

ВИБІР РАЦІОНАЛЬНИХ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК «АНГІОЛІН» МЕТОДОМ ВОЛОГОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ

© О. С. Бідненко¹, Л. І. Кучеренко^{1,2}, І. А. Мазур^{1,2}, З. Б. Моряк^{1,2}

Запорізький державний медичний університет¹
НВО «Фарматрон»², Запоріжжя

Резюме: статтю присвячено підбору раціональних допоміжних речовин для створення таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції. Було розглянуто 16 допоміжних речовин, представлених на фармацевтичному ринку, серед яких відібрано оптимальні допоміжні речовини для отримання таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції.

Ключові слова: таблетки «Ангіолін», допоміжні речовини, таблетки, волога грануляція.

Вступ. За статистикою, хвороби серця лідирують серед всіх інших хвороб як причина летальних випадків. Саме тому захворювання серця в зоні особливої уваги, і важливо, щоб з особливою увагою до цієї проблеми ставилися не лише медики та вчені, а й населення. З 100 тис. чоловік тільки від інфаркту міокарда щорічно вмирають 330 чоловіків і 154 жінки, а від інсультів – 204 чоловіки та 151 жінка [9]. Серед загальної смертності в Україні серцево-судинні захворювання становлять 57 % [7].

Пошук ефективних серцево-судинних засобів здійснюється серед нових хімічних сполук, а також на основі поглибленого вивчення та з'ясування нових механізмів вже відомих препаратів, що добре зарекомендували себе тривалою клінічною практикою. У таких клінічно перевірених фармацевтично активних сполук знаходять все нові властивості. Завдяки комбінації структурних фрагментів молекул співробітниками НВО «Фарматрон» спільно з співробітниками Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. І. А. Мазура створено новий препарат катіонно-аніонної дії «Ангіолін».

«Ангіолін» – сіль, утворена між амінокислотою лізином і 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтовою кислотою [5]. Численними дослідженнями про вплив лікарської форми на терапевтичну ефективність лікарських препаратів встановлено, що оптимальна активність лікарської речовини досягається тільки при призначенні його в раціональній лікарській формі. Крім того, в цьому випадку можна уникнути багатьох побічних ефектів лікарських препаратів на організм [1, 3]. У ході опрацювання літературних джерел встановлено, що «метаболітопротекторні кардіопротектори» в більшості випадків потрібно застосовувати протягом довготривалого часу, а іноді й усього життя. Відомо, що більшість препаратів для лікування серцево-судинних захворювань застосовують у вигляді таблеток. Актуальною є розробка технології таблеток на

основі препарату «Ангіолін». Тому метою нашої роботи є розробка технології таблеток із вмістом діючої речовини 200 мг [6, 8].

Дослідження фармако-технологічних властивостей порошку «Ангіолін» (насипної маси, текучості, кута природнього відкосу тощо) показало, що досягти необхідних показників, при яких забезпечується пряме пресування таблеток з вмістом 0,200 г АФІ, не можливо. Навіть введення значної кількості ДР, за допомогою яких отримують таблетки вказаним методом, не вдалося досягти позитивного результату. Тому нами був запропонований метод вологої грануляції, оскільки цей метод найбільш поширений як в Україні, так і в усьому світі.

Методи дослідження. Субстанцію, яку ми використовували, отримали з ДП «Завод хімічних реактивів» (м. Харків). Проведені дослідження з вибору раціональних допоміжних речовин (ДР) з метою отримання таблеток (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату вологою грануляцією. Були досліджені чотири групи допоміжних речовин, які мають різні фізичні та технологічні властивості (табл. 1). У досліджах було використано сучасне обладнання для визначення однорідності маси таблеток, стираності, міцності, часу розпадання та пресування таблеток.

