

Л. І. Кучеренко

РОЗРОБКА ПЛІВКОУТВОРЮЮЧОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ НАНЕСЕННЯ ПОЛІМЕРНОЇ ОБОЛОНКИ НА ТАБЛЕТКИ ІНДОТРИЛ

Запорізький державний медичний університет,
НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя

Ключові слова: індометацин, тіотриазолін, таблетки, полімерна оболонка.

У попередніх дослідженнях обґрунтували доцільність і розробили склад і технологію таблеток-ядер Індотрил. Отримані таблетки-ядра необхідно покривати захисною полімерною оболонкою для приховання неприємного смаку й збільшення терміну придатності. Тому виконали дослідження з розробки плівкоутворюючого складу і технології нанесення захисної полімерної оболонки на таблетки Індотрилу у псевдозрідженому шарі. При цьому вивчили вплив природи плівкоутворювача на властивості покритих таблеток Індотрил, а саме на зовнішній вигляд, однорідність у масі, механічну міцність і час розпадання. За результатами досліджень запропонували склад плівкоутворюючого розчину та технологію його нанесення на таблетки-ядра. Ці рекомендації включено до технологічного регламенту виробництва таблеток Індотрил.

Разработка пленкообразующего состава и технологии нанесения полимерной оболочки на таблетки Индоотрил

Л. И. Кучеренко

В предыдущих исследованиях обосновали целесообразность и разработали состав и технологию таблеток-ядер Индоотрил. Полученные таблетки-ядра необходимо покрывать защитной полимерной оболочкой с целью устранения неприятного вкуса и увеличения срока годности. Поэтому провели исследования по разработке пленкообразующего состава и технологии нанесения защитной полимерной оболочки на таблетки Индоотрил в псевдооживленном слое. При этом изучили влияние природы пленкообразователя на свойства покрытых таблеток Индоотрил, а именно на внешний вид, однородность в массе, механическую прочность и время распада. По результатам исследований предложен состав пленкообразующего раствора и технология его нанесения на таблетки-ядра. Эти рекомендации вошли в технологический регламент производства таблеток Индоотрил.

Ключевые слова: индометацин, тиотриазолин, таблетки, полимерная оболочка.

Development of film forming formulation and technology of polymeric film coating on Indotril tablets

L. I. Kucherenko

In previous researches we grounded expedience of Indotril tablets development; formulation and technology of Indotril tablet cores were developed. Received tablet cores should be covered by protective polymeric film with the purpose of unpleasant taste elimination, increase of tablets expiration date. Therefore we have conducted research concerning development of film forming composition and technology of polymeric film coating on Indotril tablets in pseudofluidized layer. Influence of filming agent nature on properties of filmed tablets Indotril was studied, namely on appearance, homogeneity in bulk, mechanical strength, disintegration time. According to the researches results composition of filming agent solution and technology of its coating on tablets cores were proposed, that was included into technological regulation of Indotril tablers production.

Key words: indomethacin, thiotriazolin, tablets, polymeric film.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є численною і різноманітною за хімічною будовою групою лікарських засобів, що широко застосовуються в клінічній практиці. Історично це найстаріша група протизапальних (антифлогістичних) засобів, вивчення яких розпочали ще в першій половині позаминулого сторіччя. Одним із найактивніших нестероїдних протизапальних засобів є індометацин [13]. При всіх його позитивних рисах індометацин виявляє побічні реакції під час тривалого застосування. У 20% випадків через небажані реакції прийом препарату скасовують [1,7,9]. Сьогодні перспективним і ефективним підходом у лікуванні ревматичних захворювань є застосування препаратів НПЗЗ разом із препаратами групи антиоксидантів [8]. У зв'язку з цим дослідили комбінацію індометацину (НПЗЗ) й тіотриазоліну (антиоксидант) [5,10,14].

У попередніх дослідженнях обґрунтували доцільність і розробили склад і технологію таблеток-ядер Індотрил (діючі речовини – індометацин і тіотриазолін у співвідношенні 4:1).

Отримані таблетки-ядра Індотрил, як і всі препарати із групи НПЗЗ, необхідно покривати захисною полімерною оболонкою для приховання неприємного смаку, збільшення

терміну придатності і збереження однорідності кольору поверхні.

