

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ТАБЛЕТОК, ЩО МІСТЯТЬ КАЛЬЦІУ ЦИТРАТ, ЛЕЦИТИН І ВІТАМІНИ

© Н.М. Белей, Т.А. Groшовий, А.П. Левицький

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
ДУ "Інститут стоматології АМН України", Одеса

Резюме: у статті наводяться результати дослідження впливу допоміжних речовин на властивості мас для таблетування і основні показники таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин, вітамін D₃ і кислоту аскорбінову. Для подальших досліджень відібрані ті допоміжні речовини, які забезпечили найкращі результати вивчених показників.

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

Вступ. Швидкий темп розвитку науково-технічного прогресу, погіршення екологічної ситуації і неповноцінне харчування – все це негативно відбивається на здоров'ї людини.

Дієтологічні дані свідчать про те, що населення вживає значно менше кальцію, ніж того вимагають фізіологічні норми. Це сприяє розвитку різних патологій, пов'язаних із його дефіцитом, серед яких домінують стоматологічні захворювання та зменшення щільності кісток аж до виникнення остеопорозу [3].

Препарати на основі солей кальцію включені у всі програми лікування захворювань, пов'язаних із низьким рівнем даного іона [5, 8]. До того ж, більшу ефективність мають лікарські засоби, до складу яких, поряд з кальцієм, входять компоненти з остеотропною активністю. Такими речовинами є вітамін D, який служить каталізатором засвоєння кальцію в організмі і кислота аскорбінова, при дефіциті якої порушується кальцієвий гомеостаз, виникає генералізоване порушення біосинтезу колагену, що негативно відбивається на кістковій системі, вона необхідна для створення та регенерації сполучної і кісткової тканини [7].

Перспективним лікарським засобом для профілактики та лікування остеопенії та остеопорозу є лецитин [1, 6, 9]. Він має важливе значення для утворення ядер кристалізації при мінералізації хряща і може виконувати роль стабілізатора аморфного кальцію фосфату. Його лікувально-профілактична дія полягає в посиленні кісткоутворення. Крім того, лецитин сприяє травленню, відновлює мембрани клітин, покращує обмін жирів і засвоєння вітаміну D [2].

Метою нашої роботи було розробити склад таблеток на основі кальцію цитрату і лецитину, поряд з якими до складу лікарської форми входять також вітамін D₃ і кислота аскорбінова.

Методи дослідження. У роботі використовували метод математичного планування експерименту, який дозволив встановити залежність між складом таблеток і їх основними показниками якості [4]. Досліджували 16 допоміжних речовин, які було згруповано у чотири фактори за властивостями і призначенням. Кожен фактор вивчали на чотирьох рівнях (табл. 1).

Матриця планування експерименту та результати дослідження наведені в таблиці 2.

Таблиця 1. Допоміжні речовини, які вивчали при розробці складу таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітамін

Фактор	Рівні фактора
А – наповнювачі	a ₁ – магнею карбонат основний a ₂ – сорбіт a ₃ – лактози моногідрат a ₄ – Ludipress
В – різні марки целюлози мікрокристалічної	b – МКЦ-101 b ₂ – МКЦ-102 b ₃ – МКЦ-12 b ₄ – Prosolv 90
С – різні марки полівінілпіролідону	c ₁ – Kollidon CL c ₂ – Kollidon 30 c ₃ – Kollidon 17 PF c ₄ – ПВП

Фактор	Рівні фактора
D – різні марки метилцелюлози	d – Metolosae SM 100 d ₂ – Metolosae 90 SH 10000 d ₃ – Metolosae 15 d ₄ – Pharmacoat 603

Таблиця 2. Чотирифакторний експеримент і результати дослідження мас для таблетування і таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітаміни

