

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.451.13; 615.451.16; 615.43

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ЯКІСТЬ ТАБЛЕТОК «КАЛЬЦИТИН ФОРТЕ»

© **Н. М. Белей, Т. А. Грошовий, А. П. Левицький**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
ДП «Інститут стоматології», Одеса*

Резюме: у статті наведено результати дослідження впливу кількісних факторів на показники якості таблеток «Кальцитин форте» і властивості мас для таблетування. На основі проведеного експерименту були визначені оптимальні межі кількостей допоміжних речовин в складі таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D₃ і кислоту аскорбінову.

Ключові слова: таблетки, кальцію цитрат, лецитин, вітамін D₃, кислота аскорбінова, допоміжні речовини, основні показники якості таблеток.

Вступ. Для правильного розвитку і росту організму, формування і підтримки кісток та зубів необхідна достатня кількість іонів кальцію, дефіцит яких сприяє розвитку різних патологій, найскладнішою з яких є остеопороз [10,12]. Це захворювання вже набуло характеру епідемії й є однією з основних проблем охорони здоров'я в розвинених країнах [6, 7, 11].

Харчування, збагачене кальцієм, а також додаткове вживання препаратів на його основі займають важливе місце серед профілактичних заходів щодо розвитку остеопорозу в усіх вікових періодах. Більш ефективні лікарські засоби ті, до складу яких, разом із кальцієм, входять компоненти з остеотропною активністю [3, 4, 13].

Фосфоліпіди, до яких належать лецитин, є унікальними речовинами, оскільки завдяки своїм властивостям можуть застосовуватися для профілактики і лікування різноманітних патологій [2, 5]. Їх важливою біологічною функцією є вплив на мінералізацію та посилення кісткоутворення. Це робить лецитин перспективним засобом у терапії захворювань кісткової системи в комбінації із препаратами кальцію,

вітаміном D₃, який сприяє кращому засвоєнню іонів кальцію, і кислотою аскорбіною, яка є необхідною для утворення та регенерації сполучної і кісткової тканин [8].

Раніше нами було обґрунтовано доцільність створення комбінованого лікарського засобу у формі таблеток для розжовування, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D₃ і кислоту аскорбінову, та проведені експериментальні дослідження з вибору допоміжних речовин, які б покращували фармако-технологічні властивості сумішей для таблетування і основні показники якості таблеток на основі вищевказаної комбінації [1].

Методи дослідження. З метою встановлення оптимального співвідношення відібраних речовин у складі таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D₃ і кислоту аскорбінову, під умовною назвою «Кальцитин форте» необхідно було дослідити залежність якості даного лікарського засобу від їх вмісту. Для цього вивчалися вплив кількісних факторів (табл.1) на фармако-технологічні властивості сумішей для таблетування, а також на основні показники якості досліджуваних таблеток. Використовували дробний фак-

Таблиця 1. Кількісні фактори, які вивчалися при розробці оптимального складу і технології таблеток «Кальцитин форте»

| Фактор | Рівні факторів | |
|---|----------------|-------------|
| | нижній «-» | верхній «+» |
| x ₁ – маса Таблетози 80, г | 0,0150 | 0,0200 |
| x ₂ – маса сорбіту, г | 0,0150 | 0,0200 |
| x ₃ – маса МКЦ 12, г | 0,0060 | 0,0080 |
| x ₄ – маса Просолву 90, г | 0,0060 | 0,0080 |
| x ₅ – маса ПВП, г | 0,0060 | 0,0080 |
| x ₆ – маса Колідону 17 PF, г | 0,0060 | 0,0080 |
| x ₇ – маса кремнію діоксиду, г | 0,0000 | 0,0041 |

торний експеримент типу 2^{7-4} , що дозволяє відсіяти ті допоміжні речовини, які недоцільно вводити у склад таблетованого лікарського засобу [9].

