

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК «ЕСКУВІТ»®

© В.Я. Шалата, С.В. Сур

АТ «Галичфарм»,  
Корпорація «Артеріум»

**Резюме:** за допомогою методу математичного планування експерименту вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток з есцином, обрано допоміжні речовини для подальших досліджень і створення таблеток «Ескувіт».

**Ключові слова:** варикоз, есцин, таблетки, допоміжні речовини.

**Вступ.** Варикоз – це прогресуюча патологія судинної стінки, що супроводжується її розширенням і відкладенням тромботичних нашарувань, створенням варикозних вузлів і пристінкових тромбів, які є джерелом емболії судин і загрозою для життя (інфаркт, інсульт, тромбоз мезентаріальних судин). Лікарі дотепер сперечаються щодо причин недуги. Одні вважають, що це винятково наслідки неправильного стилю життя, інші ж переконані, що у більшості випадків – захворювання генетичне. Варикоз, або варикозне розширення вен на ногах, це недуга всього цивілізованого світу, причому, як показує статистика, відсоток людей з даною хворобою щороку збільшується [2, 4, 6-8].

Одним з ефективних лікарських засобів для профілактики та лікування варикозу, є лікарський засіб «Ескувіт»®, краплі, виробництва ВАТ «Галичфарм» (корпорації «Артеріум»), що має антиексудативну та венотонізуючу дію. Даний лікарський засіб створений на основі каштану кінського екстракту, плоди якого містять есцин – речовину, що застосовується для ефективного лікування венозної недостатності. Екстракт плодів каштану кінського знижує активність лізосомальних ферментів, яка підвищується при хронічних венозних захворюваннях таким чином, що інгібується деградація глікокаліксу (мукополісахаридів) у ділянці капілярних стінок. Шляхом зменшення проникності капілярної стінки пригнічується фільтрація низькомолекулярних протеїнів, електролітів і води у

внутрішньотканинний простір, значне зменшення транскапілярної фільтрації призводить до значного покращення симптомів венозної недостатності (відчуття стомлюваності, важкості і напруженості, свербіж, біль і набряки у ногах) [5].

Створення лікарського засобу «Ескувіт»® частково вирішує питання профілактики та лікування варикозу, проте не вирішує питання зручності його використання споживачем, тому для цього та з метою розширення лінійки лікарської форми і для продовження життєвого циклу препарату на ВАТ «Галичфарм» було прийнято рішення щодо розробки твердої лікарської форми, яка б забезпечувала точність дозування, можливість маскуванню неприємних органолептичних властивостей речовин, зручність у зберіганні і застосуванні.

Мета дослідження – вивчення допоміжних речовин для отримання таблеток «Ескувіт».

**Методи дослідження.** Таблетки «Ескувіт» отримували методом вологої грануляції. При цьому було вивчено чотири якісних фактори на чотирьох рівнях. Перелік якісних факторів та їх рівнів наведений в таблиці 1.

Для вивчення чотирьох факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – греко-латинський квадрат [3]. Таблетки «Ескувіт» готували за класичною схемою методом вологої грануляції. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток «Ескувіт» за основними фармако-технологічними показниками наведені в таблиці 2.

**Таблиця 1.** Допоміжні речовини, які вивчали при створенні таблеток «Ескувіт»

| Фактори<br>1                     | Рівні факторів<br>2   |
|----------------------------------|---|
| А – Наповнювачі на основі цукрів | a <sub>1</sub> - таблетоза 80<br>a <sub>2</sub> - гранулак 70<br>a <sub>3</sub> - сахароза<br>a <sub>4</sub> - фруктоза |

| 1  | 2  |
|--|--|
| В – Наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози та магнію карбонату основного | b <sub>1</sub> - магній карбонат основний<br>b <sub>2</sub> - МКЦ 101<br>b <sub>3</sub> - МКЦ 102<br>b <sub>4</sub> - МКЦ 301  |
| С – Розпушувачі  | c <sub>1</sub> - крохмаль картопляний<br>c <sub>2</sub> - крохмаль кукурудзяний<br>c <sub>3</sub> - натрій кроскармелоза<br>c <sub>4</sub> - колідон ХЛ 10   |
| D – Зв'язуючі речовини   | d <sub>1</sub> - 5% крохмальний клейстер<br>d <sub>2</sub> - 5% розчин гідроксипропілметил целюлози (ГПМЦ)<br>d <sub>3</sub> - 2% розчин метилцелюлози (МЦ)<br>d <sub>4</sub> - 10% розчин полівінілпіролідону (ПВП) |

