

Л.І. Кучеренко

Щодо питання створення таблеток Індотрил. Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток Індотрил (Повідомлення 1)

Запорізький державний медичний університет,
НВТ «Фарматрон», м. Запоріжжя

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

Для створення нового комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотріазолін, досліджували сучасні допоміжні речовини: змащуючі, ковзкі, розпушуючі на основі полідону, структуроутворюючі. Здійснено дослідження впливу 18 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеткової маси суміші тіотріазоліну та індометацину, зокрема на вільний насипний об'єм, плинність, процес пресування.

К вопросу о создании таблеток Индоотрил. Выбор вспомогательных веществ для получения таблеток Индоотрил (Сообщение 1)

Л.И. Кучеренко

Для создания нового комбинированного лекарственного средства, содержащего индометацин и тиотриазолин, исследовали современные вспомогательные вещества: смазывающие, скользкие, разрыхлители на основе полидона, структурообразующие вещества. Проведено исследование влияния 18 вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства таблеточной массы смеси тиотриазолина и индометацина, а именно на свободный насыпной объем, текучесть, процесс прессования.

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

Regarding the creation of tablets Indotryl. Selection of excipients for tablets Indotryl (Communication 1)

L.I. Kucherenko

Modern adjuvants: lubricants, polydone-based disintegrants, structure-forming substances were investigated for the development of new composite drug containing indometacin and thiotriazoline. Study was performed and influence of 18 adjuvants on pharmacotechnological properties of tablet mass of indometacin and thiotriazoline mixture namely free bulk volume, fluidity characteristics, compression process were investigated.

Key words: indometacin, thiotriazoline, tablets, adjuvants.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є численною і різноманітною за хімічною будовою групою лікарських засобів, що широко застосовують у клінічній практиці. Історично це найстаріша група протизапальних (антифлогістичних) засобів, вивчення яких почали ще в першій половині позаминулого сторіччя [1,5,8,10].

Одним із найактивніших нестероїдних протизапальних засобів є індометацин. При всіх його позитивних рисах, індометацин при тривалому застосуванні має побічні реакції. Головним недоліком індометацину є частий розвиток небажаних реакцій (у 35–50% хворих), частота і вираженість яких залежать від добової дози. У 20% випадків через небажані реакції застосування препарату припиняють [9,10].

Перспективним та ефективним підходом у лікуванні ревматичних захворювань є застосування препаратів НПЗЗ разом з препаратами групи антиоксидантів. У зв'язку з цим досліджували комбінацію індометацину з тіотріазоліном [4,6,9].

Препарат тіотріазолін має наступні терапевтичні ефекти: протизапальна і противірусна дія, підвищення тону судин, поліпшення окислювально-відновних процесів у тканинах, стимуляція великої захисної системи, імунотулюючий ефект [2,3].

Отже, вважаємо, що створення фіксованого комплексного препарату індометацину з тіотріазоліном (Індотрил) для лікування запальних захворювань, остеоартрозу, артриту та ревматоїдного артриту цілком обґрунтоване [9,14,15].

Мета роботи

Створення комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотріазолін, зокрема вибір допоміжних речовин таблеток Індотрил.

Матеріали і методи дослідження

Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотріазолін, необхідно було створити раціональну лікарську форму – таблетки. З урахуванням фізичних і технологічних властивостей порошку індометацину і тіотріазоліну здійснено дослідження з вибору раціонального методу отримання таблеток. Встановлено, що при використанні сучасних допоміжних речовин [13,14] можна отримати таблетки Індотрилу прямим пресуванням. Перевірку отриманих таблеток здійснювали згідно з фармакопейними методиками.

