

Л. І. Кучеренко

Щодо питання створення таблеток Індотрил. Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток-ядер Індотрил (Повідомлення 2)

Запорізький державний медичний університет,
НВО «Фарматрон»

Ключові слова: індометацин, тіотріазолін, таблетки, допоміжні речовини.

Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотріазолін, створили лікарську форму – таблетки-ядра. Враховуючи фізичні й технологічні властивості порошку індометацину і тіотріазоліну, здійснили дослідження з вибору раціонального методу отримання таблеток і встановили, що під час використання сучасних допоміжних речовин можна отримати таблетки Індотрилу прямим пресуванням. За результатами дослідження запропонували оптимальний склад таблеток-ядер Індотрил.

К вопросу о создании таблеток Индоотрил. Выбор вспомогательных веществ для получения таблеток-ядер Индоотрил (Сообщение 2)

Л. И. Кучеренко

Для нового комбинированного лекарственного средства, содержащего индометацин и тиотриазолин, создали новую лекарственную форму – таблетки-ядра. С учетом физических и технологических свойств порошка индометацина и тиотриазолина провели исследования по выбору рационального метода получения таблеток и установили, что при использовании современных вспомогательных веществ возможно получить таблетки Индоотрила прямым прессованием. По результатам исследования предложили оптимальный состав таблеток-ядер Индоотрил.

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

On the issue of Indotril tablets development. Choice of Indotril tablets core adjuvants. Report 2

L. I. Kucherenko

For new combined drug containing indometacin and thiotriazolin a new dosage form - tablet core – was worked out. Taking into consideration physical and technological properties of indometacin and thiotriazolin powders investigations were fulfilled with the aim to choose rational method of tablets' making. It was revealed that the method of *direct* compression can be used for Indotril tablets using modern adjuvants. Optimal composition of Indotril tablet core is proposed by the results of investigations

Key words: indometacin, thiotriazolin, tablets, adjuvants.

Продовження. Початок:

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №2 (12). – С. 26–29.

Ревматичні захворювання на початку ХХІ століття (особливо у жителів промислово розвинених країн) посідають одне із провідних місць серед захворювань, що зумовлюють інвалідизацію населення [1,6,10], тому розробка засобів для лікування патології суглобів є одним із нагальних завдань сучасної медицини. Незважаючи на зусилля у лікуванні захворювань суглобів, проблема залишається невирішеною. Через збільшення вартості медичного обслуговування та соціальних проблем, що пов'язані з цим, розробка і впровадження нових підходів для поліпшення клінічної терапії залишаються актуальними. Важливою ланкою щодо вирішення цієї складної проблеми є створення нових високоефективних і безпечних лікувальних засобів [8].

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є численною і різноманітною за хімічною будовою групою лікарських засобів, що широко використовуються в клінічній практиці. Історично це найстаріша група протизапальних (антифлогістичних) засобів, вивчення яких почалось ще в першій половині ХІХ століття [1,6].

Одним із найактивніших нестероїдних протизапальних засобів є індометацин [11]. Незважаючи на всі позитивні ефекти, індометацин має побічні реакції під час тривалого застосування. Головний недолік індометацину – частий розвиток небажаних реакцій (у 35–50% хворих),

частота і вираженість яких залежать від добової дози. У 20% випадків через небажані реакції призначення препарату скасовують [6,7].

Перспективним та ефективним підходом у лікуванні ревматичних захворювань є застосування препаратів НПЗЗ разом із препаратами групи антиоксидантів [9]. У зв'язку з цим досліджували комбінацію індометацину з тіотріазоліном.

Препарат тіотріазолін має такі терапевтичні ефекти: протизапальна і протівірусна дія, підвищення тонуусу судин, поліпшення окислювально-відновних процесів у тканинах, стимуляція великої захисної системи, імуномодулюючий ефект [2–4].

Вважаємо, що створення фіксованого комплексного препарату індометацину з тіотріазоліном (Індотрил) для лікування запальних захворювань, остеоартрозу, артриту та ревматоїдного артриту цілком обґрунтоване [5].