Досліджували 16 ДР, більшість з яких з'явилась на ринку в останні роки і не мають прикладів використання у фармацевтичній технології при створенні таблетованих препаратів. При складанні рецептури таблеток виходили із таких співвідношень (на 1 таблетку): ангіоліну – 0,200 г (62,5 %), наповнювачі на основі цукрів – 0,032 г (10 %), наповнювачі на основі МКЦ та кальцію дигідрофосфату безводного – 0,006 г (18,75 %), зв'язуючого розчину – скільки потрібно до отримання пластичної маси. Вологу масу протирали через сито з розміром отворів 3 мм на протвині та висушували в сушильній шафі при температурі 60 °С.

Таблиця 1. Допоміжні речовини, які вивчали при розробці складу таблеток «Ангіолін»

Фактори	Рівні факторів
A – Наповнювачі на основі цукрів	a_1 – цукор пудра a_2 – лактоза гранулак 100 a_3 – лудіфлеш a_4 – сорбіт
B – Наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози і кальцію дигідрофосфату безводного	b_1 – МКЦ 101 b_2 – МКЦ бурст b_3 – МКЦ 102 b_4 – кальцій дигідрофосфат безводний
C – Зв'язуючі розчини	c_1 – 3% крохмальний клейстер c_2 – 3% р-н метилцелюлози 15 c_3 – 3% р-н ГПМЦ 50 c_4 – 5% р-н колідону 90 F
D – Ковзкі речовини	d_1 – тальк d_2 – неуселін US 2 d_3 – просолв 90 d_4 – МКЦ 200

Сушу масу протирали через сито з розміром отворів 1 мм, опудрювали ковзкими речовинами (3 %) та кальцію стеаратом (1 %).

Таблетки пресували на лабораторній таблетковій машині. При вивченні чотирьох якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – чотирифакторний експеримент на основі греко-латинського квадрату [6]. Досліди були реалізовані у двох повтор-

ностях, що дозволило зменшити помилку експерименту та отримати інформацію про можливу взаємодію між рівнями вивчених факторів. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток наведено в таблиці 2. За результатами експериментальних досліджень проводили дисперсійний аналіз експериментальних даних та робили висновки про вплив вивчених факторів на показники якості таблеток «Ангіолін».

Таблиця 2. Чотирифакторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрату та результати дослідження порошкових мас та таблеток (S)-2,6-діаміногексанова кислота 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат

Номер серії	A	B	C	D	y_1	y'_1	y_2	y'_2	y_3	y'_3	y_4	y'_4	y_5	y'_5
1	a_1	b_1	c_1	d_1	3,51	3,47	5	5	0,22	0,21	92,7	92,3	18,33	17,58
2	a_1	b_2	c_2	d_4	4,04	4,09	5	5	0,19	0,2	93,8	94,5	6,58	7,03
3	a_1	b_3	c_3	d_2	3,42	3,41	5	5	0,25	0,24	118,4	118,1	31,61	31,86
4	a_1	b_4	c_4	d_3	2,73	2,74	5	5	0,13	0,13	117,7	118,2	7,08	6,85
5	a_2	b_1	c_2	d_3	2,28	2,29	4	4	0,52	0,5	32,2	32,5	6,41	6,23
6	a_2	b_2	c_1	d_2	3,15	3,19	5	5	0,31	0,33	37,5	37,1	2,03	2,41
7	a_2	b_3	c_4	d_4	1,22	1,2	4	4	0,59	0,6	28,8	28,2	0,91	1,06
8	a_2	b_4	c_3	d_1	2,96	2,95	3	3	0,31	0,31	62,8	63,3	10,33	10,57
9	a_3	b_1	c_3	d_4	2,6	2,63	4	4	0,18	0,18	57,3	56,6	8,28	8,34
10	a_3	b_2	c_4	d_1	2,26	2,28	5	5	0,65	0,63	33,6	33,5	2,4	2,61
11	a_3	b_3	c_1	d_3	1,62	1,61	3	2	0,25	0,26	95,12	95,1	20,26	20,54
12	a_3	b_4	c_2	d_2	5,24	5,26	5	5	0,29	0,29	51,1	51,4	9,33	9,1
13	a_4	b_1	c_4	d_2	1,3	1,31	3	2	0,17	0,18	44,3	43,9	20,16	19,84
14	a_4	b_2	c_3	d_3	2,63	2,58	4	4	0,29	0,27	33,5	33,4	13,25	13,03
15	a_4	b_3	c_2	d_1	2,72	2,68	4	4	0,14	0,15	41,6	41,8	22,25	21,87
16	a_4	b_4	c_1	d_4	1,87	1,88	4	4	0,21	0,21	62,7	62,5	10,58	10,24