Результати та їх обговорення

На першому етапі досліджень зі створення таблеток Індотрил методом прямого пресування проводили вибір кращих допоміжних речовин. У попередніх експериментальних дослідженнях відібрано допоміжні речовини,

за допомогою яких можна отримати таблетки Індотрил методом прямого пресування. Перелік допоміжних речовин, що за технологічними ознаками розподілено на чотири групи і наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Допоміжні речовини, які вивчали при створенні таблеток Індотрил

Фактори	Рівні факторів
а – змащуючі 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 – колідон 90
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 – МКЦ 112 d ₉ – МКЦ 102

До групи структуроутворюючих речовин (фактор D) належать допоміжні речовини, що характеризуються доброю плинністю, відносно високою насипною масою, а також такі, що, за даними спеціалізованої літератури, використовуються для отримання таблеток методом прямого пресування.

При здійсненні досліджень одна таблетка Індотрилу містить:

Тіотріазоліну	0,045
Індометацину	0,015
Речовини групи А	0,002
Речовини групи В	0,002
Речовини групи С	0,007
Речовини групи D	0,129
Середня маса таблеток	0,200

Для вивчення чотирьох факторів, три з яких взято на трьох рівнях і один на дев'яти, використовували латинський куб другого порядку. Матрицю планування експерименту та результати дослідження таблеток Індотрил за основними фармако-технологічними показниками наведено в таблиці 2.

Приготовані порошокві маси контролювали на вільний насипний об'єм, насипний об'єм після ущільнення та плинність.

Таблиця 2

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

№ з/п	A	B	C	D	y ₁ '	y ₁ ''	y ₂ '	y ₂ ''	y ₃ '	y ₃ ''	y ₄ '	y ₄ ''
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	0,61	0,62	0,84	0,85	25	23	2	3
2	a ₁	b ₂	c ₁	d ₆	0,54	0,56	0,72	0,70	25	24	4	5
3	a ₁	b ₃	c ₁	d ₉	0,40	0,41	0,56	0,56	35	33	5	5
4	a ₂	b ₁	c ₁	d ₂	0,63	0,63	0,84	0,84	20	19	2	2
5	a ₂	b ₂	c ₁	d ₆	0,34	0,34	0,56	0,56	80	78	3	3
6	a ₂	b ₃	c ₁	d ₇	0,59	0,58	0,72	0,74	15	15	3	4
7	a ₃	b ₁	c ₁	d ₃	0,51	0,52	0,72	0,73	25	24	4	4
8	a ₃	b ₂	c ₁	d ₄	0,63	0,64	0,91	0,88	30	31	3	3
9	a ₃	b ₃	c ₁	d ₈	0,36	0,36	0,54	0,57	40	41	5	5
10	a ₁	b ₁	c ₂	d ₄	0,65	0,66	0,91	0,86	25	26	2	2
11	a ₁	b ₂	c ₂	d ₈	0,39	0,40	0,56	0,59	35	34	5	5
12	a ₁	b ₃	c ₂	d ₃	0,56	0,55	0,74	0,77	25	24	4	4
13	a ₂	b ₁	c ₂	d ₆	0,48	0,48	0,63	0,64	40	38	5	5
14	a ₂	b ₂	c ₂	d ₉	0,43	0,44	0,61	0,64	30	31	5	5
15	a ₂	b ₃	c ₂	d ₁	0,56	0,56	0,74	0,73	15	16	4	4
16	a ₃	b ₁	c ₂	d ₆	0,35	0,36	0,53	0,54	65	67	3	3
17	a ₃	b ₂	c ₂	d ₇	0,67	0,65	0,84	0,84	15	16	3	3
18	a ₃	b ₃	c ₂	d ₂	0,57	0,58	0,77	0,75	20	22	2	2
19	a ₁	b ₁	c ₃	d ₇	0,59	0,60	0,84	0,81	20	24	5	5
20	a ₁	b ₂	c ₃	d ₂	0,65	0,63	0,84	0,84	15	16	2	3
21	a ₁	b ₃	c ₃	d ₆	0,32	0,33	0,50	0,49	70	73	3	3
22	a ₂	b ₁	c ₃	d ₈	0,41	0,42	0,61	0,60	35	35	5	5
23	a ₂	b ₂	c ₃	d ₃	0,53	0,51	0,72	0,69	15	16	3	3
24	a ₂	b ₃	c ₃	d ₄	0,63	0,60	0,87	0,85	30	34	4	5
25	a ₃	b ₁	c ₃	d ₉	0,41	0,43	0,59	0,56	30	33	4	5
26	a ₃	b ₂	c ₃	d ₁	0,56	0,57	0,77	0,73	20	22	5	5
27	a ₃	b ₃	c ₃	d ₅	0,45	0,48	0,61	0,59	20	23	5	5

