



О.В. Тригубчак, А.Е. Левих, Т.А. Грошовий, Л.І. Кучеренко

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК КИСЛОТИ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: допоміжні речовини, таблетки, кислота ацетилсаліцилова, тіотриазолін.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, таблетки, кислота ацетилсалициловая, тиотриазолин.

Key words: adjuvant substances, tablets, acetylsalicylic acid, Thiotriazolin.

За допомогою методу дисперсійного аналізу вивчено вплив 27 допоміжних речовин на стійкість до роздавлювання, стираєність і розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової у поєднанні з тіотриазоліном.

С помощью метода дисперсионного анализа изучено влияние 27 вспомогательных веществ на стойкость к раздавливанию, стираемость и распадение таблеток кислоты ацетилсалициловой в сочетании с тиотриазолином.

The influence of 27 adjuvant substances on resistance to crushing, erasibility and breaking of tablets of acetylsalicylic acid with Thiotriazolin was studied using dispersion analysis.

За даними статистичного прогнозу, в 2020 р. смертність від серцево-судинних захворювань досягне 25 млн випадків на рік [4]. Тому пошук ефективних шляхів лікування й профілактики серцево-судинних захворювань є основним завданням сучасної медицини. Нині встановлено, що однією з основних груп препаратів, які подовжують життя й покращують його якість, є антитромбоцитарні агенти. На сьогодні єдиним дезагрегантом, ефективність якого доведена численними клінічними дослідженнями, є кислота ацетилсаліцилова, але щоденне тривале призначення її препаратів може спричинити виникнення гастриту, утворення множинних мікроерозій слизової оболонки шлунка з наступним розвитком масивних шлункових кровотеч. Кислота ацетилсаліцилова може викликати ототоксичні, нефротоксичні й гепатотоксичні явища [8].

Для зменшення подразнюючого впливу кислоти ацетилсаліцилової на слизову оболонку шлунка доцільно поєднати її з тіотриазоліном, який має виражену антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протиішемічну, антиаритмічну, імуномодуючу, протизапальну й регенеруючу активність [6,7]. Гепатозахисна дія тіотриазоліну буде попереджувати гепатотоксичний вплив кислоти ацетилсаліцилової. Крім того, при ішемічній хворобі серця дуже важливим є нормалізуючий вплив тіотриазоліну на обмінні процеси в міокарді [1,3].

МЕТА РОБОТИ

Вивчити вплив допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для розробки складу таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном відібрано допоміжні речовини й згруповано їх відповідно до призначення [9]. До групи змашувальних речовин віднесли кальцію стеарат (a_1), магнію стеарат (a_2) і кислоту стеаринову (a_3). Групу ковзних речовин складали аеросил (b_1), тальк (b_2) і крохмаль кукурудзяний (b_3). До групи розпушувачів включили

крохмаль картопляний (c_1), натрій кроскармелозу (c_2) і ПВП (c_3). Також вивчалися порошкоподібні допоміжні речовини на основі мікросталічної целюлози (d_1 – МКЦ 102, d_2 – МКЦ 12, d_3 – МКЦ 112, d_4 – МКЦ 132, d_5 – МКЦ 301, d_6 – МКЦ 250, d_7 – МКЦ 500, d_8 – Prosolv SMCC 90, d_9 – МКЦ 200) і цукрів (e_1 – таблетоза 80, e_2 – супертаб 14 СД, e_3 – фарматоза 11, e_4 – фарматоза 21, e_5 – супертаб 30СД, e_6 – фарматоза 22, e_7 – Ludipress, e_8 – фарматоза 15, e_9 – сорбіт).

При вивченні впливу допоміжних речовин на основні фармако-технологічні параметри таблеток у якості плану експерименту використали п'ятифакторний план на основі латинського куба другого порядку (табл. 1) [5]. Технологію здійснювали за всіма правилами змішування без додаткового подрібнення. Кожну серію таблеток досліджували двічі, згідно фармакопейних вимог [2]. Результати випробувань наведено в таблиці 1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Однією з основних характеристик таблеток є їх стійкість до роздавлювання. У попередніх дослідженнях отримано таблетки зі стійкістю до роздавлювання більше 30 Н, тому цілеспрямований добір нових допоміжних речовин дозволить отримати таблетки з міцністю не менше 45 Н (14 серія) і найбільшою 139 Н (серія 25). Результати статистичної обробки показників стійкості таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном до роздавлювання показують, що серед розпушувачів найвищі результати забезпечує ПВП, йому дещо поступається натрію кроскармелоза, яка має переваги над крохмалем картопляним.

При введенні в таблетну масу кислоти стеаринової відзначено вищі результати стійкості до роздавлювання, в порівнянні з кальцію і магнію стеаратами.

Найміцніші таблетки містять у складі аеросил, який має суттєві переваги над тальком і крохмалем кукурудзяним.