№ за/п	A	B	C	D	y ₁	y' ₁	y ₂	y' ₂	y ₃	y' ₃	y ₄	y' ₄	y ₅	y' ₅	y ₆	y' ₆	D
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	6,7	6,3	2,75	2,65	50,0	52,0	18	25	0,00	0,05	0,31	0,31	8,1
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	6,4	5,1	1,24	1,20	53,5	54,0	150	192	0,24	0,19	0,28	0,25	6,7
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	5,3	5,8	0,78	0,79	57,0	49,0	77	70	0,00	0,03	0,26	0,32	6,2
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	5,1	5,5	1,67	1,65	53,5	52,0	96	82	0,00	0,02	0,30	0,32	6,9
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	7,1	7,3	2,65	2,67	54,5	54,0	94	73	0,00	0,02	0,37	0,37	9,0
6	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	5,4	4,4	0,72	0,73	70,0	65,0	120	152	0,00	0,05	0,32	0,34	7,7
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₁	6,7	6,6	0,77	0,75	55,5	57,0	48	73	0,00	0,04	0,31	0,34	7,0
8	a ₂	b ₄	c ₁	d ₂	6,8	6,5	1,93	1,91	60,0	56,0	185	240	0,24	0,16	0,26	0,31	8,3
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₂	6,8	7,4	2,11	2,13	53,0	61,0	260	250	0,12	0,25	0,31	0,38	7,3
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₃	6,9	7,4	1,56	1,58	61,5	62,0	106	114	0,23	0,16	0,29	0,33	7,9
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₄	6,6	7,5	1,43	1,41	62,5	59,0	62	65	0,23	0,20	0,24	0,29	7,2
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₁	7,6	8,8	1,48	1,46	53,5	52,0	74	92	0,12	0,15	0,35	0,29	7,7
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	6,3	6,9	1,17	1,19	62,0	66,0	114	269	0,24	0,25	0,27	0,30	6,9
14	a ₄	b ₂	c ₁	d ₃	3,6	6,7	1,58	1,57	62,0	61,0	44	63	0,24	0,25	0,41	0,27	6,0
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₄	6,5	7,2	1,44	1,45	54,5	61,0	88	98	0,24	0,24	0,25	0,26	6,5
16	a ₄	b ₄	c ₃	d ₁	6,8	6,5	1,31	1,31	60,5	66,0	129	117	0,27	0,25	0,25	0,28	7,8

Примітки:
y₁ і y'₁ – плинність маси для таблетування, г/с;
y₃ і y'₃ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;
y₅ і y'₅ – стираність, %;
y₆ і y'₆ – сила виштовхування таблеток, Н;
y₂ і y'₂ – однорідність маси таблеток, %;
y₄ і y'₄ – розпадання, хв;
D – функція бажаності.

Результати й обговорення. Отримані результати досліджень піддавали статистичній обробці. За кожним показником будували ранжований ряд переваг.

Встановлено, що найбільше плинність маси для таблетування залежить від виду наповнювачів. Наступною за величиною впливу стоїть група ПВП, яка переважає фактор D; найменше впливає на значення плинності група МКЦ.

Найкращу плинність мали маси, до складу яких входив лактози моногідрат.

Йому дещо поступаються Ludipress і сорбіт. Останнє місце серед наповнювачів займає магію карбонат основний.

Серед рівнів фактора C найкращі результати показали Kollidon 30 і Kollidon CL. Найгіршу плинність мали маси, які містили Kollidon 17 PF.

Серед речовин групи МЦ найкращі значення плинності забезпечувалися МЦ марки Metolosae SM 100, їй поступаються Metolosae 15, а також

Metolosae 90 SH. Найгірші результати показала ОПМЦ марки Pharmacoat 603.

Найменший вплив на плинність проявили порошкоподібні зразки МКЦ. Серед речовин даної групи кращі результати показали МКЦ-101, Prosolv, гірші значення дала МКЦ-12. На останньому місці стоїть МКЦ-102.

У процесі пресування таблеток маса усіх серій рівномірно заповнювала матричний канал, явища адгезії до прес-інструменту не спостерігалося. Одержані таблетки мали гарний зовнішній вигляд із характерним блиском, мозаїчною поверхнею кремового відтінку.

При визначенні сили виштовхування таблеток з матричного каналу встановлено, що найбільшою мірою на даний показник впливає фактор D, за ним можна розмістити фактор A, менший вплив проявили рівні фактора B і C.

