

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. П.Д. Пашнєвим

УДК 615.014.21: 615.234.4 + 615.225.2/.272.4

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК – ЯДЕР ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

© М.Б. Демчук, Т.А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: досліджено основні фізико-хімічні та технологічні характеристики субстанцій фамотидину та тіотриазоліну. За допомогою методу дисперсійного аналізу вивчено вплив п'яти груп допоміжних речовин на основні показники таблеток-ядер фамотидину з тіотриазоліном, отриманих методом прямого пресування.

Ключові слова: таблетки, фамотидин, тіотриазолін, допоміжні речовини.

Вступ. Кислотозалежні захворювання займають провідне місце у структурі патологій шлунково-кишкового тракту. Важливою частиною їх патогенетичної терапії є блокатори H_2 -гістамінових рецепторів. До представників цієї групи лікарських засобів належить високоселективний препарат – фамотидин. Його фармакологічні властивості характеризуються значним і надійним інгібуванням соляної кислоти в шлунку, відсутністю значних побічних проявів [1].

Одними з можливих причин зниження активності регенераційних процесів при ерозивно-виразкового ураженнях верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є інтенсифікація пероксидації, накопичення проміжних продуктів вільнорадикального окислення ліпідів клітинних мембран. Все це зумовлює доцільність використання антиоксидантів. Тіотриазолін поєднує в собі мембраностабілізуючу, репаративну, протизапальну, імуномодельючу дії, завдяки яким позитивно впливає на різні ланки патогенезу. Численні експериментальні та клінічні дослідження засвідчили, що комбіноване застосування тіотриазоліну з фамотидином супроводжується посиленням терапевтичного ефекту антисекреторного препарату. Це проявляється більш інтенсивним, ніж при монотерапії, зменшенням площі виразок та підвищенням якості загоєння виразкового дефекту [4-7].

Мета дослідження – створення нового таблетованого засобу на основі фамотидину та тіотриазоліну для лікування кислотозалежних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Методи дослідження. У роботі використовували метод математичного планування експерименту, який дозволив оцінити вплив досліджуваних допоміжних речовин на фармако-технологічні показники отриманих таблеток [3]. Досліджували субстанції фамотидину фірми «Union Quimico Farmaceutica» (Іспанія) та тіотриазоліну виробництва ДП «Завод хімічних реак-

тивів» Інституту монокристалів НАН України, а також допоміжні речовини, дозволені до використання в медичній практиці.

Для вибору раціонального способу здійснення технологічного процесу нами досліджувались основні фізико-хімічні та фармако-технологічні характеристики субстанцій.

Субстанція фамотидину – це кристалічний порошок білого або жовтувато-білого кольору з частинками у формі призм та паличок, які мають лінійні розміри до 50 мкм. Характеризується доброю спрессовуваністю, що зумовлює погіршення плинності.

Субстанція тіотриазоліну – це білий кристалічний порошок з ізодіаметричними частинками неправильної форми з розмірами 170 – 300 мкм. У порошок тіотриазоліну присутня невелика фракція з частинками розміром до 50 мкм. Завдяки круглій формі часток з основним розміром більше 100 мкм і незначній кількості дрібної фракції субстанція тіотриазоліну має високу плинність, насипну густину до і після усадки.

Задовільні фізичні та технологічні властивості порошку тіотриазоліну дозволяють обрати метод прямого пресування для отримання таблеток фамотидину з тіотриазоліном.

При складанні рецептури таблеток-ядер фамотидину з тіотриазоліном як план експерименту використовували п'ятифакторний план на основі латинського квадрата третього порядку [3].

На підставі результатів попередніх експериментальних досліджень обрано допоміжні речовини, які умовно розділили на п'ять груп. Критерієм віднесення допоміжних речовин до тієї чи іншої групи була їх належність до одного класу хімічних сполук: група А – зразки мікрокристалічної целюлози (МКЦ) (a_1 – МКЦ марки 102, a_2 – МКЦ 122, a_3 – МКЦ 112, a_4 – МКЦ 301, a_5 – МКЦ 250), група В – зразки лактози (b_1 – Ludipress, b_2 – таблетоза 80, b_3 – сорбіт, b_4 – лактоза, b_5 – фар-