План експерименту та результати досліджень таблеток «Кальцитин форте» наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових сумішей для таблетування і таблеток «Кальцитин форте»

| № серії | x ₁ | x ₂ | x ₃ | x ₄ | x ₅ | x ₆ | x ₇ | y ₁ | y ₂ | y ₃ | y ₄ | y ₅ | y ₆ | y ₇ |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | - | - | - | + | + | + | - | 7,47 | 0,59 | 9,0 | 0,50 | 45,3 | 0,09 | 68 |
| 2 | - | + | - | - | + | - | + | 7,04 | 0,65 | 3,0 | 0,83 | 45,2 | 0,10 | 75 |
| 3 | + | - | - | - | - | + | + | 6,99 | 0,60 | 9,0 | 0,61 | 44,8 | 0,15 | 82 |
| 4 | + | + | - | + | - | - | - | 7,53 | 0,61 | 9,0 | 0,86 | 52,7 | 0,18 | 79 |
| 5 | - | - | + | + | - | - | + | 7,17 | 0,59 | 8,0 | 0,78 | 54,5 | 0,19 | 80 |
| 6 | - | + | + | - | - | + | - | 7,41 | 0,64 | 10,0 | 0,55 | 54,3 | 0,19 | 85 |
| 7 | + | - | + | - | + | - | - | 7,40 | 0,61 | 8,0 | 0,65 | 53,7 | 0,19 | 75 |
| 8 | + | + | + | + | + | + | + | 7,37 | 0,58 | 9,0 | 0,57 | 55,2 | 0,19 | 69 |

Примітки: y₁ – плинність маси для таблетування, г/с; y₂ – насипна густина, г/см²; y₃ – здатність до усадки, мл; y₄ – однорідність маси таблеток, ± 5 %; y₅ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₆ – стираність таблеток, %; y₇ – розпадання таблеток, хв.

Результати й обговорення. Отримані результати досліджень піддавали статистичній обробці. Взаємозв'язок між вивченими факторами та параметрами якості таблеток «Кальцитин форте» встановлювали за допомогою рівнянь регресії першого порядку.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та плинністю маси для таблетування описується наступним рівнянням регресії:

$$y_1 = 7,298 + 0,025x_1 + 0,04x_2 + 0,04x_3 + 0,088x_4 + 0,023x_5 + 0,013x_6 - 0,155x_7$$

Дана функція мінімізується. Як видно з даного рівняння, всі фактори негативно впливають на плинність маси для таблетування, крім збільшення вмісту кремнію діоксиду в її складі.

Рівняння наступного вигляду описує вплив кількісних факторів на насипну густина маси для таблетування:

$$y_2 = 0,609 - 0,0088x_1 + 0,0113x_2 - 0,0038x_3 - 0,0163x_4 - 0,0013x_5 - 0,0063x_6 - 0,0038x_7$$

Взаємозв'язок між вивченими факторами і здатністю суміші для таблетування до усадки описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3 = 8,125 + 0,625x_1 - 0,375x_2 + 0,625x_3 + 0,625x_4 - 0,875x_5 + 1,125x_6 - 0,875x_7$$

Аналіз рівняння показав, що вивчений показник збільшується лише при зростанні вмісту сорбіту у складі таблеток «Кальцитин форте». Негативний, однаково виражений вплив на здатність до усадки мають фактори x₇, x₅, та x₂. Всі інші – покращують даний показник, особливо це характерно при збільшенні вмісту Колідону 17 у складі таблеток.

