



О.В. Тригубчак¹, Л.І. Кучеренко³, Г.В. Георгієвський², Т.А. Groшовий¹

Вивчення процесу покриття таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном у псевдозрідженому шарі

¹Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,

²Український науково-експертний центр якості лікарських засобів, м. Харків,

³Запорізький державний медичний університет, НВО «Фарматрон»

Ключові слова: покриття, таблетки, кислота ацетилсаліцилова, тіотріазолін.

Ключевые слова: покрытие, таблетки, кислота ацетилсалициловая, тиотриазолин.

Key words: coating, tablets, acid acetylsalicylic, thiotriazoline.

Встановлено оптимальний склад плівкоутворюючого розчину, досліджено технологічні режими покриття таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном.

Установлен оптимальный состав пленкообразующего раствора, исследованы технологические режимы покрытия таблеток-ядер кислоты ацетилсалициловой в сочетании с тиотриазолином.

Optimal composition of film forming solution is defined, technological conditions of covering of tablets-cores of acid acetylsalicylic in combination with thiotriazoline are studied.

У низці наукових робіт [2,4–6,8,9] обґрунтовано доцільність створення таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном. У результаті попередніх досліджень вдалось отримати таблетки-ядра [1]. Проте поєднання кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном вимагає не лише кишковорозчинної лікарської форми, але й захисту від вологи. Для створення оболонки, стійкої до дії шлункового соку, апробовано плівкоутворюючі полімери типу Еудрагіт Л 100 і Еудрагіт Л С 100, а також водну дисперсію Колікоат. При застосуванні Еудрагітів типу Л 100 і Л С 100 необхідно використовувати органічні розчинники, що є мало придатним для впровадження результатів дослідження на вітчизняних підприємствах. Використання водної дисперсії для таблеток, що містять кислоту ацетилсаліцилову, виявилось теж мало придатним, оскільки при нанесенні оболонки складаються обмеження щодо використання високої температури в камері установки псевдозрідженого шару. Зокрема, при температурі, вищій за 60°C, при подачі плівкоутворюючого розчину таблетки склеюються, утворюються дефекти в полімерній плівці й покритті, таблетки не витримують випробування при дослідженні на розпаданні в штучному шлунковому соку. Тому в якості плівкоутворюючого матеріалу для створення кишково-розчинної оболонки використовували новий полімер, створений на основі метакрилової кислоти («Selectchemie AG» під торговою маркою SeleCoat, Швейцарія). Особливістю вказаного полімеру є те, що він випускається у вигляді порошку, розчиняється у воді й після нанесення оболонки стійкий до дії шлункового соку і розчиняється в штучному кишковому соку.

На початок експериментальних досліджень зі створення кишковорозчинної оболонки на таблетках у вітчизняній і доступній зарубіжній науковій літературі не знайдено наукових статей з використання SeleCoat

у фармацевтичній технології. У рекомендаціях фірми-виробника зазначено тільки деякі рекомендації щодо використання SeleCoat для покриття таблеток оболонкою, що наноситься в дражувальному котлі. Сучасним вирішенням такого завдання є використання SeleCoat для покриття таблеток-ядер у псевдозрідженому шарі. Він не тільки забезпечує стійкість таблеток до кислого і водного середовища, але й прийнятний для промислового виробництва, оскільки використовується водне середовище.

Мета роботи

Встановити межі експериментальних досліджень, оскільки інформація про особливості нанесення кишково-розчинної оболонки на основі SeleCoat відсутня.

Відомо, що на процес утворення плівки в установці псевдозрідженого шару впливають концентрація плівкоутворюючої суспензії, температура повітря під газорозподільною решіткою, інтенсивність зрощення таблеток плівкоутворюючою суспензією, час сушіння покритих таблеток після нанесення оболонки, кількість пігменту, пластифікатора й барвника в складі плівкоутворюючої суспензії [10]. Крім цього, на властивості покритих таблеток суттєво впливає товщина плівки.

Матеріали і методи дослідження

Щоб визначити товщину покриття приготували 50, 100, 150 і 200 мл 15% розчину SeleCoat. Для цього необхідну масу SeleCoat вносили в загальну кількість води, змішували й залишали на 3 години. Потім додавали 10% від маси полімеру пропіленгліколю, перемішували й залишали ще на 30 хвилин. Розчини пропускали через сито 150 мкм і подавали на таблетки-ядра кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном зі швидкістю 1,5 мл/хв в установці псевдозрідженого шару з тиском повітря 3±1 бар і температурою на вході 60±10°C, маса завантаження – 300 г.

Результати та їх обговорення

Отримані таблетки кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном, покриті оболонкою, випробували за показниками однорідності та приросту маси, вологопоглинання, рівнями набухання і вимивання, а також розпаданням [3]. Дані наведено у таблиці 1.