Примітки: y₁' і y₁'' – вільний насипний об'єм, г/см³; y₂' і y₂'' – насипний об'єм після ущільнення, г/см³; y₃' і y₃'' – плинність порошоквіх мас, 100 г/с; y₄' і y₄'' – процес пресування, бал.

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що на вільний насипний об'єм найсуттєвіше впливає фактор D. Вплив цього фактора на y_1 розглянемо за допомогою *рис. 1*.

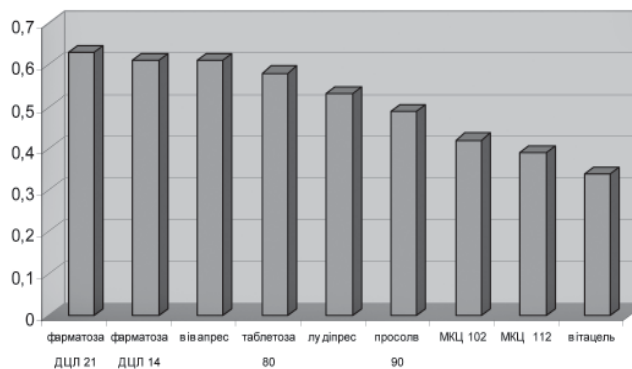


Рис. 1. Вплив природи структуроутворюючих речовин на вільний насипний об'єм порошків тіотріазоліну з індометацином.

Аналіз даних показав, що вивчені допоміжні речовини за впливом на вільний насипний об'єм порошків можна розмістити в наступній послідовності: фарматоза ДЦЛ 21 > фарматоза ДЦЛ 14 = вівапрес тип СА 800 > таблетоза 80 > лудіпрес > просолв 90 > МКЦ 102 > МКЦ 112 > вітацель тип 290. Найбільше значення насипного об'єму визначено при використанні спеціальних типів лактози. Високі значення насипного об'єму отримували також при використанні нової допоміжної речовини – вівапресу типу СА 800, що містить гранульований кальцію карбонат.

Ковзкі і змащуючі речовини теж впливають на вільний насипний об'єм порошків з тіотріазоліном з індометацином. При цьому найбільше значення y_1 отримували при використанні крохмалю висушеного і тальку. Ці речовини за впливом на y_1 мають перевагу над аеросилом. Серед змащуючих речовин при використанні кальцію стеарату отримували найбільше значення y_1 .

Речовини групи С (розпушувачі на основі полідону) не відрізняються за впливом на вільний насипний об'єм досліджуваних порошків.

Досліджувані порошоків маси з тіотріазоліном і індометацином піддавали ущільненню. Вплив природи допоміжних речовин на значення насипного об'єму порошоків мас тіотріазоліну з індометацином після ущільнення наведено на *рис. 2*.

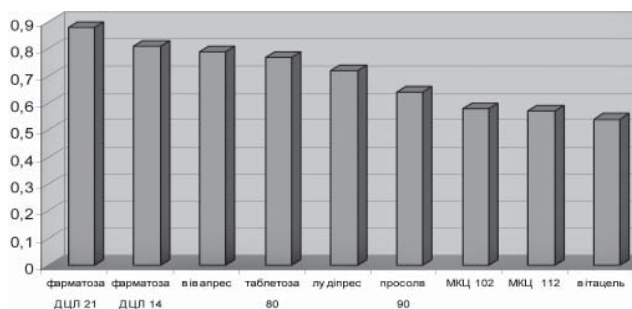


Рис. 2. Вплив природи допоміжних речовин на значення насипного об'єму порошоків мас тіотріазоліну з індометацином після ущільнення.