На першому місці за позитивним впливом стоїть МЦ марки Metolosae 90 SH, їй поступають-

ся ОПМЦ марки Pharmacoat 603. Не набагато гірші результати одержали при використанні речовин марок Metolosae SM 100 і Metolosae 15.

За ступенем впливу на силу виштовхування наповнювачі можна розмістити в такій послідовності: Ludipress, лактози моногідрат, сорбіт, магнію карбонат основний. Речовини фактора В утворили такий ряд переваг: МКЦ-12 > Prosolv 90 > МКЦ-102 > МКЦ-101.

Найбільше сила виштовхування залежала від речовин групи ПВП, для яких характерний такий ряд переваг: Kollidon 17 PF > Kollidon CL > Kollidon 30 > ПВП.

Процес пресування також характеризується однорідністю маси таблеток. Встановлено, що найбільший вплив на даний показник мали порошкоподібні зразки МКЦ, "лідерами" серед яких стали МКЦ-12 і МКЦ-102. Їм поступаються Prosolv 90 і МКЦ-101.

Фактор С за величиною впливу на однорідність маси таблеток стоїть на другому місці. Ряд переваг для його рівнів має вигляд: $c_3 > c_4 > c_2 > c_1$.

Серед речовин, згрупованих у фактор D, найкращі результати забезпечила ОПМЦ марки Pharmacoat 603, яка переважає МЦ марки Metolosae SM 100. Їм поступається Metolosae 90 SH; на останньому місці стоїть Metolosae 15.

Найменший вплив на однорідність маси таблеток має вид наповнювачів. За позитивним впливом на вивчений показник їх можна поставити в такій послідовності: a_4, a_2, a_1, a_3 .

При вивченні впливу допоміжних речовин на стійкість таблеток до роздавлювання встановлено, що найбільше даний показник залежить від фактора А, всі інші стоять за ним в такій послідовності: $B > C > D$.

Найкращі результати серед наповнювачів забезпечували Ludipress і лактози моногідрат. Їм поступаються сорбіт і магнію карбонат основний.

Серед рівнів фактора В найкращі результати стійкості таблеток до роздавлювання отримали при введенні МКЦ-102 і МКЦ-12 у їх склад. Дещо гірші значення даного показника спостерігали при застосуванні Prosolv 90 і МКЦ-101.

Ряд переваг для фактора D, що відображає вплив його рівнів на стійкість таблеток до роздавлювання, буде мати такий вигляд: $d_4 > d_3 > d_2 > d_1$.

Встановлено, що найменший вплив на стійкість таблеток до роздавлювання проявили речовини, які згруповані у фактор С. Найміцнішими виявилися таблетки, до складу яких входив Kollidon CL, гірші результати отримали при використанні ПВП, їм поступається Kollidon 17 PF; на останньому місці стоїть Kollidon CL.

Другим показником, що характеризує механічну міцність таблеток, є їх стираність. У всіх серіях одержали таблетки з необхідною стійкістю

до стирання. Досліджено, що найбільший вплив на даний показник має група наповнювачів, за нею стоїть група ПВП; два наступних фактори мають однакову величину впливу.

Найкращі результати стираності одержали при використанні магнію карбонату основного і лактози моногідрату, не набагато гірші значення показав також Ludipress. Серед рівнів фактора С ПВП забезпечував найкращу стираність; Kollidon CL і Kollidon 17 PF дали дуже близькі значення стираності, їм поступається Kollidon 30.

Із групи МЦ найкращі результати показала Metolosae 15; однакові значення отримали при використанні МЦ марки Metolosae SM 100 і ОПМЦ марки Pharmacoat 603; на останньому місці стоїть Metolosae 90 SH.

Для порошкоподібних зразків МКЦ характерним є наступний ряд переваг: МКЦ 101 > МКЦ 12 = Prosolv 90 = МКЦ 102.

Таблетки, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітаміни, призначенні для розжовування, для яких ДФУ не вимагає проведення тесту на «розпадання». Але ми вважали доцільним вивчити вплив допоміжних речовин на даний показник з метою виключення з їх складу тих, які можуть погіршити вивільнення лікарських речовин із таблетованої лікарської форми.

Вплив факторів на процес розпадання таблеток можна зобразити таким рядом переваг: $D > B > C > A$.