На основі цих результатів дослідження таблеток для покриття 300 г таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном можна запропонувати використовувати не менше 22,5 г SeleCoat, що відповідає 150 мл 15% розчину.

У подальшому визначали оптимальну концентрацію розчину для покриття. Для цього приготували 14, 16, 17, 18, 19 і 20% розчини SeleCoat, що містили 22,5 г полімеру, різну кількість води очищеної Р (161, 141, 132, 125, 118 і 112,5 мл відповідно) та 2,25 г пропіленгліколю. Після покриття таблеток-ядер кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном усі таблетки залишались стійкими у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р протягом 120 хв.

Здійснені дослідження не дозволяють встановити оптимальні параметри використання полімеру для покриття. Тому прийнято рішення детальніше вивчити його концентрацію і товщину, виділені факторами x_1 і x_2 на 5 рівнях (табл. 2). Оскільки досліджуємо 2 фактори, зіркове плече « α » дорівнює 1,414 [7].

Для реалізації мінімальної кількості експериментів та отримання повної інформації про досліджувані фактори використовували матрицю планування експерименту на основі симетричного композиційного ротатабельного уніформ плану другого порядку [7], наведену в табл. 3. Це дозволило обмежитись 10 серіями експериментів. Режими покриття залишались аналогічними попереднім дослідженням. Отримані таблетки оцінювали за зовнішнім виглядом, випробовували однорідність їх маси, стійкість в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р протягом 120 хвилин з подальшим розпаданням у фосфатному буферному розчині 6,8 Р, вологопоглинанням, рівнем набухання і вимиванням [3] (табл. 3).

Таблиця 1

Показники дослідження таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном, отримані покриттям 15% розчином SeleCoat

Об'єм покриття	Однорідність маси, %	Приріст маси, г	Вологопоглинання при відносній вологості 80%, %	Набухання, % *	Рівень вимивання компонентів таблетки, % *	Розпадання у фосфатному буф. р-ні 6,8 Р, хв *
50 мл	3,10	0,0072	0,04	0	0	0
100 мл	3,17	0,0116	0,27	69,14	6,75	2
150 мл	3,39	0,0154	0,18	65,58	2,89	2
200 мл	2,78	0,0228	0,14	48,90	2,64	3

Примітка: * – після 120 хв стійкості в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої Р.

Таблиця 2

Фактори та їх рівні

Фактор	Рівень фактора				
	- α	-1	0	+1	+ α
x_1 – концентрація полімеру, %	10,758	12	15	18	19,242
x_2 – маса полімеру, г	15,52	18,0	24,0	30,0	32,48

Таблиця 3

Матриця планування експерименту і результати дослідження покритих таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотріазоліном

Серія	x_1	x_2	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6
1	+	+	5	3,26	3	0,07	74,92	10,44
2	-	+	4	1,92	1	0,22	42,17	2,71
3	+	-	4	2,67	0	0,21	100	100
4	-	-	4	2,53	2	0,19	78,74	11,70
5	+ α	0	4	2,87	4	0,15	41,50	3,25
6	- α	0	3	4,86	3	0,13	10,30	2,76
7	0	+ α	5	2,92	2	0,29	21,96	41,33
8	0	- α	4	4,25	1	0,28	60,14	4,26
9	0	0	4	3,53	2	0,19	50,76	30,76
10	0	0	5	3,21	3	0,18	60,67	24,94

Примітки: y_1 – зовнішній вигляд, бали; y_2 – однорідність маси, %; y_3 – розпадання у фосфатному буферному розчині 6,8 Р, хв.; y_4 – вологопоглинання, %; y_5 – набухання, %; y_6 – рівень вимивання, %.

Таблетки 4 серії розпались у штучному шлунковому соку через 10 хв.

На основі результатів дослідження покритих таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотриазоліном будували рівняння регресії. Однорідність результатів зовнішнього вигляду отриманих таблеток не дають можливості виділити переваги й недоліки досліджуваних факторів, оскільки адекватне рівняння має вигляд: $y_1=4,50$ при $F_{\text{експ.}}=0,17 < F_{0,1; 1; 1}=39,864$.

Усі показники однорідності маси таблеток кислоти ацетилсаліцилової в комбінації з тіотриазоліном відповідають фармакопейним вимогам. Рівняння регресії для однорідності дозування кишковорозчинного водного покриття складається лише з 3 значущих коефіцієнтів:

$$y_2=3,37-0,17x_1-0,24x_2$$

Адекватність рівняння перевіряли за допомогою F-критерію. Оскільки $F_{\text{експ.}}=17,39 < F_{0,1; 3; 1}=53,593$, можна вважати, що при виборі досліджуваних факторів у вибраних інтервалах змінюється відносно стандартне відхилення таблеток згідно наведеного виразу.