Мета роботи

Створення комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотріазолін, а саме вибір допоміжних речовин для створення таблеток-ядер Індотрил.

Матеріали і методи дослідження

Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотріазолін, необхідно було створити раціональну лікарську форму – таблетки. Враховуючи фізичні й технологічні властивості порошку індометацину і тіотріазоліну, виконали дослідження з вибору раціонального методу отримання таблеток, а саме метод

прямого пресування [12–15]. Згідно із фармакопейними методиками перевіряли отримані таблетки за наступними показниками: однорідність у масі, механічна стійкість до роздавлювання, Н.; стираність, %; час розпадання, хв.

Результати та їх обговорення

У попередніх експериментальних дослідженнях обрало допоміжні речовини, за допомогою яких можна отримати таблетки Індотрил методом прямого пресування. Перелік допоміжних речовин, які за технологічними ознаками згруповані в чотири групи, подаємо в таблиці 1.

Таблиця 1

Допоміжні речовини, які вивчали при створенні таблеток Індотрил

Фактори	Рівні факторів
А – мастильні речовини	a ₁ – кальцію стеарат a ₂ – магнію стеарат a ₃ – кислота стеаринова
В – ковзкі речовини	b ₁ – тальк b ₂ – крохмаль висушений b ₃ – аеросил
С – розпушуючі речовини на основі полідону	c ₁ – полівінілпіролідон (ПВП) c ₂ – колідон 30 c ₃ – колідон90
Д – структуроутворюючі речовини	d ₁ – таблетоза 80 d ₂ – фарматоза ДЦЛ 14 d ₃ – лудіпрес d ₄ – фарматоза ДЦЛ 21 d ₅ – просолв 90 d ₆ – вітацель тип 290 d ₇ – вівапрестип СА 800 d ₈ – МКЦ112 d ₉ – МКЦ 102

Для вивчення чотирьох факторів (три із них взяли на 3-х рівнях і один на 9-ти) використовували латинський куб другого порядку. Матрицю планування експерименту та результати дослідження таблеток Індотрил за основними фармако-технологічними показниками наведено в таблиці 2.

При визначенні однорідності в масі таблеток Індотрил (y₅) встановили, що на цей показник впливають усі чотири фактори: A > D > B > C.

За даними, що наведені на рис. 1, серед мастильних речовин за впливом на однорідність дозування таблеток масі кислота стеаринова має перевагу над магнію стеаратом і кальцію стеаратом.

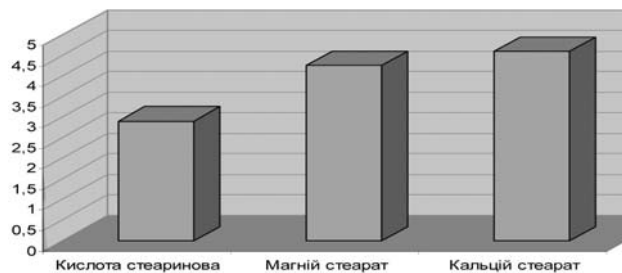


Рис. 1. Вплив природи мастильних речовин на однорідність дозування таблеток Індотрил.

Вплив природи структуроутворюючих речовин на однорідність у масі таблеток Індотрил показано на рис. 2.

Речовини групи D за впливом на однорідність у масі таблеток Індотрил можна проранжувати таким рядом переваг: МКЦ 102 > просолв 90 > МКЦ 112 > таблетоза

Таблиця 2

Чотирифакторний експеримент на основі латинського куба другого порядку та результати дослідження таблеток Індотрил

