



СОЗДАНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ С ТИОТРИАЗОЛИНОМ

УДК 615.014.47.07

М.М. Васенда¹, Т.А. Грошовий¹, І.Ф.Белєнічев², Л.І. Кучеренко²

ВПЛИВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК «АСПАГЛІТ»

¹Тернопільський медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,²Запорізький державний медичний університет**Ключові слова:** таблетки, фармако-технологічні властивості, магній аспарагінат, тіотриазолін, гліцин.**Ключевые слова:** таблетки, фармако-технологические свойства, магний аспарагинат, тиотриазолин, глицин.**Key words:** tablets, pharmaco-technological properties, magnesium asparaginate, Thiotriazolin, glycine.

Експериментально обґрунтовано застосування методу прямого пресування для одержання таблеток «Аспагліт». Вивчено вплив різних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості мас для таблетування й основні показники одержаних таблеток.

Експериментально обґрунтовано применение метода прямого прессования для получения таблеток «Аспаглит». Изучено влияние вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства таблетных масс и показатели качества полученных таблеток.

Method of direct compressing for «Aspaglit» tablets production is experimentally grounded. The influence of excipients on pharmaco-technological properties of tablet mass and tablets quality indices was studied.

Створення нових ефективних препаратів для лікування захворювань серцево-судинної, ендокринної, центрально-нервової, репродуктивної систем є однією з актуальних проблем сучасної медицини й фармації. Одне з провідних місць у цій проблемі посідає дослідження ролі магнійвмісних препаратів у виникненні, профілактиці й лікуванні названих захворювань [3,5,6].

Встановлено, що для потенціювання дії препаратів магнію їх доцільно поєднувати з іншими лікарськими речовинами. Так, комбінація препарату Магне В₆ з тіотриазоліном ефективна для попередження переривання вагітності [2]. З метою посилення нейропротекторної активності іонів магнію створено комбінований лікарський засіб, що містить сіль магнію та гліцин [1].

Розробка вітчизняного препарату, який містив би магній, гліцин і тіотриазолін в одній дозованій лікарській формі, дозволить вирішити ряд проблем при лікуванні багатьох захворювань.

МЕТА РОБОТИ

Узагальнення результатів досліджень з розробки науково обґрунтованого складу й раціональної технології виготовлення таблетованої форми, що містить магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін під умовною назвою «Аспагліт».

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як об'єкт дослідження обрано порошкоподібні субстанції магнію аспарагінату фірми «Хепон» (Польща), гліцин, тіотриазолін й отримані таблетки. Проводили дослідження форми й розміру частинок цих субстанцій, вивчали фракційний склад, насипну густину, плинність і спресовуваність згідно ДФУ [4]. Отримані таблетки

контролювали за такими показниками: зовнішній вигляд, стійкість до роздавлювання, розпадання, стираність й однорідність дозування [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні фізико-хімічних і технологічних властивостей магнію аспарагінату, гліцину й тіотриазоліну встановлено, що всі досліджувані субстанції є кристалічними речовинами без запаху, білого кольору, характеризуються сипучістю й незадовільною здатністю до пресування. Отриманні результати свідчать про можливість отримання таблеток прямим пресуванням, але в склад таблетованої лікарської форми необхідно вводити допоміжні речовини для збільшення когезії між порошкоподібними субстанціями. Для розробки складу таблеток «Аспагліт» використано математичне планування експерименту й греко-латинський квадрат. Досліджено вплив 16 допоміжних речовин, які згрупували у 4 групи, в залежності від їх фізичних і технологічних властивостей.

До першої групи віднесено різні зразки мікрокристалічної целюлози: а₁ – МКЦ 102 а₂ – МКЦ 12, а₃ – МКЦ 200, а₄ – МКЦ 104. Другу групу склали допоміжні речовини на основі цукрів і солей: б₁ – таблетоза 80, б₂ – Pharmatose DCL 22, б₃ – фруктоза, б₄ – сорбо-гель; третю – розпушувачі – с₁ – натрій кроскармелоза, с₂ – крохмаль кукурудзяний, с₃ – кросповідон XL, с₄ – крохмаль прежелатинізований. Також вивчено вплив ковзких речовин, а саме: d₁ – тальку, d₂ – кремнію діоксиду, d₃ – неуселіну, d₄ – магнію карбонату основного.

Матриця планування експерименту й результати дослідження значень показників таблеток «Аспагліт» наведено в табл. 1.