**Таблиця 2.** Чотирифакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток «Ескувіт»

| Номер досліджу | A              | B              | C              | D              | y <sub>1</sub> | y <sub>1</sub> ' | y <sub>2</sub> | y <sub>2</sub> ' | y <sub>3</sub> | y <sub>3</sub> ' | y <sub>4</sub> | y <sub>4</sub> ' | y <sub>5</sub> | y <sub>5</sub> ' |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| 1              | a <sub>1</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>1</sub> | 1,36           | 1,44             | 148,8          | 139,3            | 0,19           | 0,21             | 30             | 34               | 0,64           | 0,68             |
| 2              | a <sub>1</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>4</sub> | 1,55           | 1,61             | 58,6           | 62,0             | 0,43           | 0,47             | 25             | 23               | 1,58           | 1,62             |
| 3              | a <sub>1</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>2</sub> | 1,22           | 1,31             | 55,3           | 56,0             | 0,10           | 0,12             | 12             | 11               | 1,13           | 1,18             |
| 4              | a <sub>1</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>3</sub> | 1,37           | 1,45             | 126,0          | 132,0            | 0,17           | 0,18             | 58             | 64               | 0,81           | 0,9              |
| 5              | a <sub>2</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>3</sub> | 1,23           | 1,32             | 101,6          | 100,0            | 0,28           | 0,30             | 26             | 28               | 0,27           | 0,32             |
| 6              | a <sub>2</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>2</sub> | 0,89           | 1,01             | 68,6           | 65,3             | 0,12           | 0,14             | 50             | 55               | 0,70           | 0,73             |
| 7              | a <sub>2</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>4</sub> | 1,16           | 1,22             | 181,3          | 187,0            | 0,31           | 0,34             | 65             | 68               | 0,62           | 0,64             |
| 8              | a <sub>2</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>1</sub> | 0,96           | 1,04             | 71,3           | 68,3             | 0,39           | 0,43             | 12             | 13               | 0,75           | 0,75             |
| 9              | a <sub>3</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>4</sub> | 1,31           | 1,45             | 150,3          | 153,3            | 0,10           | 0,11             | 12             | 14               | 1,05           | 1,17             |
| 10             | a <sub>3</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>1</sub> | 1,59           | 1,76             | 131,6          | 132,6            | 0,12           | 0,14             | 48             | 54               | 1,17           | 1,19             |
| 11             | a <sub>3</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>3</sub> | 1,33           | 1,45             | 106,0          | 109,0            | 0,13           | 0,16             | 32             | 28               | 0,99           | 1,12             |
| 12             | a <sub>3</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>2</sub> | 1,28           | 1,34             | 100,0          | 104,0            | 0,25           | 0,28             | 25             | 27               | 0,88           | 0,93             |
| 13             | a <sub>4</sub> | b <sub>1</sub> | c <sub>4</sub> | d <sub>2</sub> | 1,42           | 1,54             | 93,3           | 93,0             | 0,53           | 0,55             | 65             | 70               | 0,96           | 1,02             |
| 14             | a <sub>4</sub> | b <sub>2</sub> | c <sub>3</sub> | d <sub>3</sub> | 1,70           | 1,89             | 51,6           | 54,6             | 0,65           | 0,67             | 21             | 23               | 1,52           | 1,65             |
| 15             | a <sub>4</sub> | b <sub>3</sub> | c <sub>2</sub> | d <sub>1</sub> | 0,99           | 1,18             | 81,0           | 77,0             | 0,32           | 0,33             | 60             | 64               | 0,98           | 1,05             |
| 16             | a <sub>4</sub> | b <sub>4</sub> | c <sub>1</sub> | d <sub>4</sub> | 1,33           | 1,45             | 62,6           | 62,3             | 0,58           | 0,62             | 49             | 54               | 0,83           | 0,93             |

**Примітки:** y<sub>1</sub> і y<sub>1</sub>' – однорідність маси таблеток «Ескувіт» першої та другої серії відповідно, ±%;

y<sub>2</sub> і y<sub>2</sub>' – стійкість таблеток до роздавлюванн першої та другої серії відповідно, Н;

y<sub>3</sub> і y<sub>3</sub>' – стиранисть таблеток першої та другої серії відповідно, %;

y<sub>4</sub> і y<sub>4</sub>' – розпадання таблеток першої та другої серії відповідно, хв;

y<sub>5</sub> і y<sub>5</sub>' – водопоглинання таблеток, %.