№з/п	A	B	C	D	y ₅ '	y ₅ ''	y ₆ '	y ₆ ''	y ₇ '	y ₇ ''	y ₈ '	y ₈ ''
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	6,77	7,20	35,5	32,0	2,00	1,89	12,5	12,0
2	a ₁	b ₂	c ₁	d ₅	2,35	1,99	111,0	106,0	0,64	0,56	14,5	14,0
3	a ₁	b ₃	c ₁	d ₉	2,16	2,93	124,0	118,1	0,85	0,83	22,5	22,1
4	a ₂	b ₁	c ₁	d ₂	5,65	6,24	36,5	34,3	1,08	0,98	16,1	16,5
5	a ₂	b ₂	c ₁	d ₆	7,96	6,82	56,5	51,4	1,05	0,93	26,4	26,0
6	a ₂	b ₃	c ₁	d ₇	6,14	5,71	49,5	44,5	2,1	1,87	17,0	17,5
7	a ₃	b ₁	c ₁	d ₃	2,38	2,16	56,5	55,5	0,78	0,73	5,2	5,1
8	a ₃	b ₂	c ₁	d ₄	4,16	2,86	53,4	51,3	0,67	0,64	6,3	6,0
9	a ₃	b ₃	c ₁	d ₈	1,70	2,26	145,0	142,0	0,66	0,62	28,0	27,0
10	a ₁	b ₁	c ₂	d ₄	5,43	5,41	35,5	32,3	2,06	1,89	7,5	7,1
11	a ₁	b ₂	c ₂	d ₈	2,73	3,36	97,0	95,4	0,18	0,21	14,0	13,1
12	a ₁	b ₃	c ₂	d ₃	5,77	7,05	44,5	43,4	0,52	0,53	5,3	5,0
13	a ₂	b ₁	c ₂	d ₅	1,44	1,69	159,0	146,0	0,61	0,56	18,0	17,5
14	a ₂	b ₂	c ₂	d ₉	1,06	1,01	67,4	63,0	0,74	0,69	17	18,0
15	a ₂	b ₃	c ₂	d ₁	4,48	4,34	45,4	42,5	1,27	1,01	12	12,5
16	a ₃	b ₁	c ₂	d ₆	5,10	5,07	48,3	45,5	0,83	0,78	20,3	19,5
17	a ₃	b ₂	c ₂	d ₇	3,60	3,20	30,5	28,3	1,64	1,53	14,5	15,5
18	a ₃	b ₃	c ₂	d ₂	4,83	4,95	43,5	41,4	1,27	1,02	11,5	11,3
19	a ₁	b ₁	c ₃	d ₇	3,60	3,88	51,0	48,6	0,54	0,48	8,1	8,5
20	a ₁	b ₂	c ₃	d ₂	5,31	5,17	36,5	32,4	3,56	3,04	9,5	9,0
21	a ₁	b ₃	c ₃	d ₆	5,51	6,04	50,3	48,4	1,08	0,87	17,5	18,3
22	a ₂	b ₁	c ₃	d ₈	1,94	1,95	68,6	66,4	2,07	1,88	11,1	11,5
23	a ₂	b ₂	c ₃	d ₃	5,06	5,27	73,5	71,3	0,45	0,42	7,5	7,0
24	a ₂	b ₃	c ₃	d ₄	4,85	4,92	59,8	57,0	0,59	0,63	12,0	11,0
25	a ₃	b ₁	c ₃	d ₉	1,51	1,84	85,4	84,0	0,86	0,81	12,0	12,5
26	a ₃	b ₂	c ₃	d ₁	1,10	1,15	31,5	28,5	1,16	0,96	9,1	10,0
27	a ₃	b ₃	c ₃	d ₅	2,12	2,30	102,3	97,4	0,60	0,56	11,5	11,0

Примітки: y₅' і y₅'' – однорідність у масі таблеток, ±%; y₆' і y₆'' – механічна стійкість таблеток до роздавлювання, Н.; y₇' і y₇'' – стираність таблеток, %; y₈' і y₈'' – час розпадання таблеток, хв.

80 > вівапрес тип СА 800 > фарматоза ДЦЛ 21 = лудіпрес > фарматоза ДЦЛ 14 > вітацель тип 290. Допоміжні речовини на основі МКЦ мають перевагу над модифікованою лактозою за впливом на однорідність дозування в масі таблеток Індотрил.