Залежність однорідності маси таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітаміни, від вивчених кількісних факторів описується таким рівнянням регресії:

$$y_4 = 0,667 + 0,0038x_1 + 0,0338x_2 - 0,0313x_3 + 0,0088x_4 - 0,0313x_5 - 0,1113x_6 + 0,0288x_7$$

З рівняння випливає, що яскраво негативний вплив на однорідність маси таблеток «Кальцитин форте» має збільшення вмісту Колідону 17 рF в їх складі; в три рази менше, але теж погіршує даний показник зростання кількості МКЦ 12 і ПВП у складі досліджуваних таблеток. Всі інші фактори викликають незначне покращення однорідності маси таблеток. Найменш характерно це для Таблетози 80.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю таблеток «Кальцитин форте» до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії:

$$y_5 = 50,713 + 0,888x_1 + 1,138x_2 + 3,713x_3 + 1,213x_4 - 0,863x_5 - 0,813x_6 - 0,788x_7$$

Як видно з даного рівняння, перші чотири фактори покращують стійкість таблеток «Кальцитин форте» до роздавлювання. Найбільше зростає значення міцності при збільшенні вмісту МКЦ 12 у складі таблеток. При введенні ПВП, кремнію діоксиду і Колідону 17 рF в більших кількостях практично однаковою мірою погіршується даний показник.

Рівняння наступного вигляду описує вплив кількісних факторів на стійкість таблеток «Кальцитин форте» до стирання:

$$y_6 = 99,84 - 0,018x_1 - 0,005x_2 - 0,03x_3 - 0,003x_4 + 0,018x_5 + 0,005x_6 + 0,0025x_7$$

Встановлено, що найбільше стираність таблеток змінюється під впливом трьох факторів: x₁, x₃ і x₅. Причому x₁ і x₃ покращують вивчений показник, а x₅ – маса ПВП на одну таблетку – суттєво його погіршує.

Висновки. 1. Встановлено вплив 7-ми кількісних факторів, що вивчалися на 2-х рівнях,

на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей для таблетування і основні показники якості таблеток «Кальцитин форте».

2. Виявлено найбільш суттєві кількісні фактори, які мають позитивний вплив на якість таблеток «Кальцитин форте». До них належать фактори X_2 , X_3 , X_4 , X_5 .

3. За допомогою математичного планування

експерименту, а саме методу випадкового балансу, були відсіяні неперспективні комбінації для створення таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітаміни. Серед них – поєднання кремнію діоксиду, сорбіту, ПВП і Просолву.

4. Розроблено склад і технологію таблеток для розжовування на основі комбінації кальцію цитрату, лецитину, вітаміну D_3 і кислоти аскорбінової.

Література

1. Белей Н. М. Вивчення впливу допоміжних речовин на основні показники таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітаміни / Н. М. Белей, Т. А. Грошовий, А. П. Левицький // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 10. – С. 38–41.

2. Биологическая активность соевых фосфолипидов / О. М. Ипатова, Н. Н. Прозоровская, Т. И. Торховская [и др.] // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 436–450.

3. Дедух Н. В. Морфологічні аспекти та медикаментозна терапія остеопорозу / Н. В. Дедух, Л. Д. Горидова, К. К. Романенко // Клінічна фармація. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 57–62.

4. Калашников А. В. Принципы фармакотерапии остеопороза / А. В. Калашников // Фармакологічний вісник. – 1998. – № 5. – С. 11–14.

5. Левицкий А. П. Биологическая роль лецитина и лечебно-профилактическое действие лецитиновых препаратов / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 1995. – № 3. – С. 252–258.

6. Поровознюк В. В. Остеопороз – проблема XXI століття / В. В. Поровознюк // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10. – С. 38–41.

7. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз / Л. Я. Рожинская. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 196 с.

8. Спиричев В. Б. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза / В. Б. Спиричев // Вопросы питания. – 2003. – № 1. – С. 34–43.

9. 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.

10. Berger M. L. Consensus development panel on osteoporosis prevention diagnosis and therapy / M. L. Berger // South medicine journal. – 2001. – Vol. 94, № 6. – P. 569–573.

11. Davidson M. Osteoporosis update / M. Davidson, M. Desimone // Clinical review. – 2002. – Vol. 12, № 4. – P. 75–82.

12. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women / E. S. Siris, P. D. Miller, E. Barrett-Connor [et al.] // Jama. – 2001. – Vol. 286, № 33. – P. 2815–2822.