матоза 22); або їхні технологічні властивості: група С – розпушувачі (c_1 – крохмаль картопляний, c_2 – кросповідон XL-10, c_3 – натрій кроскармелоза, c_4 – натрій крохмаль гліколят, c_5 – натрій карбоксиметил крохмаль), група D – ковзні речовини (d_1 – тальк, d_2 – вітацель, d_3 – аеросил, d_4 – арбо-

цель 300, d_5 – ГПМЦ 606), група E – змазувальні речовини (e_1 – кальцію стеарат, e_2 – магнію стеарат, e_3 – кислота стеаринова, e_4 – натрій стеарил фумарат, e_5 – натрій лаурилсульфат). Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток-ядер фамотидину з тіотріазолоном

№ досліджу	A	B	C	D	E	y_1	y_1^I	y_2	y_2^I	y_3	y_3^I	y_4	y_4^I	y_5	y_5^I
1	a_1	b_1	c_1	d_1	e_1	4	4	38	33	99,50	99,80	5,16	5,36	1	3
2	a_1	b_2	c_2	d_2	e_2	4	4	46	56	99,60	99,80	5,15	5,37	1	1
3	a_1	b_3	c_3	d_3	e_3	4	4	73	102	99,75	99,95	5,60	5,40	3	3
4	a_1	b_4	c_4	d_4	e_4	3	4	54	73	99,25	99,45	4,85	4,65	2	1
5	a_1	b_5	c_5	d_5	e_5	3	3	38	35	98,15	98,45	3,55	3,85	1	1
6	a_2	b_1	c_2	d_3	e_4	3	3	49	38	99,80	99,50	3,95	3,85	1	1
7	a_2	b_2	c_3	d_4	e_5	3	3	86	42	99,75	99,85	3,70	3,60	1	1
8	a_2	b_3	c_4	d_5	e_1	5	4	71	79	99,65	99,95	2,25	2,65	4	3
9	a_2	b_4	c_5	d_1	e_2	4	4	30	22	97,50	97,60	7,15	6,95	1	1
10	a_2	b_5	c_1	d_2	e_3	4	4	60	30	98,20	98,10	5,50	5,60	1	3
11	a_3	b_1	c_3	d_5	e_2	3	4	25	25	97,35	97,15	7,95	8,05	1	1
12	a_3	b_2	c_4	d_1	e_3	4	4	39	40	97,80	97,60	5,35	5,15	1	2
13	a_3	b_3	c_5	d_2	e_4	4	3	29	32	98,05	97,95	3,70	3,58	2	1
14	a_3	b_4	c_1	d_3	e_5	4	4	38	41	99,60	99,45	2,95	3,15	1	1
15	a_3	b_5	c_2	d_4	e_1	5	5	59	85	99,65	99,50	4,45	4,25	1	2
16	a_4	b_1	c_4	d_2	e_5	4	4	27	36	97,90	97,65	5,75	5,95	1	2
17	a_4	b_2	c_5	d_3	e_1	4	4	25	28	99,80	99,65	4,75	4,78	2	2
18	a_4	b_3	c_1	d_4	e_2	4	4	41	48	97,95	97,75	5,45	5,43	1	1
19	a_4	b_4	c_2	d_5	e_3	3	3	65	57	98,70	98,55	7,65	7,45	1	2
20	a_4	b_5	c_3	d_1	e_4	4	4	17	19	99,20	99,10	7,05	6,95	1	2
21	a_5	b_1	c_5	d_4	e_3	4	4	31	28	98,90	98,86	6,85	6,65	2	1
22	a_5	b_2	c_1	d_5	e_4	3	3	51	55	99,15	99,05	6,75	6,55	1	1
23	a_5	b_3	c_2	d_1	e_5	4	4	20	31	97,45	97,25	6,25	6,45	1	1
24	a_5	b_4	c_3	d_2	e_1	3	3	39	47	98,35	98,25	6,95	6,88	1	1
25	a_5	b_5	c_4	d_3	e_2	2	3	45	54	99,45	99,25	5,55	5,35	4	2

Примітки: y_1, y_1^I – якість процесу пресування таблеток, бали; y_2, y_2^I – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y_3, y_3^I – стійкість таблеток до стирання, %; y_4, y_4^I – однорідність маси таблеток, %; y_5, y_5^I – час розпадання, хв.