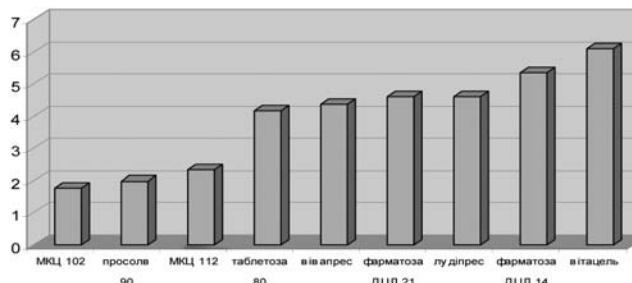


Рис.2. Вплив природи структуроутворюючих речовин на однорідність у масі таблеток Індотрил.

Серед ковзких речовин крохмаль висушений і тальк мають перевагу над аеросилом щодо впливу на однорідність дозування в масі таблеток Індотрил.

Кращий результат серед розпушувачів на основі полівінілпіролідону за впливом на y_5 отримували під час використання колідону 90, який має перевагу над колідоном 30 і ПВП.

Для таблеток, що отримують прямим пресуванням, важливим показником є стійкість до роздавлювання і стираність. У багатьох випадках таблетки, котрі отримують прямим пресуванням, мають гірші показники, ніж ті, що отримані з використанням методу вологої грануляції. Результати досліджень засвідчили, що у 21 серії дослідів стійкість таблеток Індотрил до роздавлювання (y_6) перевищує фармакопейні вимоги. Визначальний вплив на цей показник має фактор D.

Вплив природи структуроутворюючих речовин на механічну стійкість таблеток Індотрил до роздавлювання проілюстровано на рис. 3.

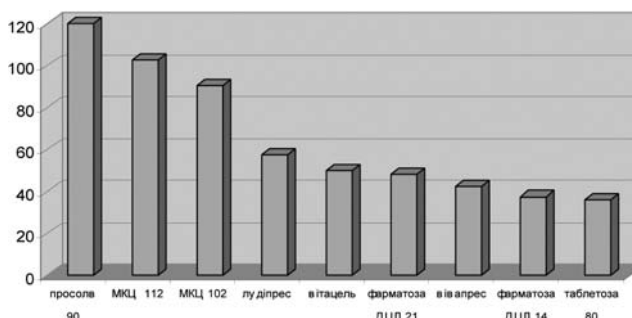


Рис.3. Вплив природи структуроутворюючих речовин на механічну стійкість таблеток Індотрил до роздавлювання.

Ефективність рівнів цього фактора можна проілюструвати таким рядом переваг: просолв 90 > МКЦ 112 > МКЦ 102 > луді прес > вітацель 290 > фарматоза ДЦЛ 21 > вівапрес > фарматоза ДЦЛ 14 > таблетоза 80.

Найміцнішими до роздавлювання таблетки Індотрил ми отримували при використанні такого розпушувача, як ПВП (середнє значення понад 120 Н), що має перевагу над колідоном 30 і колідоном 90.

Найбільшу міцність до роздавлювання серед ковзких речовин забезпечує аеросил, а серед мастильних – магнію стеарат.

На стираність таблеток Індотрил (y_7) впливають усі чотири фактори: D > A > B > C.

Вплив структуроутворюючих речовин на стираність таблеток Індотрил показано на рис.4.

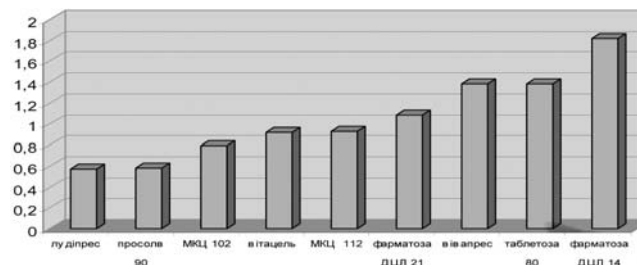


Рис. 4. Вплив структуроутворюючих речовин на стираність таблеток Індотрил.