Примітка:

y_1 і y'_1 – однорідність маси таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, ±%;

y_2 і y'_2 – процес пресування таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, бали;

y_3 і y'_3 – стиряність таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, %;

y_4 і y'_4 – міцність таблеток першої і другої серії дослідів відповідно до першої серії дослідів, Н;

y_5 і y'_5 – час розпадання таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, хв.

Результати й обговорення. Найбільш характерні залежності щодо впливу вивчених факторів на основні показники таблеток «Ангіолін» подаємо нижче у формі рисунків.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на однорідність маси таблеток «Ангіолін» впливають всі чотири вивчені фактори: $C > A > B > D$.

При дослідженні однорідності маси отриманих таблеток «Ангіолін» встановлено, що найкраще значення за вказаним показником серед речовин, що віднесені до фактора А (наповнювачі на основі цукрів), спостерігається при використанні сорбіту, який має перевагу над лактозою 100, лудіфлешем та цукровою пудрою. Серед ДР, що віднесені до фактора В, найкраще значення однорідності маси таблеток «Ангіолін» забезпечують МКЦ-102 і МКЦ-101, які мають переваги над МКЦ-бурст та кальцію дигідрофосфату безводним.

Оскільки фактор С (природа зв'язуючих речовин) найбільш суттєво впливає на однорідність маси

отриманих таблеток, розглянемо вказану залежність за допомогою діаграми (рис. 1.)

Серед вивчених розчинів високомолекулярних сполук найкращі показники спостерігаємо при використанні 5 % розчину колідону 90 F, який має перевагу над 3 % крохмальним клейстером і 3 % розчином метилцелюлози 15 та суттєву перевагу над 3 % розчином ГПМЦ 50. Можна припустити, що природа зв'язуючого розчину та його концентрація мають суттєвий вплив на властивості отриманих гранул та однорідність маси таблеток.

Серед зразків ковзких речовин найкращі показники спостерігали при використанні просолу 90, який має перевагу над МКЦ 200, тальком та неуселіном US 2.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на процес пресування таблеток «Ангіолін» впливають всі чотири вивчені фактори: $A > B > D > C$.

Вплив рівнів фактора А, як найбільш значущого, розглянемо за допомогою діаграми (рис. 2).

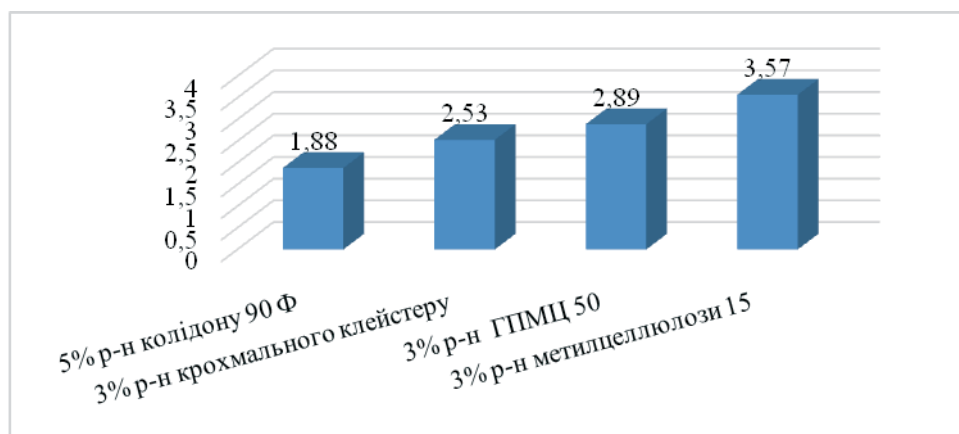


Рис. 1. Вплив природи зв'язуючих речовин на однорідність маси таблеток.