Технологічний процес здійснювався за всіма правилами змішування без додаткового подібнення. Отриману порошкову масу пресували на таблетній машині ударного типу.

Результати й обговорення. Усі 25 дослідів було реалізовано в двох повторностях. Отримані результати дослідження таблеток піддавалися дисперсійному аналізу.

Оцінку якості процесу пресування таблеток (y_i) проводили експерти. При цьому 2 бали виставляли, якщо заповнення матриці проводили вручну, поверхня отриманих таблеток була м'якою з порушенням цілісності. Оцінку 3 отримували таблетки, при пресуванні яких заповнення матричного каналу було неоднорідним, а їх поверхня мала значні дефекти. Якщо процес заповнення матриці проходив рівномірно, сила виштовхування таблеток була невеликою, але поверхня деяких із них мала незначні дефекти, то таблетки отримували 4 бали. Оцінку 5 виставляли у випадку, коли сила виштовхування таблеток із матриці була оптимальною, а їх поверхня гладкою та без дефектів.

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що на процес пресування та якість отриманих таблеток суттєво

впливають чотири фактори: $E > D = A > B$. Серед вивчених змазувальних речовин найбільшою мірою на процес пресування впливали кальцію стеарат та кислота стеаринова, а серед досліджуваних зразків МКЦ – марки 112 і 122. У групі ковзних речовин переважний вплив на характер процесу пресування мали тальк та арбоцель 300. Із досліджуваних зразків лактози, сорбіт мав перевагу над Ludipress та фармато-зою 22.

Одним з визначальних критеріїв для оцінки таблеток, отриманих методом прямого пресування, є їх стійкість до роздавлювання (y_2). Згідно з фармакопейними вимогами [2], таблетки з діаметром 8 мм повинні мати стійкість до роздавлювання не менше 25 Н. Значення міцності таблеток до роздавлювання в декількох дослідах № 9, 11, 17, 20, 23 наближалися до критичних позначок.

Найбільший вплив на показник y_2 проявила група ковзних речовин. Найміцніші таблетки були отримані при використанні арбоцель 300, а також ГПМЦ 606 та аеросилу. При використанні таких розпушувачів, як натрій крохмаль гліколят та кросповідон XL-10 стійкість таблеток фамотидину з тіотріазоліном до роздавлювання підвищувалася. Серед досліджуваних зразків МКЦ виділили вплив МКЦ марок 102 та 122. У групі В перше місце посів сорбіт. Серед змазувальних речовин отримали перевагу кислота стеаринова та кальцію стеарат.

Другим показником, який характеризує механічну стійкість таблеток, є їх здатність до стирання (y_3). При цьому найстійкішими до стирання були таблетки, які містили аеросил та арбоцель 300. На міцність таблеток до стирання позитивний вплив мали змазувальні речовини та зразки МКЦ. Кальцій стеарат та натрій стеарил фумарат покращували стійкість, а кислота стеаринова, натрій лаурил сульфат та магнію стеарат виявляли протилежну дію. Найміцнішими до стирання були таблетки, до складу яких входили МКЦ марок 102 та 122.

Із досліджуваних таблеток більшість не витримала випробування, оскільки втрата в масі при стиранні перевищувала 1 % [2].

Якість процесу пресування таблеток, зокрема однорідність заповнення матриці, значною мірою характеризує такий показник, як однорідність маси таблеток (y_4). Найменше відхилення від середньої маси таблеток спостерігалося при використанні МКЦ 122, яка мала перевагу над МКЦ 112 та МКЦ 102. На однорідність маси таблеток визначальний вплив проявляли натрій лаурилсульфату і кальцій стеарат. Серед ковзних речовин слід виділити аеросил, який переважав над арбоцель 300 і вітацель. Най-

більше відхилення від середньої маси таблеток спостерігали при використанні тальку. Вплив розпушувачів на однорідність маси таблеток можна розмістити в такій послідовності: натрій крохмаль гліколят > натрій карбоксиметил крохмаль > крохмаль картопляний > кросповідон XL-10 > натрій кроскармелоза. При введенні до складу таблеток сорбіту або лактози також досягали бажаних показників однорідності маси.