МЕТА РОБОТИ

Розробка плівкоутворюючого складу і технології нанесення захисної полімерної оболонки на таблетки Індотрил у псевдозрідженому шарі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У зв'язку з тим, що таблетки-ядра Індотрил, як і всі препарати із групи НПЗЗ, необхідно покривати захисною полімерною оболонкою, виконали дослідження з вибору раціонального плівкоутворюючого розчину [15,16]. Також вивчили сучасні плівкоутворювачі і дослідили такі фактори: концентрація плівкоутворюючої суспензії, збільшення оболонки в масі, температура повітря під газорозподільною решіткою. Перевірку отриманих таблеток здійснювали згідно з фармакопейними методиками [2,3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перш за все, виконали дослідження з вивчення впливу сили пресування на основні показники таблеток-ядер Індотрил: стійкість до роздавлювання, стираність в установці псевдозрідженого шару та розпадання. Після цього для



Вплив природи плівкоутворювача на властивості покритих таблеток Індотрил

Вид плівкоутворювача (фактор А)	Результати дослідження							
	y_1'	y_1''	y_2'	y_2''	y_3'	y_3''	y_4'	y_4''
6% розчин ГПМЦ Pharmacoat 603	5	4	2,56	2,34	83	86	12,0	11,0
5% розчин ГПМЦ Pharmacoat 606	5	5	2,87	2,65	78	83	14,0	13,0
4% розчин ГПМЦ Pharmacoat 615	4	4	2,98	3,32	76	84	15,0	14,0
5% розчин Opadray II WHITE	5	5	2,66	2,45	79	85	13,0	12,0

Примітки: y_1' і y_1'' – зовнішній вигляд покритих таблеток першої і другої серії відповідно, балів; y_2' і y_2'' – однорідність у масі покритих таблеток першої і другої відповідно, $\pm\%$; y_3' і y_3'' – механічна міцність покритих таблеток першої і другої серії відповідно, Н; y_4' і y_4'' – розпадання покритих таблеток першої і другої серії відповідно, хв.

подальших досліджень обрано таблетки-ядра Індотрил, міцність до роздавлювання яких становить близько 70 Н, стираність – не більше 0,5%, час розпадання – не більше ніж 10 хв.

Виконали дослідження з добору плівкоутворюючого розчину для нанесення оболонки на таблетки Індотрил в установці псевдозрідженого шару. Наші попередні дослідження зі створення таблеток Тіоцетам (тіотриазолін і пірацетам) засвідчили, що кращі плівкоутворюючі властивості для створення захисної оболонки в установці псевдозрідженого шару має гідрооксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) [12].

Як плівкоутворювачі використовували різні зразки ГПМЦ фірми Shin-EtsuChemical (Японія) та Cologson (Велика Британія). Готували водні розчини ГПМЦ, що містили пластифікатор (пропіленгліколь), пігмент (титану ІV діоксид) і барвник (тартразин). Процес покриття таблеток Індотрил здійснювали в лабораторній установці псевдозрідженого шару при температурі повітря під газорозподільною решіткою 75°C.

Результати дослідження покритих ГПМЦ таблеток Індотрил наведені в таблиці 1.

При дисперсійному аналізі експериментальних даних з оцінки якості поверхні оболонки встановили незначущість різниці у природі досліджуваних плівкоутворювачів. Утворена полімерна плівка була однорідна, і тільки для високов'язкого зразка ГПМЦ Pharmacoat 615 експерти виставили оцінку «4».

Однорідність у масі покритих таблеток Індотрил також суттєво не відрізняється залежно від природи плівкоутворювача. Відхилення в масі покритих таблеток Індотрил

суттєво не різняться від такої для непокритих, що засвідчує однаковий перебіг процесу плівкоутворення на всій поверхні таблеток.

Міцність покритих таблеток Індотрил порівнюючи з непокритими збільшується в середньому на 15–20 Н. Однорідність первинних результатів при визначенні міцності покритих таблеток Індотрил також характеризує процес плівкоутворення. Дисперсійний аналіз експериментальних даних із визначення міцності таблеток Індотрил до розпадання засвідчив, що немає суттєвої відмінності між досліджуваними плівкоутворювачами.

При визначенні часу розпадання покритих таблеток Індотрил встановили статистичну значущість природи плівкоутворювачів. Ранжований вид має такий вигляд: 6% розчин ГПМЦ Pharmacoat 603 > 5% розчин Opadray II WHITE > 5% розчин ГПМЦ Pharmacoat 606 > 4% розчин ГПМЦ Pharmacoat 615. Однак різниці за природою плівкоутворювачів становить не більше ніж 2 хв.