Аналіз рисунку показав, що вивчені допоміжні речовини за впливом на y_2 можна розмістити в наступній послідовності: фарматоза ДЦЛ 21 > фарматоза ДЦЛ 14 = вівапрес = таблетоза 80 > лудіпрес > просолв 90 > МКЦ 102 > МКЦ 112 > вітацель. Отриманий ряд переваг для y_2 аналогічний до ряду переваг, отриманого для y_1 . При цьому первинні значення насипного об'єму порошків після ущільнення в середньому на 0,2 переважають значення вільного насипного об'єму.

Вплив ковзких, змащуючих і розпушуючих речовин на насипний об'єм тіотріазоліну з індометацином подібний до такого для y_1 .

Приготовані порошоків маси тіотріазоліну й індометацину з допоміжними речовинами досліджували на плинність. Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що визначальний вплив на плинність порошоків мас тіотріазоліну з індометацином має фактор D (*рис. 3*).

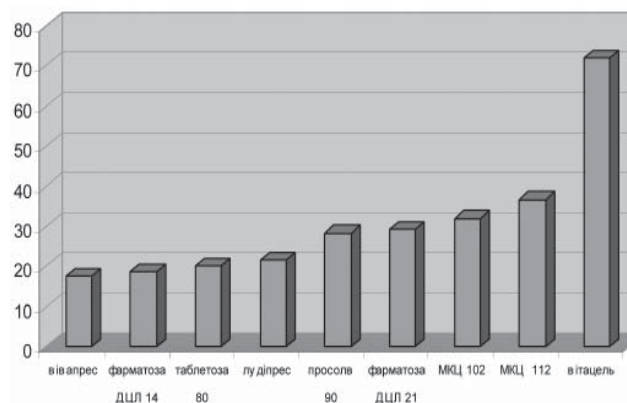


Рис. 3. Вплив природи структуроутворюючих речовин на плинність порошоків мас тіотріазоліну з індометацином.

Ранжований ряд переваг рівнів цього фактора має наступний вигляд: вівапрес тип СА 800 > фарматоза ДЦЛ 14 > таблетоза 80 > лудіпрес > просолв 90 > фарматоза ДЦЛ 21 > просолв 90 > МКЦ 102 > МКЦ 112 > вітацель 290.

Інші три вивчені фактори майже однаково впливають на сипучість порошоків мас тіотріазоліну з індометацином, оскільки дисперсійний аналіз експериментальних даних показав їх статистичну незначущість.

При пресуванні таблеток Індотрил на лабораторній таблетковій машині встановлено, що на процес пресування таблеток Індотрил і якість їх поверхні впливають фактори D, C і B. У 15 серіях дослідів (№ 2,3,7,9,11–15,19,22,24–27) (*табл. 2*) процес прямого пресування проходив без дефектів, таблетки мали блискучу поверхню, в п'яти серіях (№ 1,4,10, 18, 20) (*табл. 2*) були труднощі в пресуванні та якості поверхні пресованих таблеток, в інших семи серіях дослідів отримано позитивний результат процесу пресування таблеток, однак якість поверхні таблеток була невисокою.

Найсуттєвіше на процес пресування таблеток тіотріазоліну з індометацином впливає фактор D (*рис. 4*).