**Результати й обговорення.** Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали статистичну значущість всіх чотирьох факторів на вивчені відгуки. Встановлено, що однорідність маси таблеток «Ескувіт» у всіх серіях дослідів не перевищувала ±2%. При цьому встановлено, що найменше відхилення від середньої маси таблеток «Ескувіт» спостерігається при використанні гранулаку 70 та таблетози 80 із групи цукрів, МКЦ 102 та МКЦ 132 – з групи мікрокристалічних целюлоз, крохмалю (картопляного та кукурудзяного) та натрій кроскармелози – з групи розпушувачів, розчину ГПМЦ та крохмального клейстеру – з групи зв'язуючих речовин.

Стійкість таблеток «Ескувіт» до роздавлювання суттєво відрізнялась залежно від складу допоміжних речовин, тому їх вплив розглядали за допомогою рисунків. Вплив природи цукрів на стійкість таблеток «Ескувіт» до роздавлювання показано на рисунку 1.

Як видно з рисунку 1, найбільш стійкі таблетки «Ескувіту» до роздавлювання стали при використанні сахарози (середнє значення 123,3 Н), наступні місця займають гранулак 70 (105,4 Н), таблетоза 80 (97,2 Н) та фруктоза (71,9 Н).

Вплив природи мікрокристалічної целюлози та магнію карбонату основного на стійкість

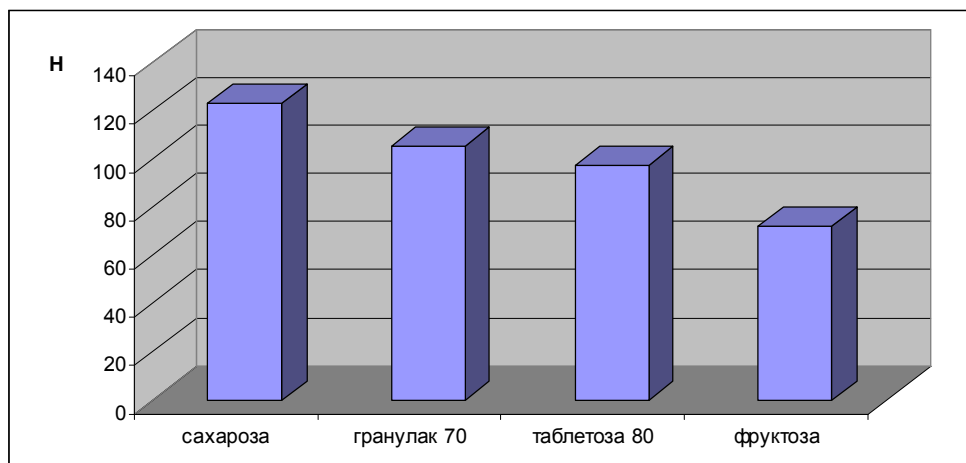


Рис. 1. Вплив природи цукрів на стійкість таблеток «Ескувіту» до роздавлювання.

таблеток «Ескувіту» до роздавлювання показано на рисунку 2.

Аналіз рисунку показав, що ранжований ряд переваг для вивчених речовин за впливом на стійкість таблеток «Ескувіт» до роздавлювання має такий вигляд: магній карбонат основний (122,4 Н) > МКЦ 102 (106,5 Н) > МКЦ 301 (90,8 Н) > МКЦ 101 (78,1 Н).

Подібним чином розглядали рисунки для інших вивчених факторів та відгуків. Серед розпушуючих речовин найбільшу стійкість таблеток «Ескувіт» до роздавлювання забезпечує поліплаздон ХЛ 10, який має суттєву перевагу над крохмалем кукурудзяним і картопляним, а також натрій кроскармелозою.

Серед зв'язуючих речовин найбільшу міцність таблеток «Ескувіт» до роздавлювання забезпечують розчин ПВП і крохмальний клейстер, які мають перевагу над розчинами МЦ та ГПМЦ. Зазначимо, що за показником міцності таблетки «Ескувіту» у всіх серіях дослідів відповідали фармакопейним вимогам.

Аналіз впливу допоміжних речовин на стиранисть таблеток показав, що найкращі результати отримували при використанні сахарози (середнє значення 0,16 %), таблетози 80 (0,23 %), гранулаку 70 (0,29 %), найгірші показники – при використанні фруктози (0,53 %).