Ранжований ряд переваг для порошкоподібних допоміжних речовин на основі МКЦ за впливом на стійкість до роздавлювання має такий вигляд: МКЦ 250 > МКЦ 301 (МКЦ 132; Prosolv 90) > МКЦ 12 (МКЦ 500) > МКЦ 200 > МКЦ 112 > МКЦ 102.

П'ятифакторний план на основі латинського куба другого порядку
і результати досліджень таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном

серія	A	B	C	D	E	стійкість до роздавлювання, Н		стираність, %		розпадання, хв	
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	54	61	0,31	0,30	12	25
2	a ₁	b ₂	c ₁	d ₅	e ₂	69	72	0,32	0,35	14	25
3	a ₁	b ₃	c ₁	d ₉	e ₃	55	66	0,27	0,25	4	4
4	a ₂	b ₁	c ₁	d ₂	e ₄	68	79	0,49	0,50	27	35
5	a ₂	b ₂	c ₁	d ₆	e ₅	62	65	0,34	0,35	5	6
6	a ₂	b ₃	c ₁	d ₇	e ₆	53	59	0,45	0,45	54	65
7	a ₃	b ₁	c ₁	d ₃	e ₇	65	67	0,17	0,15	10	12
8	a ₃	b ₂	c ₁	d ₄	e ₈	84	93	0,50	0,50	17	20
9	a ₃	b ₃	c ₁	d ₈	e ₉	63	69	0,09	0,10	8	9
10	a ₁	b ₁	c ₂	d ₄	e ₉	107	109	0,86	0,85	5	5
11	a ₁	b ₂	c ₂	d ₈	e ₇	88	90	0,57	0,60	4	5
12	a ₁	b ₃	c ₂	d ₃	e ₈	83	88	0,31	0,30	13	50
13	a ₂	b ₁	c ₂	d ₅	e ₃	73	77	0,93	0,90	15	20
14	a ₂	b ₂	c ₂	d ₉	e ₁	45	49	0,54	0,55	4	5
15	a ₂	b ₃	c ₂	d ₁	e ₂	63	64	0,55	0,55	5	12
16	a ₃	b ₁	c ₂	d ₆	e ₆	112	141	0,30	0,30	15	17
17	a ₃	b ₂	c ₂	d ₇	e ₄	105	107	0,21	0,20	16	20
18	a ₃	b ₃	c ₂	d ₂	e ₅	97	98	0,22	0,25	8	10
19	a ₁	b ₁	c ₃	d ₇	e ₅	103	102	0,11	0,10	42	45
20	a ₁	b ₂	c ₃	d ₂	e ₆	93	97	0,20	0,20	35	40
21	a ₁	b ₃	c ₃	d ₆	e ₄	107	109	0,27	0,25	59	60
22	a ₂	b ₁	c ₃	d ₈	e ₈	117	123	0,59	0,60	34	35
23	a ₂	b ₂	c ₃	d ₃	e ₉	83	81	0,21	0,20	15	16
24	a ₂	b ₃	c ₃	d ₄	e ₇	78	80	0,28	0,30	21	22
25	a ₃	b ₁	c ₃	d ₉	e ₂	129	139	0,16	0,15	19	20
26	a ₃	b ₂	c ₃	d ₁	e ₃	105	110	0,11	0,10	20	21
27	a ₃	b ₃	c ₃	d ₅	e ₁	125	138	0,08	0,10	8	9

Вплив порошкоподібних допоміжних речовин на основі цукрів на стійкість до роздавлювання зображено на *рис. 1*.

У результаті експериментальних досліджень встановлено, що змашувальні речовини за впливом на стираність таблеток можна проранжувати в наступний спосіб: кислота стеаринова > кальцію стеарат > магнію стеарат.

У групі розпушувачів найменше значення стираності отримали при використанні ПВП. Крохмаль картопляний має суттєві переваги над натрію кроскармелозою.

Крохмаль кукурудзяний проявляє домінуючі властивості на показник стираності таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном. Далі за впливом на досліджуваний показник є таблетки з додаванням тальку. Найгірший результат спостерігався при використанні аеросилу.

Вплив порошкоподібних допоміжних речовин на основі МКЦ на стираність відображає нерівність: МКЦ 112 > МКЦ 500 > МКЦ 250 > МКЦ 12 > МКЦ 102 (МКЦ 200) > Prosolv

90 > МКЦ 301 > МКЦ 132.

Порошкоподібні допоміжні речовини на основі цукрів за впливом на стираність таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном можна розмістити у ряд переваг таким чином: супертаб 30 СД > таблетоза 80 (фарматоза 22) > фарматоза 21 > Ludipress (супертаб 14 СД) > сорбіт > фарматоза 11 > фарматоза 14.

Результати статистичної обробки показників розпадання таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном у воді очищеній демонструють найбільший вплив розпушувачів. Найшвидше розпадаються таблетки, до складу яких входить натрію кроскармелоза, а крохмаль картопляний має значні переваги щодо досліджуваного показника перед ПВП.