Результати досліджень засвідчили, що при використанні будь-якого з вивчених зразків ГПМЦ отримували полімерну захисну плівку на таблетках Індотрил, яка відповідала вимогам, що висуваються до таблеток з оболонкою. Для подальших досліджень обрали «Opadray II WHITE», що надходить до підприємства, де передбачається впровадити результати досліджень (корпорація «Артеріум»), для виробництва інших таблеткованих препаратів.

На наступному етапі дослідження необхідно було встановити оптимальні значення кількісних факторів, що можуть змінюватись у процесі нанесення полімерної оболонки в установці псевдозрідженого шару. Необхідно вивчити, як

Таблиця 2

Кількісні фактори та їхні рівні, вивчені при нанесенні полімерної оболонки на таблетки Індотрил

Фактори	Рівні факторів				
	Нижня зіркова точка(- α)	Нижній(-)	Основний «0»	Верхній(+)	Верхня зіркова точка(+ α)
x_1 – концентрація плівкоутворюючої суспензії, %	5,66	6	6,5	7	7,34
x_2 – приріст оболонки в масі, г	1,66	2,0	2,5	3,0	3,34
x_3 – температура повітря під газорозподільною решіткою, °C	61,6	65	70	75	78,4

впливає температура повітря під газорозподільною решіткою, концентрація плівкоутворюючої суспензії і товщина півки на властивості покритих таблеток Індотрил. При цьому швидкість подачі плівкоутворюючої суспензії встановлювали для кожної концентрації так, щоб не відбувалось злипання таблеток у процесі нанесення оболонки. Час досушування таблеток після нанесення оболонки становив 2 хв.

Перелік кількісних факторів, вивчених при покритті таблеток Індотрил захисною полімерною оболонкою, що наведений у таблиці 2.

Для вивчення трьох кількісних факторів використовували симетричний композиційний ортогональний план другого порядку [4]. Матрицю планування експерименту та результати дослідження покритих таблеток Індотрил наведено в таблиці 3.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і якістю утвореної оболонки на таблетках Індотрил описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 4,65 - 0,39x_1 + 0,54x_2$$

Примітка: наведено тільки статистично значущі коефіцієнти.

Згідно з рівнянням регресії зі збільшенням концентрації плівкоутворюючої суспензії якість утвореної оболонки погіршується, але збільшується товщина оболонки.

Взаємозв'язок між вивченими факторами й однорідністю маси покритих таблеток Індотрил описується у наступному

рівнянні регресії:

$$y_2 = 2,53 + 0,29x_1 + 0,31x_3 + 0,26x_3^2$$

Примітка: наведені тільки статистично значущі коефіцієнти.

Згідно з рівнянням регресії зі збільшенням концентрації плівкоутворюючої суспензії та температури повітря під газорозподільною решіткою погіршується однорідність у масі покритих таблеток Індотрил.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і стійкістю таблеток Індотрил до роздавлювання описується у наступному рівнянні регресії:

$$y_3 = 83,77 - 1,94x_1 + 7,62x_2 - 1,4x_1x_2 - 2,00x_2^2$$

Аналіз рівняння регресії засвідчив, що зі збільшенням концентрації плівкоутворюючої суспензії міцність таблеток Індотрил зменшується, але збільшується товщина оболонки.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і розпаданням покритих таблеток Індотрил описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 12,16 + 2,30x_2 + 1,42x_3 + 0,5x_1x_2 - 0,5x_1x_3 - 0,5x_2x_3 + 0,62x_1^2 + 0,62x_2^2 + 0,62x_3^2$$

Згідно з рівнянням регресії зі збільшенням товщини оболонки і температури повітря під газорозподільною решіткою час розпадання покритих таблеток Індотрил збільшується. Первинні результати з визначення часу розпадання покритих таблеток не перевищують 20 хв, а в ДФ України цей показник визначено на рівні не більше як 30 хв.

Таблиця 3

Симетричний композиційний ортогональний план другого порядку та результати дослідження покритих таблеток Індотрил

Номер досліді	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_3	y_4
1	+	+	+	4	3,68	86,0	17,0
2	-	+	+	5	2,87	94,5	16,0
3	+	-	+	3	3,77	73,0	12,0
4	-	-	+	4	2,93	77,0	14,0
5	+	+	-	5	2,76	83,5	17,0
6	-	+	-	5	3,11	87,0	15,0
7	+	-	-	4	2,54	71,0	11,0
8	-	-	-	4	2,23	68,0	10,0
9	+ α	0	0	3	3,87	82,0	12,0
10	- α	0	0	5	2,44	90,0	16,0
11	0	+ α	0	5	2,55	93,0	18,0
12	0	- α	0	3	2,78	68,0	10,0
13	0	0	+ α	4	3,82	84,0	18,0
14	0	0	- α	3	2,85	88,0	10,0
15	0	0	0	4	2,43	83,0	12,0
16	0	0	0	5	2,87	88,0	13,0
17	0	0	0	5	2,12	81,0	12,0
18	0	0	0	5	2,98	83,0	11,0
19	0	0	0	4	2,43	85,0	13,0
20	0	0	0	5	2,35	82,0	12,0

Примітка: позначення відгуків аналогічне табл.1.