Рис. 2. Вплив природи цукрів (фактор А) на процес пресування таблеток «Ангіолін».

Серед наповнювачів із групи цукрів найкраще впливають на процес пресування ДР цукрова пудра, для якої у всіх серіях дослідів експерти поставили оцінку 5 балів. При використанні лудифлешу, лактози і особливо сорбіту процес пресування та якість поверхні отриманих таблеток погіршуються.

Серед ДР, що віднесені до фактора В, за впливом на процес пресування та якість поверхні отриманих таблеток «Ангіолін» їх можна розмістити в такій послідовності: МКЦ бурст > МКЦ 101 > МКЦ 102 > кальцію дигідрофосфат безводний. Найкраще себе зарекомендувала МКЦ бурст. Ця нова ДР серед зразків МКЦ має добрі структурно-механічні властивості.

Серед вивчених зв'язуючих розчинів на процес пресування таблеток «Ангіолін» найкраще впливають 3 % розчин метилцелюлози 15, який має перевагу над 3 % крохмальним клейстером, 5 % розчином колідону 90 F та 3 % розчином ГМПЦ 50.

Серед ковзких речовин за їх впливом на процес пресування таблеток отримували такий ряд переваг: МКЦ 200 > тальк > просолв 90 > неуселін US 2.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на стиранність таблеток «Ангіолін» впливають всі чотири вивчені фактори: $A > B > C > D$.

Вплив природи наповнювачів на основі цукрів на стиранність таблеток «Ангіолін» розглянемо за допомогою діаграми (рис. 3).

З рисунка 3 видно, що найменше значення стиранності таблеток (0,19 %) отримували при використанні цукрової пудри, якій дещо поступається сорбіт (0,20 %), суттєво поступається лудифлеш (0,33 %) і лактоза 100 (0,43 %).

Для наповнювачів, що віднесені до фактора В, отримували такий ранжувальний ряд переваг: кальцію дигідрофосфат безводний > МКЦ 101 > МКЦ 102 > МКЦ бурст.

За впливом на стиранність таблеток зв'язуючі розчини можна розмістити в такій послідовності: 3 % крохмальний клейстер (середнє значення 0,25 %), якому не суттєво поступається 3 % розчин ГМПЦ 50 (0,26 %), та 3 % розчин метилцелюлози 15 (0,28 %), а суттєво 5 % розчин колідону 90 F (0,38 %).

Серед зразків ковзких речовин найменше значення стиранності спостерігається при використанні неуселіну US 2 (середнє значення 0,26 %), який має перевагу над МКЦ 200 (0,29 %), просолом 90 (0,30 %) і тальком (0,32 %).

Результати дисперсійного аналізу показали, що на міцність таблеток «Ангіолін» впливають всі чотири вивчені фактори: $A > B > C > D$.

Вплив наповнювачів на основі цукрів на міцність таблеток «Ангіолін» зображено на діаграмі (рис. 4).

При використанні як наповнювача цукрової пудри середнє значення стійкості таблеток «Ангіолін» до роздавлювання складало 105,7 Н. При використанні лудифлешу – 59,2 Н, сорбіту – 34,4 Н і лактози 100 – 40,3.

Наповнювачі, що віднесені до фактора В, дозволяють побудувати такий ряд переваг: кальцій дигідрофосфат безводний (середнє значення 73,7 Н) > МКЦ 102 (70,8 Н) > МКЦ 101 (58,4 Н) > МКЦ бурст (49,8 Н).