Чотирифакторний експеримент на основі 4x4 латинського квадрата й результати дослідження маси для таблетування й таблеток «Аспагліт»

№ серії	A	B	C	D	y_1	y_1'	y_5	y_5'	y_6	y_6'	y_7	y_7'	y_8	y_8'	D	D'
1	a_1	b_1	c_1	d_1	14,3	14,5	1,71	1,83	1,18	1,23	29	31	2	2	0,70	0,8
2	a_1	b_2	c_2	d_4	15,2	15,2	1,31	2,03	0,45	0,63	42	45	2	2	0,93	0,95
3	a_1	b_3	c_3	d_2	8,7	8,9	2,94	3,12	0,69	0,72	29	28	2	2	0,46	0,52
4	a_1	b_4	c_4	d_3	10,8	11,0	2,25	2,64	0,46	0,53	43	45	2	2	0,89	0,86
5	a_2	b_1	c_2	d_3	7,4	7,4	1,89	1,93	0,33	0,42	55	54	2	2	0,67	0,68
6	a_2	b_2	c_1	d_2	9,7	10,0	2,45	3,01	3,80	3,50	20	18	2	2	0,00	0,00
7	a_2	b_3	c_4	d_4	16,3	16,9	2,89	2,65	1,33	1,54	17	17	2	2	0,00	0,00
8	a_2	b_4	c_3	d_1	13,8	13,3	5,40	5,20	0,33	0,34	41	42	2	2	0,57	0,58
9	a_3	b_1	c_3	d_4	15,8	16,1	3,36	3,32	0,57	0,63	25	26	2	2	0,62	0,62
10	a_3	b_2	c_4	d_1	15,4	14,9	3,40	3,50	1,13	1,09	18	16	2	2	0,00	0,00
11	a_3	b_3	c_1	d_3	10,9	11,3	5,36	5,36	3,40	3,81	18	19	2	2	0,00	0,00
12	a_3	b_4	c_2	d_2	18,3	17,9	6,98	7,02	3,70	4,01	9	8	2	2	0,00	0,00
13	a_4	b_1	c_4	d_2	8,8	8,2	7,63	7,82	1,50	1,20	13	14	2	2	0,00	0,00
14	a_4	b_2	c_3	d_3	7,3	6,9	5,05	5,10	0,51	0,58	26	25	2	2	0,30	0,31
15	a_4	b_3	c_2	d_1	11,9	12,3	5,46	5,46	1,02	1,21	26	27	2	2	0,34	0,34
16	a_4	b_4	c_1	d_4	17,2	17,8	3,28	3,45	0,50	0,43	46	47	2	2	0,92	0,94

Примітки: y_1, y_1' – плинність маси для таблетування, г/с; y_2, y_2' – однорідність маси, %; y_3, y_3' – стираність, %; y_4, y_4' – стійкість до роздавлювання, Н; y_5, y_5' – розпадання, хв; D, D' – функція бажаності.

Результати експериментів підлягали дисперсійному аналізу, за допомогою якого визначали, які групи є значущими, тобто на скільки від їх наявності залежить показник, що вивчається, а також робили порівняльну характеристику всіх допоміжних речовин, згідно належності їх у досліджуваній групі.

Так, згідно зі статистикою отриманих результатів, на плинність маси для таблетування впливають всі фактори, тобто вони є значущими. Найбільше цей показник залежить від фактора D – ковзких речовин, що є передбачуваним. Найшвидше маса для таблетування висипається, якщо в її склад входить тальк або магнію карбонат основний. Серед зразків МКЦ найкращий результат одержано при використанні речовини марки МКЦ 200, яка значно переважає МКЦ 102 і МКЦ 12. На першому місці за позитивним впливом на плинність маси для таблетування з усіх речовин групи цукрів і солей стоїть сорбо-гель, на другому – фруктоза, гірші результати показали Pharmatose DCL 22 і Таблетоза 80.

Серед розпушуючих речовин найкращу плинність забезпечує використання натрію кроскармелози і крохмалю кукурудзяного.

Однорідність маси найбільше залежить від зразків мікрокристалічної целюлози (фактор А), при цьому найкращий результат отримали при використанні речовини марок МКЦ 102 і МКЦ 12, їм поступаються МКЦ 200 і МКЦ 104. При порівнянні середніх значень одержаних результатів за фак-

тором D можна навести наступний ряд переваг залежностей: магнію карбонат основний > неуселін ≥ тальк > кремнію діоксид. Найбільш позитивний вплив на однорідність маси з розпушуючих речовин має натрій кроскармелоза. З допоміжних речовин цукрів і солей найкраще значення однорідності забезпечували Pharmatose DCL 22 і таблетоза 80.

Важливим показником якості таблеток є їх механічна стійкість (стираність і стійкість до роздавлювання). Вплив різних груп допоміжних речовин на стираність таблеток «Аспагліт» має наступний вигляд: D > A ≥ C > B. Серед ковзких речовин найбільшу стійкість таблеток до стирання забезпечує магнію карбонат основний, який в 1,23 раза переважає тальк, в 1,65 раза – неуселін і в 3,14 раза – кремнію діоксид. При використанні МКЦ 102 і МКЦ 104 стираність таблеток не перевищує 1%, що відповідає вимогам ДФУ. При введенні розпушуючих речовин до складу таблеток «Аспагліт» одержуємо таку послідовність: кросповідон XL > крохмаль преджелатинізований > крохмаль кукурудзяний >> натрій кроскармелоза.