Результати дисперсного аналізу експериментальних даних часу розпадання таблеток фамотидину з тіотріазоліном показали, що суттєво на цей показник впливають лише розпушувачі та змазувальні речовини ($F_{\text{екс.}} > F_{0,05}$). Найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входили такі розпушувачі: натрій крохмаль гліколят, натрій кроскармелоза, натрій карбоксиметил крохмаль. Вплив змазувальних речовин на час розпадання таблеток можна проілюструвати таким рядом переваг: кальцію стеарат > кислота стеаринова > натрій стеарил фумарат > магнію стеарат > натрій лаурилсульфат.

Проведені дослідження дозволили встановити вплив 25 ексципієнтів на основні показники таблеток фамотидину з тіотріазоліном. Результати засвідчили, що на різні показники кращий вплив мають різні допоміжні речовини. Для вибору кращих із них використовували функцію бажаності [3].

Результати дисперсного аналізу даних функції бажаності показали, що серед зразків МКЦ (фактор А) лідируючі позиції зайняли марки 102 і 122. Серед ковзних речовин (фактор D) найбільший вплив проявляв арбоцель 300, якому незначно поступався аеросил. Найкращі фармако-технологічні показники таблеток отримали при використанні розпушувачів (фактор С): натрій крохмаль гліколяту, крохмалю картопляного. У групі змазувальних речовин перше місце за впливом на узагальнений показник якості зайняв кальцій стеарат. Для фактора В ряд переваг має такий вигляд: таблетоза 80 > сорбіт > фарматоза 22 > лактоза > Ludipress.

Отже, за впливом на фармако-технологічні властивості таблеток найкращими допоміжними речовинами обрано МКЦ 122 (оскільки ця марка МКЦ відрізняється більш низьким вмістом вологи), таблетозу 80, крохмаль картопляний та аеросил (з врахуванням доступності та економічної доцільності), а також кальцію стеарат.

Висновки. 1. Вивчено фізико-хімічні та технологічні властивості субстанції фамотидину та тіотріазоліну. 2. Досліджено вплив п'яти груп допоміжних речовин на основні показники таблеток фамотидину з тіотріазоліном. 3. Із використанням комплексного показника якості таблеток – функції бажаності для подальших досліджень відібрано п'ять допоміжних речовин.

Література

1. Губергриц Н.Б., Слесарева К.Н. Место фамотидина в лечении хронического панкреатита // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №2 (46). – С. 72-80.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний центр”. – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 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. Перекисне окиснення ліпідів та антиоксиданти при виразковій хворобі шлунка / Л.В. Яковлева, Т.С. Сахарова, Н.Д. Бунятян та ін. // Клінічна фармація. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 27-29.
5. Тіотріазолін – ефективний засіб для профілактики та лікування ерозивно-виразкових ушкоджень гастродуоденальної зони / Г. Степанюк, О. Шевчук, А. Степанюк // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 6. – С. 47-49.
6. Шевчук О.К., Степанюк Г.І., Пушкар М.С. Вплив тіотріазоліну на перебіг експериментальної хронічної виразки шлунка // Вісник морфології. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 357-361.
7. Экспериментальное и клиническое обоснование применения тiotриазолина при остром панкреатите / Старосек В.Н., Фомочкин И.И., Скоромный А.Н. // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 4. – С. 77-80.

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЮ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР ФАМОТИДИНА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ

М.Б. Демчук, Т.А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: исследовано основные физико-химические и технологические свойства субстанций фамотидина и тиотриазолина. С помощью метода дисперсионного анализа изучено влияние пяти групп вспомогательных веществ на основные показатели таблеток-ядер фамотидина с тиотриазолином, полученных методом прямого прессования.

Ключевые слова: таблетки, фамотидин, тиотриазолин, вспомогательные вещества.

SELECTION OF EXCIPIENTS FOR THE PURPOSE OF PRODUCTION OF CORE-TABLETS FAMOTIDINE WITH THIOTRIAZOLINE

M.B. Demchuk, T.A. Groshovy

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

Summary: the basic physical and chemical and technological properties of substances famotidine and thiotriazoline are searched. For the help of a method of the dispersive analysis influence of five groups of excipients on the basic properties of core-tablets famotidine with thiotriazoline, received by a method of direct pressing is studied.

Key words: tablets, famotidine, thiotriazoline, excipients.