Найбільшу стійкість до роздавлювання таблеток «Ангіолін» серед зв'язуючих розчинів забезпечує 3 % розчин крохмального клейстеру (середнє значення 71,8 Н), не суттєво йому поступається 3 % розчин ГМПЦ 50 (67,9 Н), а суттєво – 5 % розчин колідону 90 F (56,0 Н) та 3 % розчин метилцелюлози 15 (54,8 Н).

Ковзкі речовини за впливом на механічну стійкість таблеток «Ангіолін» до роздавлювання можна розмістити в такій послідовності: просолв 90 (середнє значення 69,7 Н) > неуселін US 2 (середнє значення 62,7 Н) > МКЦ 200 (60,5 Н) > тальк (57,7 Н).

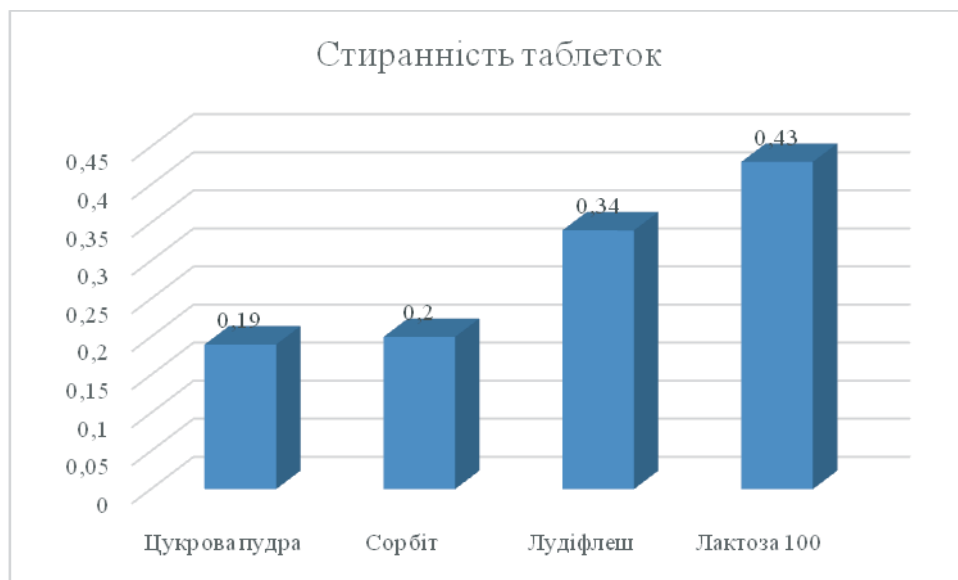


Рис. 3. Вплив наповнювачів на основі цукрів на стиранність таблеток «Ангіолін».