Найкращий результат при вивченні впливу рівнів фактору В на аналізований показник одержуємо при введенні до складу таблеток Таблетози 80 і Pharmatose DCL 22. Гірше значення стираності одержуємо при використанні фруктози.

На стійкість таблеток до роздавлювання впливають усі вивчені фактори в такій послідовності: A > D > B > C. Найбільше цей показник залежить від марки МКЦ, вплив яких зображено на *рис. 1*.

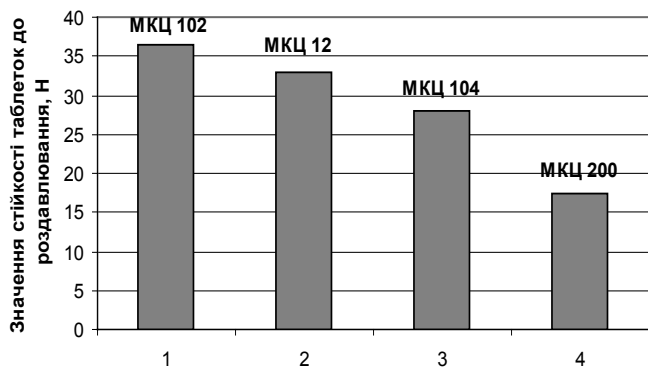


Рис. 1. Вплив зразків МКЦ на стійкість таблеток «Аспагліт» до роздавлювання.

Як видно з даних рис. 1, найміцнішими були таблетки, до складу яких входили МКЦ 102 і МКЦ 12. Встановлено, що найміцніші таблетки одержуються при введенні до їх складу сорбо-гелю. На другому місці за позитивним впливом на стійкість до роздавлювання знаходиться Таблетоза 80, поступається їй Pharmatose DCL 22. Найгірший результат одержуємо при введенні до складу таблеток «Аспагліт» фруктози.

При дослідженні впливу розпушуючих речовин встановлено, що найбільшу міцність таблеток забезпечує крохмаль кукурудзяний і кросповідон XL. Найгірший результат отримано при введенні крохмалю преджелатинізованого.

Відповідно до одержаних результатів, розпадання таблеток «Аспагліт» не перевищує 2-х хвилин. Це означає, що всі вивчені ДР не впливають на цю характеристику.

Отже, після порівняльної оцінки 4-х груп ДР можна зробити висновок про можливість використання методу прямого пресування для одержання таблеток «Аспагліт». З метою вибору кращих поєднань допоміжних речовин, використовували узагальнений показник – функцію бажаності. Для цього первинні результати 5-и відгуків за допомогою шкали переводили в безрозмірні значення й проводили дисперсійний аналіз, результати якого показали, що на функцію бажаності впливають всі чотири

фактори у такій послідовності: А, D, В, С.

У групі зразків МКЦ помітна перевага належить речовинам марки МКЦ 102 і МКЦ 12. Серед ковзких речовин однаковою мірою проявляють себе магнію карбонат основний і неуселід. Серед наповнювачів на першому місці знаходиться сорбо-гель, далі йдуть Таблетоза 80, Pharmatose DCL 22 та фруктоза. Ряд переваг розпушуючих речовин має такий вигляд: кросповідон XL > крохмаль кукурудзяний > натрій кроскармелоза > крохмаль преджелатинізований.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено фізико-хімічні характеристики субстанцій магнію аспарагіату, гліцину й тіотриазоліну.
2. Обґрунтовано вибір методу одержання таблетованого засобу, що містить магній аспарагіат, гліцин і тіотриазолін, під умовною назвою «Аспагліт».
3. Вивчено вплив 16-ти допоміжних речовин на показники якості розроблених таблеток «Аспагліт».

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленичев И.Ф. Влияния тиотриазолина на развитие нейроиммуноэндокринных нарушений, вызванных гиперпродукцией активных форм кислорода при ишемии головного мозга / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, И.С. Чекман // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, №3. – С. 272.
2. Бибиц В.В. Фармакотерапія порушень функцій фетоплацентарного комплексу при загрозі переривання вагітності у першороділь зрілого віку за допомогою тіотриазоліну та Магне В₆: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.28 «Кардіологія» / В.В. Бибиц. – К., 2003. – 20 с.
3. Громова О.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваемости нервной системы / О. Громова, А. Никонов // Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. – 2002. – №12. – С. 45–49.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Дефицит магния и артериальная гипертония / Шилов А.М., Рабинович Ж.Г., Мельник М.В. [и др.] // Рос. мед. вестн. – 2005. – №2. – С. 62–65.
6. Досвід використання Магне-В6 в акушерській практиці / І.М. Мелліна, Т.Л. Павловська, О.А. Владимиров [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – №2. – С. 119–123.