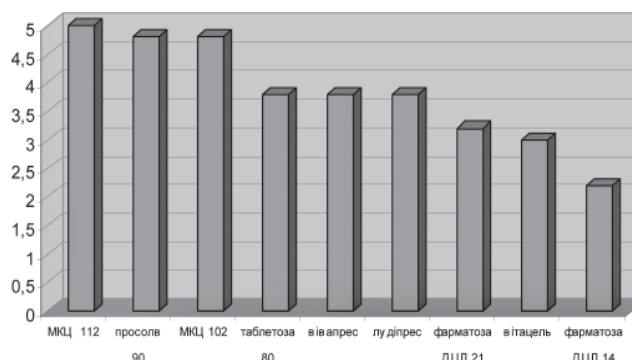


Рис. 4. Вплив природи структуруючих речовин на процес пресування таблеток Індотрил.

Встановлено, що ряд переваг для рівнів фактора D має наступний вигляд: МКЦ 112 > МКЦ 102 = просольв 90 > таблетоза 80 = вівапрес тип СА 800 > лудіпрес > фарматоза ДЦЛ 21 > вітацель 290 > фарматоза ДЦЛ 14. Не встановлено взаємозв'язку між сипучістю порошкових мас і процесом пресування таблеток Індотрил. У даному

випадку на процес пресування таблеток Індотрил, крім плинності порошкових мас, впливає адгезія таблеток до пресінструменту таблеткової машини. Погіршення процесу пресування таблеток та якості їх поверхні відбувається при використанні допоміжних речовин на основі лактози, тоді як зразки МКЦ (МКЦ 112, просольв 90 і МКЦ 102) дозволяють отримати таблетки Індотрил методом прямого пресування без дефектів. Встановлено, що краще перебігає процес пресування таблеток Індотрил при використанні аеросилу (b_3) і колідону 90 (c_3).

Висновки

У результаті здійснених досліджень вивчено вплив 18 допоміжних речовин (змашуючих, ковзких, розпушуючих, структуруючих) на фармако-технологічні властивості таблеткової маси суміші тіотриазоліну та індометацину, зокрема на вільний насипний об'єм, плинність, процес пресування.

За результатами досліджень запропоновано раціональний склад таблеток-ядер Індотрил.

Список літератури

1. Зупанець І.А. Рациональное застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів: Метод. реком. / І.А. Зупанець. – Х., 2002. – 23 с.
2. Механізм 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.
3. Молекулярний механізм енерготропного і антиоксидантного действия тіотриазоліну / І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, І.С. Чекман, Н.А. Волошин // Ліки. – 2006. – №3–4. – С. 12–16.
4. Морфологические изменения в органах желудочно-кишечного тракта крыс при изучении хронической токсичности индотрилы и препаратов сравнения / В.И. Мамчур, Е.А. Подплетня, 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.
5. Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов. – М.: Литтерра, 2003. – С. 22–34.
6. 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.
7. Основные направления поиска и создания новых лекарственных средств сотрудиниками 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.
8. Остапчук О.І. Вплив антиоксидантів та омепразолу 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.
9. Подплетня Е.А. Влияние НПВС на некоторые параметры метаболизма костной ткани при остеоартрите / Е.А. Подплетня, Л.А. Каменская, Л.И. Кучеренко // Всеукр. конгр. «Сьогодення та майбутнє фармації», 16–19 квіт. 2008 р., Харків: тези доп. – Х., 2008. – С. 420.
10. Protective effect of thiaton, an antispasmodic drug, against indomethacin-induced intestinal damage in rats / T. Kunikata, T. Miyazawa, K. Kanatsu [etal.] // Jpn. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 88, №1. – P. 45–54.
11. 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.
12. Two polymorphs of morpholin-4-ium 2-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)acetate / Svetlana V. Shichkina, Roman I. Zubatyuk, Lyudmila I. Kucherenko, Ivan A. Mazur, Oleg V. Shichkin // CrystalStruct. Communications – 2009. – Vol. C65. – P. o24–o26.
13. Comparative tablet and rheological properties of new microcrystalline cellulose: Direct compression and wet granulation methods / D. Opota, P. Prinderre, J. Kaloustian [et al.] // Drug Dev. And Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, №6. – P. 795–799.
14. Millili G.P. Difference in the mechanical strength if 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 11.04.2013 р.