Експериментальні дані показують, що розпадання кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової в поєднанні з тіотриазоліном описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3=2,50+0,43x_2$$

Ця модель є адекватною, оскільки справджується нерівність $F_{\text{експ.}}=0,80 < F_{0,1; 2; 1}=49,500$. Отже, кишковорозчинні таблетки кислоти ацетилсаліцилової у комбінації з тіотриазоліном розпадаються протягом 2,5 хвилини, а при зміні кількості полімеру в досліджуваному інтервалі збільшується час розпадання готової лікарської форми на 0,43 хвилини.

Рівняння регресії, що описує вологопоглинання покритих таблеток кислоти ацетилсаліцилової у комбінації з тіотриазоліном, включає значущі коефіцієнти 2 факторів, квадратичні та парної взаємодії:

$$y_4=0,19-0,01x_1-0,01x_2-0,04x_1x_2-0,03x_1^2+0,04x_2^2$$

Достовірність запропонованої моделі підтверджує нерівність: $F_{\text{експ.}}=55,39 < F_{0,1; 6; 1}=58,204$.

Рівень набухання залежить від досліджуваних факторів відповідно рівнянню регресії:

$$y_5=55,74+12,27x_1-14,45x_2$$

При цьому $F_{\text{експ.}}=11,36 < F_{0,1; 3; 1}=53,593$, що дозволяє вважати модель адекватною. Зі збільшенням концентрації плівкоутворюючого розчину проникнення вологи в покритті таблетки підвищується. Це пов'язано з тим, що зі збільшенням в'язкості плівкоутворюючого розчину погіршується процес його розпилення через форсунку, підвищується пористість плівки, через які проникає вода. Зі збільшенням товщини утвореної оболонки знижується вміст вологи у таблетках. При випробуванні вологостійкості таблеток при 80% відносній вологості покриті таблетки залишалися цілими протягом часу випробування (7 діб).

Важливим моментом є поведінка створених таблеток у штучному шлунковому соку. Візуальні спостереження

показали, що тільки в серії №3 покриті таблетки кислоти ацетилсаліцилової з тіотриазоліном дещо деформувались, таблетки інших серій залишалися цілими, однак вимивання діючих речовин з таблеток в окремих серіях було суттєвим. Тому втрату маси досліджуваних таблеток визначено у відсотках. Рівняння регресії, що достовірно ($F_{\text{експ.}}=55,18 < F_{0,1; 4; 1}=55,833$) описує рівень вимивання сухої речовини під час перебування у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої протягом 2 годин, має вигляд:

$$y_6=27,86+12,09x_1-5,77x_2-20,14x_1x_2$$

Як показало рівняння регресії, зі збільшенням концентрації плівкоутворюючої суспензії втрата в масі таблеток при дослідженні в штучному шлунковому соку підвищується, а зі збільшенням товщини плівки знижується. Велике значення коефіцієнта парної взаємодії вказує на той факт, що залежно від рівня вивчення одного фактора суттєво змінюється результат дослідження.

При виборі оптимальних умов покриття на основі отриманих моделей будують графічні залежності показників від досліджуваних факторів (рис. 1).

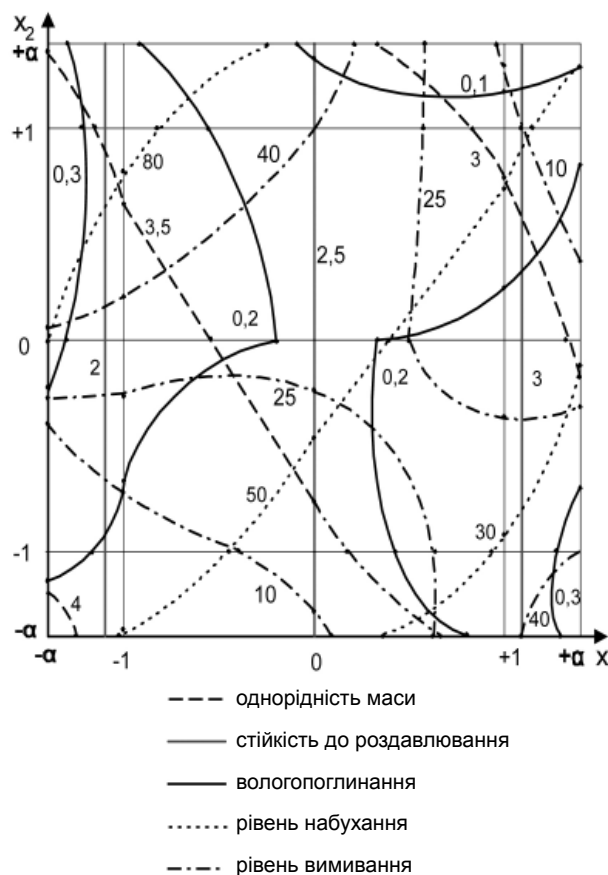


Рис. 1. Лінії рівного виходу в системі координат x_1, x_2

На основі перетину ліній рівного виходу (рис. 1) оптимальний склад кишковорозчинного покриття буде при $x_1=+1,15$, $x_2=+1$. Тому для полімерного покриття пропонуємо використовувати 30,0 г SeleCoat, 162,6 мл

води очищеної Р (18,45%) та 3,0 г пропіленгліколю в розрахунку на 300 г таблеток-ядер.