13. Mustafina L. M. Calcium, magnesium, copper and zinc ions in the complex prophylaxis of generalized parodontitis in postmenopausal females / L. M. Mustafina, M. Y. Gerasimenko // Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 58–61.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КАЧЕСТВО ТАБЛЕТОК «КАЛЬЦИТИН ФОРТЭ»

Н. М. Белей, Т. А. Грошовый, А. П. Левицкий

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
ГП «Институт стоматологии», Одесса*

Резюме: проведено исследование влияния количественных факторов на показатели качества таблеток «Кальцитин форте» и свойства таблетированных масс. В результате проведенного эксперимента были определены оптимальные границы количества вспомогательных веществ в составе таблеток, содержащих кальция цитрат, лецитин, витамин D_3 и аскорбиновую кислоту.

Ключевые слова: таблетки, кальция цитрат, лецитин, витамины, вспомогательные вещества, основные показатели качества таблеток.

RESEARCH OF INFLUENCE OF QUANTITATIVE FACTORS ON QUALITY OF TABLETS «CALCITHIN FORTE»

N. M. Beley, T. A. Hroshovyi, A. P. Levytskyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SE "Institute of Dentistry" Odessa

Summary: research of an effect of quantitative factors on indices of quality of tablets «Calcithin forte» and on properties of mass for tabulating was carried out. Optimum scopes of amounts of auxiliary matters in composition of tablets, which containing calcium citrates, lecithin, vitamin D₃ and ascorbic acid, was determined on the basis of conducted experiment.

Key words: tablets, calcium citrate, lecithin, vitamins, auxiliary matters, basic indices of tablets.

Рекомендовано д-м хім. наук, проф. В. П. Новіковим

УДК 615.012:615.322:615.453:612.017.2:582.282.23

ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ХАРЧОВИХ БІЛКІВ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

©В. І. Чуєшов, А. І. Божков*, І. В. Сайко, О. А. Манський, В. Д. Рибачук

Національний фармацевтичний університет, Харків

*Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна**

Резюме: досліджено технологічні властивості субстанції на основі клітин пекарських дріжджів та рослинного білка соняшника. Обґрунтовано вибір лікарської форми.

Ключові слова: пекарські дріжджі, технологічні властивості, таблетки.

Вступ. Використання сучасного високопродуктивного устаткування і поява на фармацевтичному ринку значної кількості ліків призвела до їх широкої доступності в роздрібній аптечній торгівлі, внаслідок чого значна кількість населення вживає лікарські препарати без консультації з лікарем, часто безсистемно, що на тлі несприятливої екологічної ситуації спричиняє зниження або пригнічення загального імунітету людини.

Під дією різних техногенних чинників відбувається мутація відомих видів мікроорганізмів з появою у них нових вірулентних властивостей [3], що також ослаблює імунну систему людини. Тому є актуальною розробка заходів, які сприяють підвищенню опору організму людини щодо впливу шкідливих факторів зовнішнього середовища.

Мета роботи – розробка лікарського засобу з імуномодельовальною дією на основі природних сполук. Загальновідомо, що лікарські засо-

би з природної сировини мають більш «м'який» терапевтичний ефект і не призводять до побічних ефектів порівняно з синтетичними препаратами аналогічної фармакологічної дії.

Об'єктами для даних науково-експериментальних досліджень обрано природні субстанції різних груп класифікаційної належності – клітинні стінки пекарських дріжджів і рослинний білок соняшника. Вибір даних компонентів зумовлений виявленою в процесі скринінгового вивчення імуностимулювальною дією [1] та їх природним походженням. Із стінки пекарних дріжджів виділений полісахарид – бета-глюкан, який впливає на клітки Лангерганса і макрофаги шкіри, проявляючи імуностимулювальний ефект [1]. Для посилення ефекту до складу запропоновано ввести рослинний білок соняшника.

Методи дослідження. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей проводилось згідно з методиками ДФУ [4].