Серед речовин групи МЦ найкращі результати забезпечили речовини марок Metolosae SM 100 і Metolosae 15; при введенні ОПМЦ марки Pharmacoat 603 у склад таблеток їх час розпадання збільшувався; найдовше розпадалися таблетки, до складу яких входила МЦ марки Metolosae 90 SH.

Позитивний вплив на розпадання мали порошкоподібні зразки МКЦ. Серед вказаної групи "лідером" виявилася МКЦ-12; гірші результати отримали при використанні МКЦ-102; їм поступається Prosolv. Третє місце за впливом на розпадання займає група ПВП, рівні якої за їх позитивним впливом можна розмістити у такому порядку: Kollidon CL, Kollidon 30, ПВП, Kollidon 17 PF.

Встановлено, що найменше значення часу розпадання серед наповнювачів забезпечував магнію карбонат основний; йому поступається сорбіт; гірші результати показав Ludipress і найдовше розпадалися досліджувані таблетки, які містили моногідрат лактози.

З метою вибору раціональних допоміжних речовин ми використали узагальнений показник – функцію бажаності.

Встановлено, що на узагальнений показник якості таблеток кальцію цитрату, лецитину і вітамінів впливають всі чотири фактори. На пер-

шому місці за величиною впливу стоїть фактор В і йому незначно поступається фактор А. В півтора раза менший вплив має фактор D, за яким стоїть фактор С.

Ряд переваг для групи наповнювачів має наступний вигляд: $a_4 > a_2 > a_3$, із значним відривом за ними стоїть рівень a_1 .

Із речовин групи МКЦ на першому місці за позитивним впливом на узагальнений показник стоїть МКЦ 12, на другому – Prosolv 90, далі МКЦ 102 і замикає ряд МКЦ 101, яка дала найгірший результат.

Група МЦ незначно впливає на функцію бажаності. Для рівнів даного фактора ряд переваг виглядає таким чином: $d_1 > d_4 > d_2$, в декілька разів гірший вплив від інших має рівень d_3 .

Найменш значущим виявився фактор С. За впливом на узагальнений показник ПВП займає перше місце, друге – Kollidon 17 PF, який значно поступається “лідеру” даної групи; за ним стоять Kollidon 30 і Kollidon CL.

Висновки. 1. Вивчено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на властивості мас для таблетування і основні показники таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітаміни.

2. Встановлено, що кращі показники таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітаміни забезпечували такі допоміжні речовини: із групи наповнювачів – лактоза моногідрат і магнію карбонат основний, з речовин різних груп мікрокристалічної целюлози – МКЦ 12 і Prosolv 90; із різних марок полівінілпіролідону – ПВП низькомолекулярний, а також Kollidon 17 PF.

3. Досліджено, що високомолекулярні складні ефіри целюлози (фактор D) мали негативний або незначний вплив на більшість вивчених показників, тому їх не доцільно включати в наступний експеримент.

4. Раціональним для отримання таблеток, що містять кальцію цитрат, лецитин і вітаміни, є використання аеросилу.

Література

1. Влияние лецитина на состояние тканей пародонта / А.П. Левицкий, В.М. Зубачек, О.А. Макаренко [и др.] // Вісник стоматології. – 1997. – № 1. – С.42-44.
2. Левицкий А.П. Биологическая роль лецитина и лечебно-профилактическое действие лецитиновых препаратов // Вісник стоматології. – 1995. – № 3. – С. 252-258.
3. Оглоблин Н.А. Оценка потребления кальция у различных групп населения России // II Российский конгресс по остеопорозу. – Ярославль, 2005. – С. 107.
4. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту / Т.А. Грошовий, Н.М. Белей, Л.І. Кучеренко [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – № 1. – 2007. – С. 21-29.
5. Остеопороз на Україні / В.В. Поровознюк, Є.П. Под-

рушняк, Є.В. Орлова [та ін.] – Київ: Інститут геронтології АМН України, 1995. – С. 46-48.

6. Поровознюк В.В. Комбинированные препараты кальция и витамина D в лечении и профилактике остеопороза: современные доказательные позиции // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10. – С. 48-50.