Суттєво скорочує час розпадання кислота стеаринова, яка має переваги перед магнію і кальцію стеаратами. Ковзні допоміжні речовини забезпечують зменшення часу розпадання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з

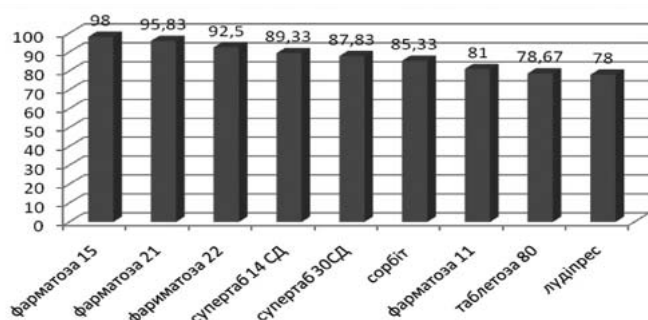


Рис. 1. Вплив порошкоподібних допоміжних речовин на основі цукрів на стійкість таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном до роздавлення.

тіотриазоліном у наступний спосіб: тальк > аеросил > крохмаль кукурудзяний. Відзначено, що швидше розпадаються таблетки, що вміщують МКЦ 200, у порівнянні з МКЦ 500 (рис. 2).

Ранжований ряд для порошкоподібних допоміжних речовин на основі цукрів за впливом на розпадання таблеток має вигляд: сорбіт > таблетоза 80 > Ludipress > фарматоза 11 > супертаб 14 СД > супертаб 30 СД > фарматоза 14 > фарматоза 21 (фарматоза 22).

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження дозволили встановити вплив різних груп допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном. Встановлено, що найвищу стійкість до роздавлення визначили у таблетках, до складу яких введено ПВП, кислоту стеаринову, аеросил, МКЦ 250, фарматозу 15. Зменшення стираності відзначено при використанні кислоти стеаринової, ПВП, крохмалю кукурудзяного, МКЦ 112 та супертаб 30 СД. Час розпадання таблеток зменшувався при додаванні натрію кроскармелози, кислоти стеаринової, тальку, МКЦ 500 і сорбіту. Використання цих допоміжних речовин дозволить розробити склад і технологію таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном, які відповідають фармакопейним вимогам, а їх призначення дозволить підвищити ефективність лікування ендотеліальної дисфункції у хворих ішемічною хворобою серця, з метою попередження тромбоутворення, для профілактики мозкових інсультів й інфаркту міокарду й зменшити подразнюючу дію кислоти ацетилсаліцилової на слизову оболонку шлунка.

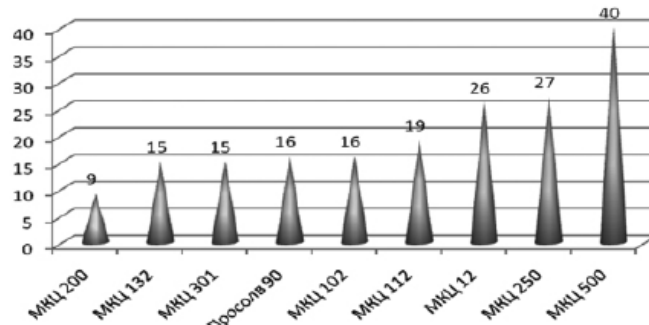


Рис. 2. Вплив порошкоподібних допоміжних речовин на основі МКЦ на розпадання таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вітчизняний антиоксидант підвищує безпечність та ефективність антиагрегантної фармакотерапії / А.Е. Левих, В.Й. Мамчур, Л.І. Кучеренко [та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, №2. – С. 31–35.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.
3. Дослідження антиагрегантної дії комбінованого застосування ацетилсаліцилової кислоти та вітчизняного оригінального антиоксидантного препарату тіотриазоліну / А.Е. Левих, О.В. Тригубчак, І.А. Мазур [та ін.] // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: 3-я наук.-практ. конф., 1–2 жовтня 2009 р. – Тернопіль, 2009. – С. 123.
4. Камчатков П.Р. Вторичная профилактика ишемического инсульта у больных пожилого возраста (антиагрегантная терапия) / П.Р. Камчатков, А.В. Чугунов, Х.Я. Умарова // Consilium medicum Ukraina – 2009. – Т. 3, №5 «Терапия». – С. 13–16.
5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І. та ін.]; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
6. Метаболитотропные препараты / [Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др.] – Запорожье, 2007. – 309 с.
7. Тіотриазолін: фармакологічні аспекти і клінічне застосування / [Мазур И.А., Волошин Н.А., Зименковский И.С., Стец В.Р.]. – Запорожье, 2005. – 156 с.
8. Karsten Schrör / Acetylsalicylic Acid / Karsten Schrör // WILEY-VCH Verlag GMBH & Co. KGaA, Weinheim, 2009. – 376 p.
9. Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: Comparisons of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use / Goto Kenta, Sanuda Hisakazu, Danjo Kazumi [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, №8. – P. 869–878.