

М.М. Васенда¹, Л.І. Кучеренко², Т.А. Groшовий¹, І.Ф. Беленічев²

Оптимізація складу та технології таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін

¹Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,

²Запорізький державний медичний університет,

НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя

Ключові слова: таблетки, магній аспарагінат, гліцин, тіотриазолін, оптимальний склад, пряме пресування.

Ключевые слова: таблетки, магний аспарагинат, глицин, тиотриазолин, оптимальный состав, прямое прессование.

Key words: tablets, magnesium asparaginate, glycine, Thiotriazoline, optimal composition, direct pressing.

За допомогою рівнянь регресії другого порядку встановлено взаємозв'язок між кількісними фармацевтичними факторами і фармако-технологічними показниками таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін, розроблено їх оптимальний склад.

С помощью уравнений регрессии второго порядка установлена связь между количественными фармацевтическими факторами и фармако-технологическими показателями таблеток, которые содержат магний аспарагинат, глицин и тиотриазолин, разработан их оптимальный состав.

Using regression equations of second order the relationship between quantitative pharmaceutical factors and pharmaco-technological parameters of tablets, which contain magnesium asparaginate, glycine and thiotriazoline is determined, and developed their optimal composition is developed.

Перспективним напрямком нейропротекції при патології ЦНС є фармакокорекція дисбалансу збудливих і гальмівних нейротрансмітерних систем з використанням як лікарських засобів природних гальмівних медіаторів. У зв'язку з цим, особливу увагу привертає природний гальмівний нейротрансмітер гліцин і його роль у механізмах гострої церебральної ішемії. Традиційно вважалось, що гліцин проявляє нейротрансмітерні властивості на рівні спинного, продовгуватого мозку і мосту. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) і гліцин є рівноцінними нейротрансмітерами, що забезпечують захисне гальмування в ЦНС, роль якого зростає в умовах підвищеного викиду глутамату. Інгібуючі властивості гліцин проявляє за допомогою взаємодії не тільки з власними гліциновими рецепторами, але й з рецепторами ГАМК. Гліцин є коагоністом глутаматних NMDA-рецепторів і в субмікромолекулярних концентраціях необхідний для їх нормального функціонування. Активация цих рецепторів можлива лише за умови скріплення гліцину зі специфічними, нечутливими до стрихніну гліциновими сайтами [5,6,10].

Гліцин також характеризується метаболітотропною дією, виявляє протисудомну активність, зв'язує низькомолекулярні токсичні продукти, що утворюються в процесі ішемії. Нині експериментальним шляхом виявлено ефективність іонів магнію у вигляді $MgSO_4$ і $MgCl_2$, що блокують NMDA-асоційовані канали потенціалзалежним способом, характеризуються значним нейропротективним ефектом за відсутності побічних ефектів [1,5,7–11,13,14].

Певний інтерес викликає тіотриазолін, який при ішемічному пошкодженні органів ЦНС і виконуючих систем активує компенсаторні шунти утворення енергії, знижує утворення активних форм кисню, підвищує активність антиоксидантних ферментів, потенціює дію засобів

нейропротективної, кардіопротективної, ендотеліопротективної терапії [2,3]. Встановлено потенціювання нейропротективного ефекту гліцину при його введенні з іонами магнію [10].

Виходячи з цього, теоретично обґрунтовано і створено композиційну лікарську форму, що містить в експериментально обґрунтованих співвідношеннях магнію аспарагінат, гліцин і тіотриазолін (5:3:1).

Раніше за допомогою латинського квадрату і методу випадкового балансу вивчено вплив природи допоміжних речовин та їх кількості на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін [4,6].

Мета роботи

Розробити оптимальний склад таблеток магнію аспарагінату з гліцином і тіотриазоліном прямим пресуванням.

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт дослідження обрано таблетки магнію аспарагінату з гліцином і тіотриазоліном, отримані прямим пресуванням. Таблетки досліджували за такими показниками: однорідність дозування маси, стиранисть, час розпадання, стійкість до роздавлювання.

При встановленні оптимального складу таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін, вивчали вплив вмісту таблетози-80 і кросповідону XL у складі таблеток у вужчих діапазонах як найбільш значущі кількісні фактори. Рівні факторів та їх інтервали відібрано на основі попередніх досліджень [6] і наведено у *табл. 1*.

Результати та їх обговорення

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток наведено в *таблиці 2*. При складанні рецептури таблеток магнію аспарагінату з гліцином і тіотриазоліном, згідно з планом експерименту у випад-

Таблиця 1

Фактори та їх рівні, вивчені в процесі оптимізації складу та технології таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін

Фактор	Рівень фактору				
	Нижня зіркова точка «-α»	Нижній рівень «-»	Основний рівень «0»	Верхній рівень «+»	Верхня зіркова точка «+α»
x ₁ – маса таблетози-80, г	0,008	0,014	0,028	0,042	0,048
x ₂ – маса кросповідону XL, г	0,008	0,014	0,028	0,042	0,048

Таблиця 2

План експерименту та результати дослідження таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін

