

СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ. ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

О.П.Стрілець, О.С.Калюжная, Л.С.Стрельников
Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) - важлива медична і соціальна проблема сучасності. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Національних рекомендацій з профілактики і лікування АГ, первинною ціллю лікування пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском (АТ) є досягнення максимального зниження ризику серцево-судинної захворюваності, цільового рівня АТ і смертності [1]. Результати багаточисельних клінічних досліджень показують, що нормалізація АТ в режимі монотерапії досягається лише у 9-30% пацієнтів, однак використання двох або більше лікарських препаратів підвищує шанси нормалізації АТ до 70-90%. Цінними для раціонального лікування АГ є фіксовані комбіновані препарати, для створення яких використовують вдосконалені лікарські форми [5,6]. Створення комбінованих багатокомпонентних лікарських засобів у вигляді таблеток достатньо працездатний процес. Забезпечення терапевтичної активності за рахунок об'єднання декількох діючих речовин з різними механізмами дії потребує наукового обґрунтування з підбору субстанцій, допоміжних речовин, вивчення їхніх фізико-хімічних, фармакотехнологічних властивостей, розробки технології. Ці дослідження вимагають багаточисельних та тривалих дослідів, великих витрат часу та витратних матеріалів. Успішна розробка складу та технології лікарських препаратів, а особливо комбінованих, вивчення їх біофармації багато в чому оптимізується та стає більш ефективною при використанні математичних методів планування експерименту.

Метою роботи є обґрунтування співвідношення кількості допоміжних речовин, що відібрані до складу таблеткових мас "Бісопамід" у попередніх дослідженнях.

Матеріали та методи дослідження

При плануванні експерименту математичні методи використовуються вже на першому етапі досліджень - при створенні плану експерименту, бо як правило, у більшості випадків мова йде про багатофакторний план, в якому одночасно змінюється велика кількість факторів. При використанні багатофакторного експерименту у кожному наступному досліді змінюються значення факторів; можлива оптимізація умов процесу; здійснюється відсів малозначущих факторів; можливе отримання математичної моделі та проведення статистичної обробки експерименту. Вірне планування дозволяє у багато чому скоротити загальну кількість дослідів, але при цьому надає змогу досконального аналізу та отримання достовірних результатів [3].

Найбільш відповідальним є етап планування експерименту, коли вивчається вплив якісних факторів, які відрізняються великим різномайттям та широким асортиментом. Типовою задачею з якісними факторами є розробка складу препаратів, для чого необхідним є вивчення великої кількості допоміжних речовин - наповнювачів, розпушувачів, коригентів, ковзних речовин і т.інш. [4]. Для математичного планування експерименту з розробки багатокомпонентних таблеток була використана статистична графічна система STATGRAPHICS Plus for Windows. Визначення показників якості одержаних таблеток проводили за методиками ДФУ [2].

Отримані результати та їх обговорення

При проведенні вибору допоміжних речовин у складі комбінованих таблеток "Бісопамід" (діючі речовини: бісопролола фумарат, лізіноприлу дигідрат, індапамід) були вибрані наступні фактори (X): X_1 - кількість лактози, %; X_2 - кількість МКЦ, %; X_3 - кількість крохмалю картопляного, %; X_4 - кількість кальція стеарата, %.

В якості функцій відгуку (Y) брали: Y_1 - стійкість таблеток до роздавлювання, Н; Y_2 - стиранність таблеток, %; Y_3 - розпадання таблеток, с.

Створення моделі дозволило отримати якісну та кількісну інформацію про вплив кожного фактору на функцію відгуку; розрахувати значення функції відгуку при заданих параметрах технологічного процесу та провести оптимізацію техноло-

гічного процесу. В табл. 1 наведені умови проведення дослідів повного чотирьохфакторного аналізу.