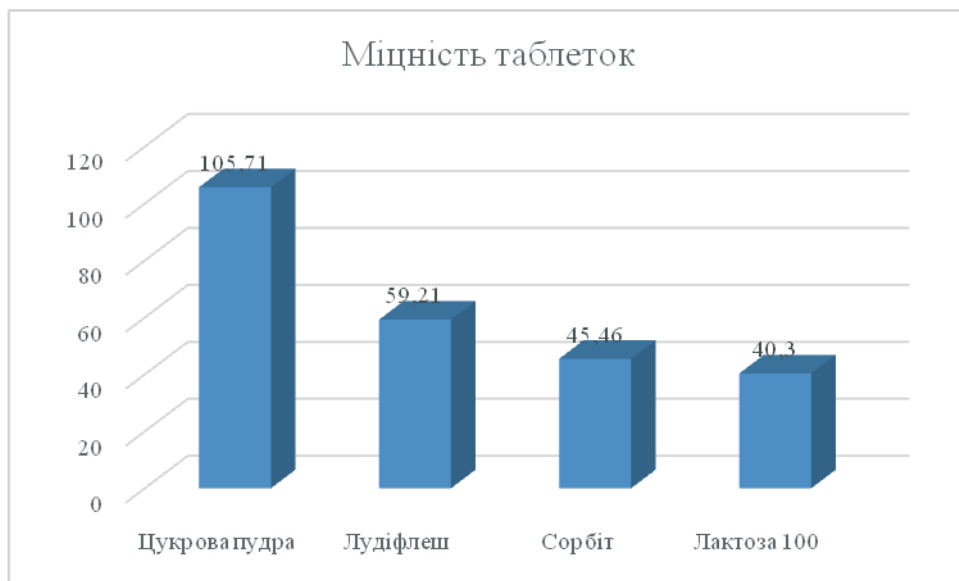


Рис. 4. Вплив природи наповнювачів на основі цукрів на міцність таблеток «Ангіолін».

Результати дисперсійного аналізу показали, що на час розпадання таблеток впливають всі чотири вивчені фактори: $B > A > D > C$.

На діаграмі (рис. 5) зображено значення часу розпадання таблеток «Ангіолін» залежно від природи наповнювача, які віднесені до фактора В.

Серед вивчених наповнювачів, що віднесені до фактора В, найшвидше розпадалися таблетки «Ангіолін», що містять в своєму складі МКЦ бурст (6,17 хв) і кальцій дигідрофосфат безводний (9,26 хв). Вказані допоміжні речовини мають значну перевагу над МКЦ 101 (13,15 хв) та МКЦ 102 (18,8 хв).

Серед наповнювачів на основі цукрів найшвидше розпадалися таблетки, що містили водорозчинні допоміжні речовини – лудіфлеш (10,1 хв). Ця речовина

має суттєву перевагу над лактозою 100 (14,99 хв), цукровою пудрою (15,86 хв) та сорбітом (16,4 хв).

Серед зв'язуючих розчинів найменший час розпадання таблеток спостерігається при використанні 5 % розчину колідону 90 Ф (7,61 хв). Вказана речовина має перевагу над 3 % розчином метилцелюлози 15 (10,1 хв), 3 % крохмальним клейстером (12,75 хв) та 3 % розчином ГПМЦ 50 (15,9 хв).

Серед зразків ковзких речовин найшвидше розпадалися таблетки, до складу яких входила МКЦ 200 (6,62 хв), яка має перевагу над просолвом 90 (11,7 хв), тальком (13,24 хв) і неуселіном УС 2 (15,79 хв).

Проведені дослідження показали, що із вивчених чотирьох груп допоміжних речовин проявляються «лідери» за впливом на той чи інший технологічний

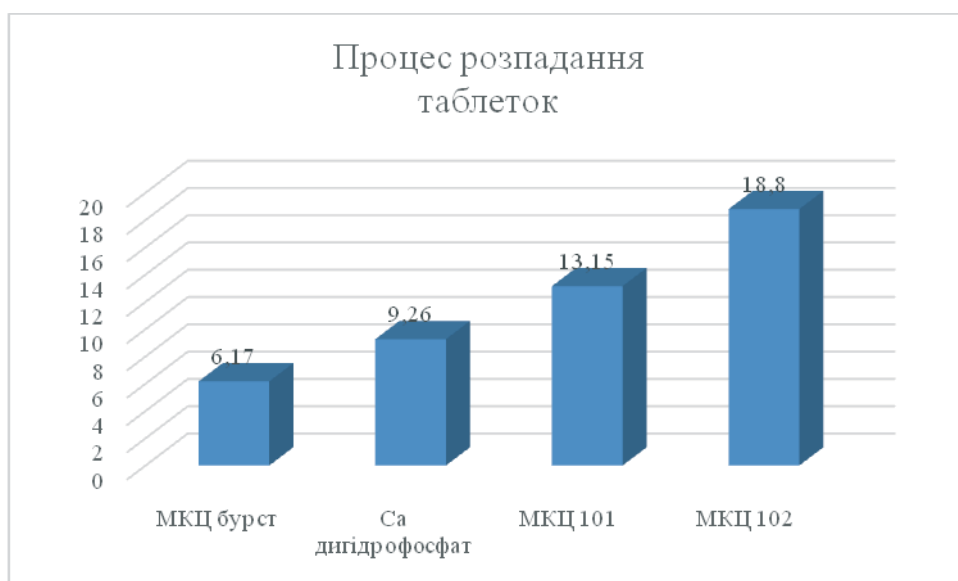


Рис. 5. Вплив фактора В на процес розпадання таблеток.