Отриманий продукт – кишковорозчинні таблетки з середньою масою 0,26 г діаметром 9 мм з двоюко випуклою поверхнею, рожевого кольору. Однорідність маси таблеток складає $\pm 2,81\%$, стійкість до роздавлювання – 93,75 Н, втрата в масі при стиранні – 0,10%, не розпадаються в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти за 2 години, а розпадаються у фосфатному буферному розчині при рН 6,8 через 3 хвилини.

На основі дослідження розроблено проект технологічного регламенту на виробництво кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном, апробований в умовах таблетно-фасувального цеху ВАТ «Галичфарм» Корпорації «Артеріум».

Згідно проведених досліджень отримано патенти на винаходи України та РФ.

Запропоновані таблетки кислоти ацетилсаліцилової у поєднанні з тіотріазоліном включено в план доклінічних і клінічних досліджень Науково-виробничого об'єднання «Фарматрон».

Висновки

1. Досліджено технологічні властивості SeleCoat.
2. На основі проведеного комплексу експериментальних досліджень встановлено оптимальні технологічні режими отримання кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном.
3. Запропоновано склад кишковорозчинного полімерного покриття: 30,0 г SeleCoat, 162,6 мл води очищеної Р (18,45 %) та 3,0 г пропіленгліколю в розрахунку на 300 г таблеток-ядер.

Список літератури

1. Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості таблеток кислоти ацетилсаліцилової з тіотріазоліном / О.В. Тригубчак, А.Е. Левих, Т.А. Грошовий, Л.І. Кучеренко // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, №5. – С. 229–231.
2. Вітчизняний антиоксидант підвищує безпечність та ефективність антиагрегантної фармакоterapiї / А.Е. Левих, В.Й. Мамчур, Л.І. Кучеренко, Г.В. Георгієвський, О.В. Тригубчак // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, №2. – С. 31–35.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Досвід створення комбінованих препаратів на основі тіотріазоліну / Демчук М.Б., Тригубчак О.В., Васенда М.М. [та ін.] / Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 15–17 вересня 2010 року). – 2010. – Т.1. – С. 469.
5. Дослідження антиагрегантної дії комбінованого застосування ацетилсаліцилової кислоти та вітчизняного оригінального антиоксидантного препарату тіотріазоліну / 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.
6. Доцільність створення комбінованих препаратів, що містять тіотріазолін / Т.А. Грошовий, І.А. Мазур, Л.І. Кучеренко [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: матеріали конференції, 13 червня 2008 р. – Тернопіль, 2008. – С. 114–115.
7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т.А., Марценюк В.П., Кучеренко Л.І. та ін.]; за ред. Т.А. Грошового. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
8. Пат. UA 92872 С 2, МПК А 61/К 31/616, А 61К 31/41, А 61Р 7/02, А 61Р 39/06. Комбінований антиагрегантний і антиоксидантний лікарський засіб / Левих А.Е., Мамчур В.Й., Мазур І.А., Кучеренко Л.І., Георгієвський Г.В., Тригубчак О.В. – заявник і патентовласник: Товариство з обмеженою відповідальністю «Науково-виробниче об'єднання «Фарматрон» – № а200912967; заявл. 14.12.09; опубл. 10.12.10, Бюл. № 23, 2010 р. – 16 с.
9. Тригубчак О.В. Шляхи усунення побічної дії деяких лікарських засобів за рахунок технологічних прийомів / О.В. Тригубчак, Л.І. Кучеренко, М.Б. Павлюк [и др.] // Безпечна фармакоterapia в Україні: наук.-практ. конф., 29–30 жовтня 2008 р. – Тернопіль, 2008. – С. 34–35.
10. McGinity J.W. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Third Edition / James W. McGinity, Linda A. Felton. – Informa Healthcare USA, Inc. 52 Vanderbilt Avenue New York, NY 10017, 2008. – 488 р.

Відомості про авторів:

Тригубчак О.В., к. фарм. н., асистент каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

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

Георгієвський Г.В., к. фарм. н., ст. науковий співробітник Українського науково-експертного центру якості лікарських засобів.

Грошовий Т.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Адреса для листування:

Кучеренко Людмила Іванівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Тел.: (061) 224 69 25.

Надійшла в редакцію 31.01.2012 р.