Таблиця 1

План експерименту

Характеристика планів	Кількість			
	лактози, X ₁	МКЦ, X ₂	крохмалю картопляного, X ₃	кальцію стеарату, X ₄
Основний рівень	50	10	20	0,5
Інтервал варіювання	15	5	10	0,2
Верхній рівень	65	15	30	1
Нижній рівень	35	5	10	0,1

Таблетки виготовляли методом прямого пресування. Слід зазначити, що проведені дослідження з вивчення впливу різного вмісту допоміжних речовин на якісні характеристики таблеток показали, що їх вплив неоднозначний. Тому, для виявлення найбільш суттєвих факторів, які діють разом, необхідно отримати математичну модель (табл. 2).

Таблиця 2

Матриця планування і результати експерименту

№ досліді	Фактори				Функції відгуку		
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	Y ₁	Y ₂	Y ₃
1	35	5	10	0	80,6	0,51	50
2	65	5	10	0	87,3	0,6	70
3	35	15	10	0	82,1	0,53	52
4	65	15	10	0	85,8	0,61	73
5	35	5	30	0	90,1	0,92	110
6	65	5	30	0	95,4	0,94	122
7	35	15	30	0	110,5	0,93	113
8	65	15	30	0	117,4	0,94	125
9	35	5	10	1	81,6	0,52	51
10	65	5	10	1	81,2	0,61	72
11	35	15	10	1	92,6	0,54	54
12	65	15	10	1	92,7	0,63	78
13	35	5	30	1	112,5	0,62	111
14	65	5	30	1	100,2	0,95	120
15	35	15	30	1	120,4	0,91	110
16	65	15	30	1	119,3	0,92	124

В результаті математичної обробки запланованого експерименту отримано рівняння регресії для стійкості таблеток до роздавлювання у вигляді:

$$Y_1 = 96,8563 + 1,1125X_1 + 11,4875X_2 + 22,7375X_3 + 6,4125X_4 + 1,2875X_1X_2 - 1,4125X_1X_3 - 4,5375X_1X_4 + 5,8625X_2X_3 + 0,8875X_2X_4 + 3,3375X_3X_4$$

Рівняння дає уявлення про кількісний вплив кожного фактору на стійкість таблеток до роздавлювання і показує можливість управління процесом. Аналіз рівняння регресії показав, що найбільш значущими факторами, зі збільшенням яких стійкість до роздавлювання таблеток "Бісопамід" підвищується, є кількість крохмалю картопляного та кількість МКЦ. Для визначення найбільш суттєвого впливу допоміжних речовин доцільно використати стандартизовану Парето-карту. На карті Парето (рис. 1) добре видно, що кількість крохмалю картопляного (X₃) і МКЦ (X₂) мають статистично значимі ефекти.

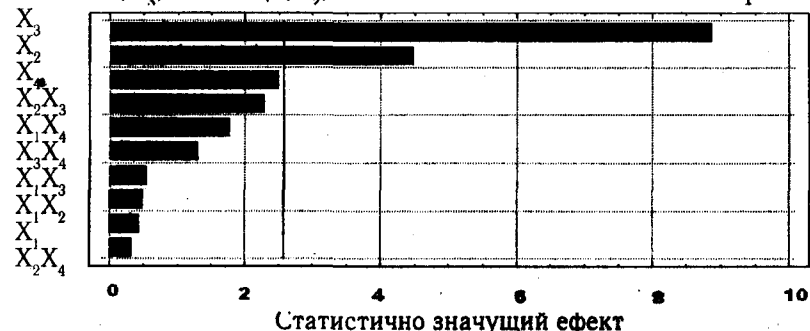


Рис. 1. Парето- карта стійкості таблеток до роздавлювання в залежності від впливу кількості допоміжних речовин.

В результаті математичної обробки запланованого експерименту одержано регресивне рівняння для стиранності таблеток:

$$Y_2 = 0,73 + 0,09X_1 + 0,0425X_2 + 0,3225X_3 - 0,035X_4 - 0,0425X_1X_2 + 0,0025X_1X_3 + 0,04X_1X_4 + 0,025X_2X_3 + 0,0325X_2X_4 - 0,0475X_3X_4$$

З рівняння регресії бачимо, що зі збільшенням кількостей крохмалю картопляного, МКЦ та лактози стиранність таблеток "Бісопамід" збільшується, використання кальцію стеарату призводить до зменшення стиранності таблеток. Парето-карта показує, що статистично значущий ефект має лише фактор X₃ - кількість крохмалю картопляного (рис. 2).