показник таблеток: цукрова пудра, МКЦ бурст, кальцій дигідрофосфат безводний, 3 % розчин метилцелюлози 15, 5 % розчин колідону 90 F, МКЦ 200. Для подальших досліджень обрано раціональні поєднання ДР, на основі яких отримано таблетки «Ангіолін», закладені на тривале зберігання.

Висновки. 1. Досліджено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на технологічні характеристики

таблеток «Ангіолін» та підтверджено можливість їх отримання методом вологої грануляції.

2. У результаті дослідження отримано таблетки, до складу яких входять оптимальні допоміжні речовини (цукрова пудра, МКЦ бурст, кальцій дигідрофосфат безводний, 3 % розчин метилцелюлози 15, 5 % розчин колідону 90 F, МКЦ 200), які за фармако-технологічними показниками відповідають діючим вимогам ДФУ.

Список літератури

1. Георгиевский Г. В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола / Г. В. Георгиевский // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 58–69.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2016.
3. Компендиум. Лекарственные препараты 2012. / под ред. проф. В. Н. Коваленко. — К. : Морион, 2012. — 2320 с.
4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. — 368 с.
5. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев. — Запорожье, 2007. — 304 с.

6. Подходы к разработке и созданию метаболитотропных препаратов – производных 1,2,4-триазола / И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко и др. // Фармаком. – 2012. – № 3. – С. 78–82.
7. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращання здоров'я в сучасних умовах / В. М. Корнацький, А. П. Дорогой, Т. С. Манойленко // Аналітично– статистичний посібник. – К., 2012. – 117 с.
8. Щодо постадійного контролю виробництва таблеток / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2. – С. 31–34.
9. Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated / B. Andersson, S. O. Stromblad, M. omsky, F. Waangstein // Eur. Heart. J. – 2009. – Vol. 20. – P. 575 – 580.
10. European Pharmacopoeia. – 6th-ed. Council of Europe. – Strasbourg, 2007. – 3857.

ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК «АНГИОЛИН» МЕТОДОМ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ

А. С. Бидненко¹, Л. И. Кучеренко^{1,2}, И. А. Мазур^{1,2}, З. Б. Моряк^{1,2}

*Запорожский государственный медицинский университет
НПО «Фарматрон», Запорожье*

Резюме: статья посвящена подбору оптимальных вспомогательных веществ с целью создания таблеток «Ангиолин» методом влажной грануляции. Было рассмотрено 16 вспомогательных веществ, представленных на фармацевтическом рынке, среди которых были отобраны оптимальные вспомогательные вещества для получения таблеток «Ангиолина» методом влажной грануляции.

Ключевые слова: таблетки «Ангиолин», вспомогательные вещества, таблетки, влажная грануляция.

CHOICE OF RATIONAL EXCIPIENTS TO CREATE «ANGIOLIN» TABLETS BY WET GRANULATION

O. S. Bidnenko¹, L. I. Kucherenko^{1,2}, I. A. Mazur^{1,2}, Z. B. Moryak^{1,2}

*Zaporizhian State Medical University
SPA «Farmatron», Zaporizhzhia*

Summary: the article is devoted to the selection of the optimal excipients to create a tablet "Angiolin" wet granulation method. 16 auxiliary substances were considered represented among the pharmaceutical market which had been selected for optimal adjuvants for tablets "Angiolin" wet granulation method.

Key words: angiolin, excipients, tablets, wet granulation.

Отримано 27. 04. 2016