Ефективність допоміжних речовин групи D ілюструє такий ряд переваг: лудіпрес > просолв 90 > МКЦ 102 > вітацель = МКЦ 112 > фарматоза ДЦЛ 21 > вівапрес = таблетоза 80 > фарматоза ДЦЛ 14.

За показником стираності серед мастильних речовин кращий результат отримували при використанні кислоти стеаринової, що має переваги над магнію стеаратом і кальцію стеаратом.

Мастильні речовини за впливом на стираність таблеток Індотрил можна розмістити в такій послідовності: аеросил > крохмаль висушений > тальк.

Колідон 30 має перевагу на ПВП і колідоном 90 за впливом на стираність таблеток Індотрил.

На час розпадання таблеток Індотрил (y_8) істотно впливають три фактори: D > C > A.

Вплив природи структуроутворюючих речовин на розпадання таблеток Індотрил показано на рис. 5.

За наведеними на рис. 5 даними, допоміжні речовини групи D за впливом на час розпадання таблеток Індотрил можна розмістити у такій послідовності: лудіпрес > фарматоза ДЦЛ 21 > таблетоза 80 > фарматоза ДЦЛ 14 > вівапрес > просолв 90 > МКЦ 102 = МКЦ 112 > вітацель. Визначили залежність між фізичними властивостями допоміжних речовин і часом розпадання таблеток Індотрил.

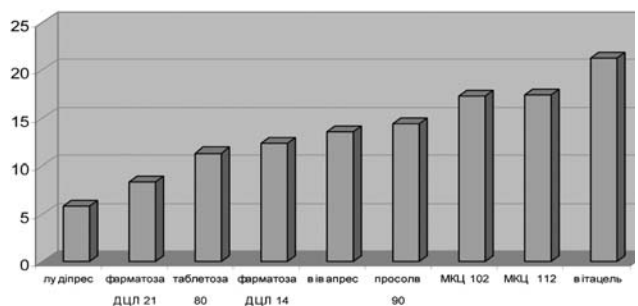


Рис. 5. Вплив природи структуроутворюючих речовин на розпадання таблеток Індотрил.

Вплив природи полідонів на розпадання таблеток Індотрил показано на рис.6.

Швидше розпадаються таблетки Індотрил при використанні колідону 90 і колідону 30, ніж при використанні ПВП.

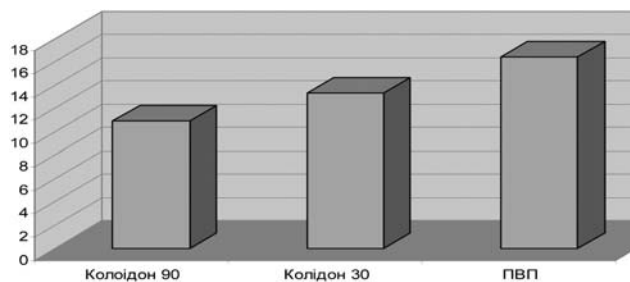


Рис. 6. Вплив природи полідонів на розпадання таблеток Індотрил.

У результаті дослідження вивчили вплив 18 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер Індотрил. Встановили, що аналізовані показники залежать від фізичних і технологічних властивостей допоміжних речовин.

За результатами дослідження пропонуємо склад таблеток-ядер Індотрил:

- Індометацин 0,015
- Тіотриазолін 0,045

- МКЦ 102 0,040
- Таблетоза 80 0,085
- ПВП 0,006
- Тальк 0,005
- Аеросил 0,002
- Кальцію стеарат 0,002

Висновки

У результаті дослідження вивчили вплив 18 допоміжних речовин (мастильних, ковзких, розпушуючих, структуроутворюючих) на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер Індотрил: однорідність у масі, механічну стійкість до роздавлювання, Н.; стиранисть, %; u_8 і час розпадання, хв.

Обираючи кращу допоміжну речовину, враховували всі відзначені показники якості отриманих таблеток-ядер Індотрил, а також ціну допоміжних речовин. За результатами досліджень для отримання таблеток-ядер обрали такі допоміжні речовини: кальцію стеарат (фактор А), тальк і аеросил (фактор В), ПВП (фактор С), МКЦ 102 і таблетоза 80 (фактор D).