Регресивне рівняння для часу розпадання таблеток одержано у вигляді:

$$Y_3 = 89,6875 + 16,625X_1 + 2,875X_2 + 54,375X_3 + 0,625X_4 + 1,125X_1X_2 - 4,875X_1X_3 + 0,375X_1X_4 - 0,625X_2X_3 + 0,125X_2X_4 - 1,875X_3X_4$$

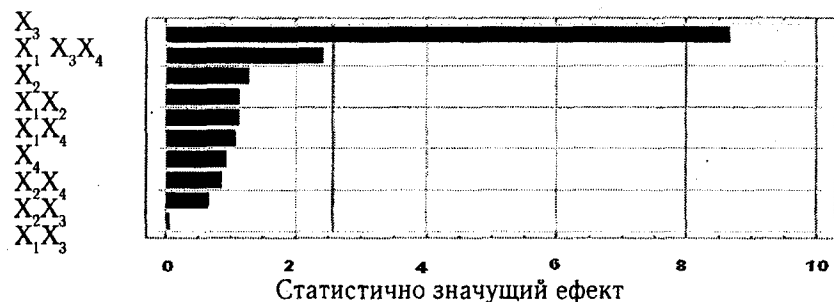


Рис. 2. Парето-карта стиранності таблеток в залежності від впливу кількості допоміжних речовин.

Із рівняння бачимо, що збільшення усіх з чотирьох компонентів призводить до збільшення часу розпадання, але найбільший вплив на цей показник мають крохмаль картопляний та лактоза. На рис. 3 наведено Парето-карту розпадання таблеток в залежності від впливу кількості допоміжних речовин. Статистично значущий ефект мають фактори X_1 - кількість лактози та фактор X_3 - кількість крохмалю картопляного.

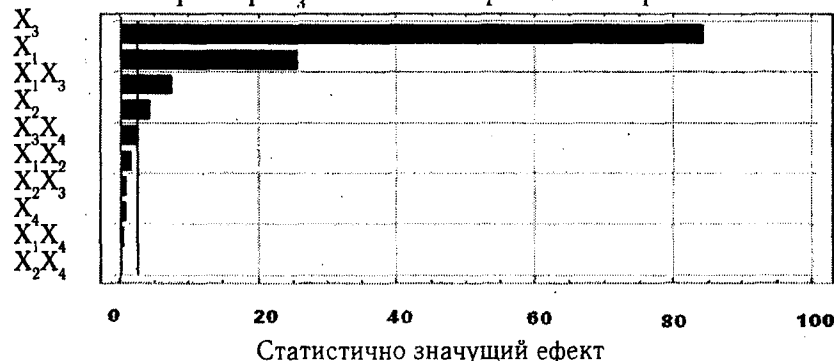


Рис. 3. Парето-карта розпадання таблеток в залежності від впливу кількості допоміжних речовин.

Математичне планування складу показало, що більшість якісних характеристик таблеток залежить від кількості крохмалю картопляного. Отримані результати показали, що мінімум стиранності, максимум стійкості таблеток до роздавлювання та мінімум часу розпадання спостерігається при співвідношенні: крохмаль картопляний 20%, лактози моногідрат 60%, кількість

МКЦ - 10%. Кількість кальцію стеарату є незначним фактором, тому у всіх дослідженнях залишаємо його у кількості 1%.

Таким чином, використана методика дозволяє технологічно визначити оптимальний склад комбінованих антигіпертензивних таблеток та може бути використана при розробці складу таблеток при мінімальній кількості експериментальних досліджень.

Висновки

1. За допомогою методу математичного планування експерименту досліджено вплив допоміжних речовин на основні показники якості комбінованих таблеток для лікування АГ.
2. Встановлений оптимальний склад допоміжних речовин комбінованих антигіпертензивних таблеток.

