А.П. Зуев // Хим.-фармац. журн. – 2007. – Т. 41, №1. – С. 41–49.
 8. Емишанова С.В. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм) : автореф. дис. ... д. фарм. н. : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / С.В. Емишанова. – М., 2007. – 48 с.
 9. Искрицкий Г.В. Изучение линейных размеров и формы частиц порошков / Г.В. Искрицкий, Н.А. Бугрим, Р.М. Сафиулин // Фармация. – 1977. – №5. – С. 16–20.
 10. Клінічна фармакологія : підруч. у 2-х т. / О.М. Біловола, О.Ф. Возіанов, І.К. Латогуз та ін.; за ред. О.М. Біловола, І.К. Латогуза, А.Я. Циганенка. – К.: Здоров'я, 2005. – Т. II. – 684 с.
 11. Клячкина И.Л. β₂-агонисты: роль и место в лечении бронхиальной астмы / И.Л. Клячкина, А.И. Синопальников // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, №5. – С. 236–242.
 12. Кушнарєва М.А. Производство лекарств по GMP / М.А. Кушнарєва, Л.И. Крячко, Т.Б. Оглодкова. – М.: «Медицинский бизнес», 2005. – 344 с.
 13. Ломоносов С.П. Ацетилцистеин в лечении острых и хронических заболеваний органов дыхания / С.П. Ломоносов // Український медичний часопис. – 1999. – №1 (9). – I/II. – С. 100–102.
 14. Новиков Ю.К. Ацетилцистеин в терапии заболеваний бронхолегочной системы / Ю.К. Новиков // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, №18. – С. 1320–1324.
 15. Рациональная муколитическая терапия острого обструктивного бронхита у детей / Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко и др. // Современная педиатрия. – 2006. – №4 (13). – С. 45–48.
 16. Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр.; под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: РИРЕГ, 1996. – 784 с.
 17. Chung K.F. Chronic cough 1. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough / K.F. Chung, I.D. Pavord // The Lancet. – 2008. – Vol. 371, №19. – P.1364–1371.
 18. Pavord I.D. Chronic cough 2. Management of chronic cough / I.D. Pavord, K.F. Chung // The Lancet. – 2008. – Vol. 371, №19. – P. 1375–1383.

Відомості про авторів:

Дмитрієвський Д.І., д. фарм. н., професор каф. заводської технології ліків НФаУ.

Басакіна І.І., аспірант каф. заводської технології ліків НФаУ.

Адреса для листування:

Басакіна Ірина Іванівна. 61153, м. Харків, пр. 50-річчя ВЛКСМ, 48/524.

Тел.: 095-550-26-36

E-mail: i.basakina@mail.ru