Список літератури

1. Зупанець І.А. Рациональное застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів: метод. рекомендації / І.А. Зупанець. – Х., 2002. – 23с.
2. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, Н.А. Волошин [и др.] // Клинич. фармакология. – 2006. – №2.
3. Механизм протиішемічної та антиоксидантної дії тіотриазоліну / І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, М.А. Волошин [та ін.] // Новості медицини і фармації. – 2007. – №2 (206). – С. 8–9.
4. Молекулярний механізм енерготропного і антиоксидантного дії тиотриазоліну / І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, І.С. Чекман, Н.А. Волошин // Ліки. – 2006. – №3–4. – С. 12–16.
5. Морфологические изменения в органах желудочно-кишечного тракта крыс при изучении хронической токсичности индогирила и препаратов сравнения / В.И. Мамчур, Е.А. Подплетняя, И.А. Мазур [и др.] // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. XV, т. III. – С. 597–599.
6. Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов. – М.: Литтерра, 2003. – С. 22–34.
7. Новые подходы к прогнозированию риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами / Л.Е. Зиганшина, А.Ф. Султанова, В.Н. Хазиахметова [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2002. – Т. 65, №2. – С. 49–52.
8. Основные направления поиска и создания новых лекарственных средств сотрудниками Запорожского государственного медицинского университета / А.Д. Визир, В.В. Дунаев, В.А. Визир, И.А. Мазур // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя, 1997. – Вип. 1. – С. 3–13.
9. Остапчук О.І. Вплив антиоксидантів та омега-3 на протизапальну активність, побічну дію та фармакокінетику індометацину: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.І. Остапчук. – К., 1999. – 19 с.
10. Подплетняя Е.А. Влияние НПВС на некоторые параметры метаболизма костной ткани при остеоартрите / Е.А. Подплетняя, Л.А. Каменская, Л.И. Кучеренко // Всеукр. конгр. «Сьогодення та майбутнє фармації», 16–19 квіт. 2008 р., Харків: тези доп. – Х., 2008. – С.420.
11. Protective effect of thiaton an antispasmodic drug, against indomethacin-induced intestinal damage in rats / T. Kunikata, T. Miyazawa, K. Kanatsu [atal.] // Jpn. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 88, №1. – P. 45–54.
12. Crystal. Molecular structure and tautomerism of (5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acetic acid / Roman I. Zubatyuk, Svetlana V. Shichkina, Lyudmila I. Kucherenko, Ivan A. Mazur, Oleg V. Shichkin // Struct. Chem. – 2008. – Vol. 19. – P. 407–412.
13. Two polymorphs of morpholin-4-ium 2-(5-methyl-1H-1,2,4triazol-3ylsulfanyl) acetate / Svetlana V. Shichkina, Roman I. Zubatyuk, Lyudmila I. Kucherenko, Ivan A. Mazur, Oleg V. Shichkin // Crystal Struct. Communications – 2009. – Vol. C65. – P. o24–o26.
14. Citric acid as a pH-regulating additive in granules and the tablet matrix in enteric-coated formulations for colon-specific drug delivery / P. Nekänen, T. Sten, H. Jürjenson [etal.] // Pharmazie. – 2004. – Vol. 59, №4. – P. 268–273.
15. Comparative tablet and rheological properties of new microcrystalline cellulose: Direct compression and wet granulation methods / D. Opota, P. Prinderre, J. Kaloustian [etal.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, №6. – P. 795–799.
16. Millili G.P. Differences in the mechanical strength of dried microcrystalline cellulose pellets are not to significant changes in the degree of hydrogen bonding / G. P. Millili, R. J. Wigent, J. B. Schwarts // Pharm. Dev. And Technol. – 1996. – Vol. 1, № 3. – P. 239–249.

Відомості про автора:

Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 08.07.2013 р.