Дослідження дозволили для покриття таблеток Індотрил полімерною оболонкою запропонувати 6% суспензію Opadray II WHITE. При цьому приріст оболонки на поверхні таблеток має становити 4% від маси непокритих таблеток, температура повітря під газорозподільною решіткою – 72–75°C, час досушування покритих таблеток – 2 хв.

ВИСНОВКИ

Вивчили вплив природи плівкоутворювача на властивості покритих таблеток Індотрил, а саме на зовнішній вигляд, однорідність у масі, механічну міцність і час розпадання.

Для покриття таблеток Індотрил захисною полімерною оболонкою в псевдозрідженому шарі запропонували використовувати Opadray II WHITE.

Розроблений склад плівкоутворюючого розчину і технологію його нанесення включено до технологічного регламенту виробництва таблеток Індотрил.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зупанець І.А. Рациональное застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів: метод. реком. / І.А. Зупанець. – Х., 2002. – 23с.
2. Державна Фармакопея України/ ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1 вид. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 520 с.
4. 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.
5. Механізм проти ішемічної та антиоксидантної дії тіотриазоліну / І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, М.А. Волошин [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2007. – №2 (206). – С. 8–9.
6. Молекулярний механізм енергетичного і антиоксидантного действия тиотриазолина / И.Ф. Беленічев, И.А. Мазур, И.С. Чекман, Н.А. Волошин // Ліки. – 2006. – №3–4. – С. 12–16.
7. Морфологические изменения в органах желудочно-кишечного тракта крыс при изучении их ронической токсичности индотри-ла и препаратов сравнения / В.И. Мамчур, Е.А. Подплетня, И.А. Мазур [и др.] // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. XV, т. III. – С. 597–599.
8. Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов. – М.: Литтерра, 2003. – С. 22–34.
9. Новые подходы к прогнозированию риска развития гастропатий, индуцированных нестероидным и противовоспалительными средствами / Л.Е. Зиганшина, А.Ф. Султанова, В.Н. Хазиахметова [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2002. – Т. 65, №2. – С. 49–52.
10. Основные направления поиска и создания новых лекарственных средств сотрудниками Запорожского государственного медицинского университета / А.Д. Визир, В.В. Дунаев, В.А. Визир, И.А. Мазур // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя, 1997. – Вип. 1. – С. 3–13.
11. Патент на винахід №74920 Україна, МПК (2006): A61K31/4015, A61K31/41 A61K9/20. Спосіб виготовлення таблеток, покритих оболонкою, що містять пірацетам і тіотриазолін/ Мазур І.А., Дячок В.В., Грошовий Т.А. [та ін.] // Промислова власність. – 2006. – №2.
12. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток / Алексеев К.В., Дитковская А.Г., Алексеев С.К. // Фармация. – 2009. – N 8. – С. 45–49.
13. Protective effect of thiaton, an antispasmodic drug, against indomethacin-induced intestinal damage in rats / T. Kunikata, T. Miyazawa, K. Kanatsu [atal.] // Jpn. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 88, № 1. – P. 45-54.
14. Crystal. Molecular structure and tautomerism of (5-methyl -1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acetic acid / Roman I. Zubatyuk, Svetlana V. Shichkina, Lyudmila I. Kucherenko, Ivan A. Mazur, Oleg V. Shichkin // Struct. Chem. – 2008. – Vol. 19. – P. 407–412.
15. Two polymorphs of morpholin-4-ium 2-(5-methyl-1H-1,2,4triazol-3ylsulfanyl) acetate / Svetlana V. Shichkina, Roman I. Zubatyuk, Lyudmila I. Kucherenko, Ivan A. Mazur, Oleg V. Shichkin // CrystalStruct. Communications – 2009. – Vol. C65. – P. o24–o26.
16. Comparative tablet and rheological properties of new microcrystalline cellulose: Direct compression and wet granulation methods / D. Opota, P. Prinderre, J. Kaloustian [etal.] // DrugDev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, №6. – P. 795–799.

Відомості про автора:

Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Поступила в редакцію 20.08.2013 г.