Серед вивчених зразків мікрористалічної целюлози найменше значення стиранисті таблеток отримували при використанні МКЦ 102 (з показником 0,23 %), наступні місця займають магній карбонат основний (0,28 %), МКЦ 101 (0,34 %) та МКЦ 301 (0,36 %).

В групі розпушувачів найменше значення стиранисті таблеток «Ескувіт» забезпечує крохмаль картопляний (середнє значення 0,27 %), наступні місця займають поліплаздон ХЛ 10 (0,29 %), натрій кроскармело́за (0,32 %) та крохмаль кукурудзяний (0,33 %).

Серед вивчених зволожувачів найкращі результати щодо стиранисті таблеток «Ескувіт» отримано при використанні 5% розчину ГПМЦ (0,26%), наступними йдуть – 5%–крохмальний

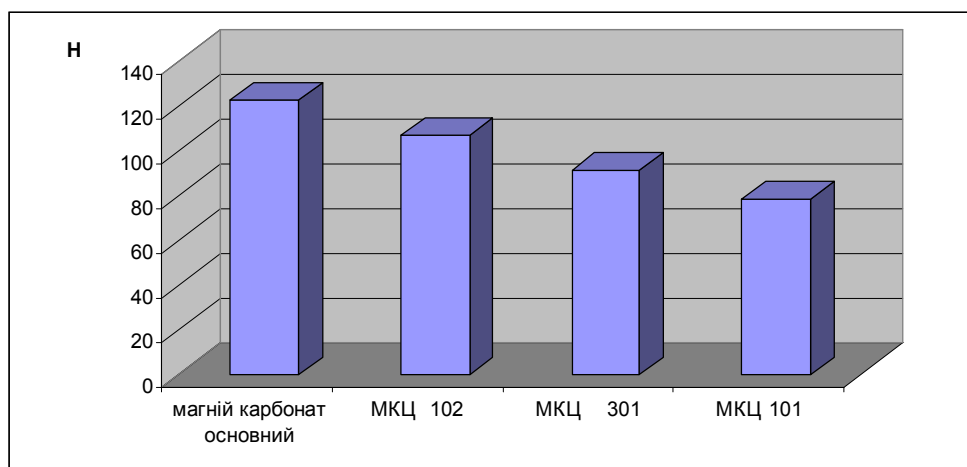


Рис. 2. Вплив наповнювачів на міцність таблеток «Ескувіту» до роздавлювання.

клейстер (0,27%), 2 % розчин МЦ (0,32) та 10 % розчин ПВП (0,37 %).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що допоміжні речовини суттєво впливають на час розпадання таблеток «Ескувіт». Так, при вивченні допоміжних речовин на основі цукрів встановлено, що найшвидше розпадаються таблетки при використанні сахарози (середнє значення 30 хв), наступні місця займають таблетоза 80 (32,1 хв), гранулак 70 (39,6 хв) та фруктоза (50,7 хв).

Магній карбонат основний та вивчені зразки мікрокристалічної целюлози суттєво збільшують час розпадання таблеток «Ескувіт». Так, при використанні магнію карбонату основного час розпадання таблеток складав 32 хв, а МКЦ 102 – 40 хв.

Вплив вивчених розпушувачів на час розпадання таблеток «Ескувіт» дуже суттєвий. При використанні натрій кроскармелози середнє значення часу розпадання таблеток складає 14,7 хв, крохмалю кукурудзяного – 34,7 хв, крохмалю картопляного – 41,5 хв та поліплазодону XL 10 – 54,7 хв.

Серед вивчених зволожувачів найменший час розпадання таблеток «Ескувіт» забезпечує 2 % розчин МЦ 16 (35 хв), на наступних місцях знаходяться 10% ПВП (38,7 хв), 5% крохмальний клейстер (39,3 хв) та 5 % розчин ГПМЦ 611 (39,3 хв).

Оскільки таблетки «Ескувіт» містять екстрактивні речовини, вивчали вплив на їх властивості вологи при 80 % волозі ексикатора. Встановлено, що найменше водопоглинання таблеток

ми вологи спостерігається при використанні як допоміжних речовин гранулаку 70 (0,79 %), магнію карбонату основного (0,77 %), крохмалю картопляного (0,83 %), 5 % крохмального клейстеру (0,90 %).