Література

1. Артеріальна гіпертензія: профілактика, рання діагностика та лікування. Рекомендації Української асоціації кардіологів. - Київ, 2004. - 24 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр" - 1-е вид. Доповнення 3. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2009. - 280 с.
3. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А.Грошовий, В.П.Марценюк, Л.І.Кучеренко [та ін.]. - Тернопіль: ТДМУ, 2008. - 368 с.
4. Перцев І.М. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І.М.Перцев, Д.І.Дмитрієвський, В.Д.Рибачук [та ін.]. - Харків: Золоті сторінки, 2010. - 600 с.
5. Подзолков В.И. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии / В.И. Подзолков, К.К. Осадчий // Лечащий врач. - 2008. - № 6. - С. 38-46.
6. Mancia G. Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, G. De Backer // European Heart Journal. - 2007. - № 28. - P. 1462 - 1536.

Резюме

Стрілець О.П., Калюжная О.С., Стрельников Л.С. Створення комбінованих таблеток для лікування артеріальної гіпертензії. Вибір допоміжних речовин.

За допомогою методу математичного планування експерименту досліджено вплив допоміжних речовин на основні показники якості комбінованих таблеток для лікування артеріальної гіпертензії, отриманих методом прямого пресування. Встановлено оптимальні концентрації МКЦ, крохмалю картопляного, лактози моногідрата.

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, математичний аналіз.

Резюме

Стрилец О.П., Калюжная О.С., Стрельников Л.С. Создание комбинированных таблеток для лечения артериальной гипертензии. Выбор вспомогательных веществ.

С помощью метода математического планирования эксперимента исследовано влияние вспомогательных веществ на основные показатели качества комбинированных таблеток для лечения артериальной гипертензии, полученных методом прямого прессования. Установлены оптимальные концентрации МКЦ, крахмала картофельного, лактозы моногидрата.

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества, математический анализ.

Summary

Strilets O.P., Kalyuzhnaya O.S., Strelnikov L.S. Creation of combined tablets for the treatment of arterial. choice of excipients.

It was studied the effect of excipients on the basic parameters as the combined tablets for the treatment of hypertension obtained by direct compression using the method of mathematical planning of experiment. It was found the optimum concentration of microcrystalline cellulose, potato starch, lactose monohydrate.

Key words: tablets, excipients, mathematical analysis.

Рецензент: д.мед.н., проф. О.П.Гудзенко

УДК 615.468.21: 582.272: 582.632.2

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕВ'ЯЗУВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ КОРИ ДУБА

Н.В. Хохленкова, Т.Г. Ярних, О.М. Купріянова
Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Для лікування ранового процесу як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах найчастіше використовуються такі безпечно сильні та ефективні групи лікарських засобів, як антибіотики та антисептики, переважно синтетичного походження. Масове їх використання та вузький спектр застосовуваних препаратів призводить до зниження їх антибактеріальної активності через виникнення стійких госпітальних штамів патогенних мікроорганізмів [10]. Це обумовлює потребу пошуку нових антисептичних ранозагоювальних препаратів, а саме - фармакологічно активних перев'язувальних засобів, активних щодо більшості мікроорганізмів, присутніх у інфікованій та гнійній рані. Особливу цікавість викликає розробка готових перев'язувальних засобів на основі сировини природного походження, наприклад з густим екстрактом кори дуба (ГЕКД), що має антимікробну, протизапальну, мембраностабілізуючу та кровоспинну дію [4]. Відомо, що при зовнішньому застосуванні препаратів на основі кори дуба на рановій поверхні відбувається утворення захисної плівки, обумовлене реакціями між білками ранового ложа з дубильними речовинами. Це викликає протизапальний та анальгетичний ефект, зменшується виділення ексудату [6,7,9].

Одним, з показників, що характеризують якість лікарських засобів, є мікробіологічна чистота. Високий рівень мікробної контамінації істотно впливає на якість готових лікарських засобів і становить велику небезпеку, як для стабільності препарату, так і для людини. Крім руйнування лікарських речовин, мікроорганізми здатні продукувати різні токсини, органічні кислоти, аміни, що можуть стати причиною різкого погіршення стану хворого.