7. Сміян І.С., Сміян С.І. Остеодефіцитні стани у практиці педіатра // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10. – С. 54-55.

8. Longterm effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women a randomized controlled trial / I.R. Reid, R.W. Ames, M.C. Evans et al. // American Journal Medicine. – 1995. – № 8. – P. 331-334.

9. Riggs B.L. Melton L.J. Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. – 2 Ed. – Lippincott raven publishers. – Philadelphia, New York, – 1995. – 524 p.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ Кальция ЦИТРАТ, ЛЕЦИТИН И ВИТАМИНЫ

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

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского
ГУ “Институт стоматологии АМН Украины”, Одесса*

Резюме: проведено исследование влияния ряда вспомогательных веществ на свойства таблетлируемых масс и основные показатели таблеток, содержащих кальция цитрат, лецитин, витамин D₃ и аскорбиновую кислоту. Лучшие из них включены в последующие эксперименты с целью разработки оптимального состава и технологии вышеуказанных таблеток.

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

RESEARCH OF INFLUENCE OF AUXILIARY MATTERS ON BASIC INDEXES OF TABLETS CONTAINING CALCIUM CITRATE, LECITIN AND VITAMINS

N.M. Beley, T.A. Hroshovy, A.P. Levytsky

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky
SE "Institute of Stomatology of AMS of Ukraine", Odessa*

Summary: the results of research of influence of auxiliary matters on mass properties for tableting the and basic indexes of tablets containing calcium citrate, lecithin, vitamin D₃ and ascorbic acid have been analyzed. The best of them were selected for further experimental work on optimization of technology and composition of tablets containing calcium citrate, lecithin, vitamin D₃ and ascorbic acid.

Key words: tablets, calcium citrate, lecithin, vitamin D, ascorbic acid, auxiliary matters, basic indexes of tablets.

*Рекомендована д-м фармац. наук, проф. О.Г. Башурою
УДК 615.454.1 + 616.007 + 615.451.1*

ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНСЕРВАНТУ В ЛІКУВАЛЬНО-КОСМЕТИЧНІЙ МАЗІ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ЦЕЛЮЛІТУ

© М.І. Гавкалюк, Л.В. Соколова¹, Р.В. Куцук

*Івано-Франківський національний медичний університет
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського¹*

Резюме: з метою забезпечення мікробіологічної стабільності лікувально-косметичної мазі з рослинними екстрактами та ефірними оліями для корекції целюліту вивчено ефективність антимікробного консерванту сорбінової кислоти в концентрації 0,2%. Встановлено, що за своєю ефективністю консервант відповідає вимогам критерію А ДФУ.

Ключові слова: ефективність, консервант, мазь, целюліт.

Вступ. Важливим критерієм якості для м'яких лікарських та косметичних засобів є забезпечення належної мікробіологічної стабільності. Вимога мікробіологічної чистоти особливо важлива для препаратів, що вміщують біологічно активні речовини (БАР) у формі фітопродуктів, оскільки останні є потенційними об'єктами підвищеної контамінації готового ЛЗ [1, 6]. З метою попередження потрапляння та розвитку мікроорганізмів виготовлення та зберігання препарату здійснюють з дотриманням належних санітарно-гігієнічних норм, а також використовують антимікробні консерванти. Проблема вибору ефективних та нешкідливих консервантів для лікарських і косметичних засобів є особливо актуальною для сучасної фармації та медицини [3, 7].

Мета роботи – вивчення ефективності антимікробного консерванту в лікувально-косме-

тичній мазі з рослинними екстрактами (гінго білоба, хвощу польового, каштану кінського) та ефірними оліями для корекції целюліту, розробленої на кафедрі фармації ІФНМУ та курсі технології ліків Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Методи дослідження. Для перевірки ефективності антимікробного консерванту у препараті розроблено методи контролю згідно з вимогами ДФУ.

При проведенні експериментальних досліджень використовували наступні тест-штами мікроорганізмів: *Pseudomonas aeruginosa* "Тераков", *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 704.

Оскільки до складу мазі входить ефірна олія сосни, яка потенційно може проявляти антимікробний ефект, спочатку було проведено дос-