Проведені дослідження дозволили встановити вплив основних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Ескувіт». За показниками однорідності маси таблеток, їх стійкості до роздавлювання та стираності у більшості серій дослідів отримали результати згідно з вимогами ДФ України. За показником часу розпадання отримані таблетки «Ескувіту» тільки у трьох серіях дослідів розпадались за час менший 15 хв, що вказує на необхідність продовження дослідів з метою встановлення оптимального співвідношення допоміжних речовин в складі створюваних таблеток.

За сукупністю основних показників таблеток «Ескувіт» для подальших досліджень відібрані магній карбонат основний, гранулак 70, натрій кроскармелоза та крохмальний клейстер. Встановлено, що для зменшення вологопоглинання таблеток «Ескувіт» необхідно покривати їх захисною полімерною оболонкою.

**Висновки.** 1. Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Ескувіт».

2. Встановлено, що для отримання таблеток «Ескувіт», які містять оптимальну, точно розраховану дозу есцину раціонально використовувати гранулак 70, магній карбонат основний, натрій кроскармелозу та крохмальний клейстер.

## Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків:PIPEГ, 2001. – 556 с.
2. Дрюк Н.Ф., Чернуха Л.М., Гуч А.А. Варикозная болезнь – простая и/или сложная проблема? //Doctor. – 2003. – № 4. – С. 66-69.
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. Сухарев И.И. Варикозная болезнь нижних конечностей // Лікування та діагностика – 2000. – № 2. – С. 33-38.
5. Чайка Л.О. Дослідження антиексудативної дії Ескувіту – препарату на основі екстракту плодів гіркокаштану звичайного / Л.О. Чайка, С.В. Лукашов, С.М. Комісаренко [та ін.] // Режим доступу: <http://www.farmacomua.narod.ru>

6. Maksimovic ZV, Maksimovic M, Jadranin D, Kuzmanovic I, Andonovic O. Medicamentous treatment of chronic venous insufficiency using semisynthetic diosmin—a prospective study. *Acta Chir Iugosl.* 2008;55(4):53-9.
7. Raju S, Negljin P. Stents for chronic venous insufficiency: why, where, how and when—a review. *J Miss State Med Assoc.* Jul 2008;49(7):199-205.
8. Tsai S, Dubovoy A, Wainess R. Severe chronic venous insufficiency: magnitude of the problem and consequences. *Ann Vasc Surg.* 2005;19:705-11.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК “ЭСКУВИТ”®

**В.Я. Шалата, С.В. Сур**

АО «Галичфарм»,  
Корпорация «Артериум»

**Резюме:** с помощью метода математического планирования эксперимента изучено влияние вспомогательных веществ четырех групп на фармако-технологические свойства таблеток с эсцином.

**Ключевые слова:** варикоз, эсцин, таблетки, вспомогательные вещества, математическое планирование эксперимента.

## COMPARATIVE ESTIMATION OF EXCIPIENTS FOR THE CREATION PURPOSE OF TABLETS “ESKUVIT”®

**V.Ya. Shalata, S.V. Sur**

Joint-stock company “Galychpharm”,  
Corporation “Arterium”

**Summary:** by means of mathematical planning experiment method influence of four groups' excipients on farmako-technological properties of tablets with escyn is studied.

**Key words:** varices, escyn, tablets, excipients, mathematical planning experiment method.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. П.Д. Пашневим  
УДК 615.014.67

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РЕЖИМІВ РОБОТИ УСТАНОВКИ ПСЕВДОЗРІДЖЕНОГО ШАРУ НА СТИРАНІСТЬ ТАБЛЕТОК ФАМОТИДИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

© **М.Б. Демчук**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**Резюме:** досліджено вплив режимів роботи установки псевдозрідженого шару на стираність таблеток фамотидину з тіотриазоліном. За допомогою методу регресійного аналізу вивчено оптимальні значення температури повітря під газорозподільною решіткою та час циркуляції таблеток-ядер в установці для покриття.

**Ключові слова:** установка псевдозрідженого шару, стираність, таблетки, фамотидин, тіотриазолін.

**Вступ.** Завершальною технологічною операцією при створенні таблеток з оболонкою є процес нанесення покриття. Одним з високоефективних способів утворення плівки на таблетках є метод псевдозрідженого шару. Він дозволяє оптимізувати технологію покриття, наносити обо-

лонку на таблетки різних форм та розмірів з плівкоутворюючих систем на водній основі. Однак при застосуванні цього методу таблетки повинні мати підвищену міцність до стирання, оскільки утворений порошок може проникати у оболонку плівку, надаючи їй горбкуватості [2, 5]. Тому