№ серії	x ₁	x ₂	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆
1	+	+	5	5	1,91	0,21	67	2
2	-	+	4	4	2,45	1,10	60	2
3	+	-	5	5	2,82	0,55	76	2
4	-	-	4	4	3,21	0,83	77	2
5	+α	0	5	5	3,47	0,68	72	2
6	-α	0	5	5	3,62	1,01	88	2
7	0	+α	5	5	2,37	0,27	81	2
8	0	-α	5	5	3,29	1,02	83	2
9	0	0	4	4	3,93	0,49	81	2
10	0	0	5	4	4,28	0,52	83	2
11	0	0	4	5	3,96	0,58	80	2
12	0	0	4	4	4,05	0,48	81	2
13	0	0	5	4	4,12	0,61	82	2
14	0	0	5	5	3,96	0,53	82	2
15	0	0	4	4	4,09	0,60	80	2
16	0	0	5	4	4,15	0,62	81	2

Примітки: y₁ – процес пресування таблеток, бал; y₂ – зовнішній вигляд таблеток, бал; y₃ – однорідність маси таблеток, ± %; y₄ – стираність таблеток, %; y₅ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₆ – розпадання таблеток, хв.

ках, коли фактори вивчали на нижніх рівнях чи нижніх зіркових точках, до необхідної середньої маси таблеток доводили за допомогою МКЦ 102, як змащувальну речовину використовували магній стеарат у кількості 1% від середньої маси таблеток.

Отримані результати піддавали статистичній обробці, у результаті якої отримували рівняння регресії для кожного показника.

Експериментально встановлено, що досліджувані допоміжні речовини в межах вивчених інтервалів не впливають на зовнішній вигляд таблеток (y₁) та процес пресування таблеток (y₂).

Взаємозв'язок між вивченими факторами та однорідністю маси таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін, описується наступним рівнянням регресії:

$$y_3 = 4,067 - 0,143x_1 - 0,371x_2 - 0,409x_1^2 - 0,766x_2^2$$

Знак «-» перед коефіцієнтом у рівнянні регресії вказує на те, що при збільшенні вмісту таблетози-80 та кросповідону XL у складі таблеток, що містять магній аспарагінат, тіотріазолін і гліцин, відхилення від середньої маси таблеток зменшується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стираністю досліджуваних таблеток описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 0,55 - 0,2045x_1 - 0,14x_2 - 0,15x_1x_2 + 0,13x_1^2$$

Вплив досліджуваних факторів визначається зна-

ченням і знаком коефіцієнтів регресії. Знак «-» перед коефіцієнтом рівняння регресії вказує на те, що зі зміною вмісту факторів у межах від 0,008 г до 0,048 г в одній одиниці ЛФ стираність зменшується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю таблеток до роздавлювання описується наступним рівнянням регресії:

$$y_5 = 81,26 - 2,95x_1 - 2,73x_2 - 2,95x_1^2 - 1,95x_2^2$$

Відповідно до отриманого рівняння, вплив лінійних факторів на стійкість таблеток, що містять магній аспарагінат, тіотріазолін і гліцин, до роздавлювання є однаковим. Знак «-» перед коефіцієнтом рівняння регресії вказує на те, що зі зміною значень рівнів фактора в інтервалі від «-α» до «+α» цей показник погіршується (рис. 1).

З метою отримання оптимального складу таблеток, що містять магній аспарагінат, тіотріазолін і гліцин, будували лінії рівного виходу за значущими відгуками (рис. 2) у системі координат x₁ та x₂.

Як видно з рис. 2, зі збільшенням вмісту таблетози – 80 та кросповідону XL у досліджуваних таблетках втрата маси таблеток при стираності значно зменшується і становить 0,02%, також покращується однорідність маси – ±0,99%, але стійкість до роздавлювання зменшується (65 Н). Згідно ДФУ, однорідність маси таблеток має бути ±5%, а стираність – до 51%, стійкість таблеток до роздавлювання має бути не нижче 50 Н. Проаналізувавши отримані дані, коли фактори вивчали на основному рівні (0,042 г), стійкість

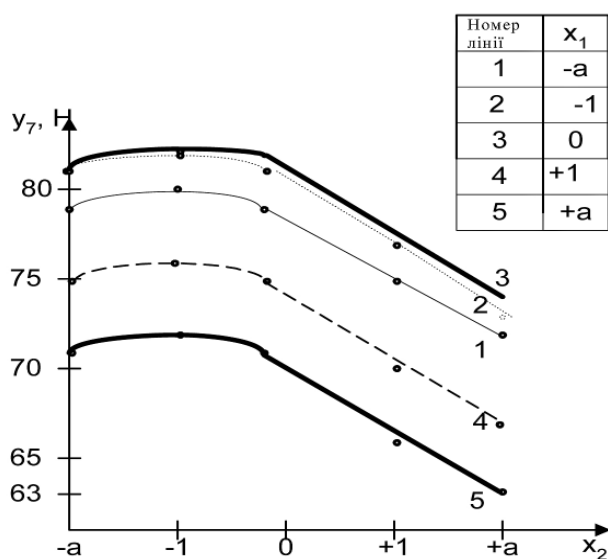


Рис. 1. Вплив вмісту кросповідону XL на стійкість таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін, до роздавлювання.

до роздавлювання збільшувалась до 80 Н, при цьому інші показники змінювались незначно: однорідність маси становила $\pm 2,3\%$, стираність – 0,18%.

Отже, в результаті проведених досліджень встановлено оптимальний склад таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін(5:3:1).

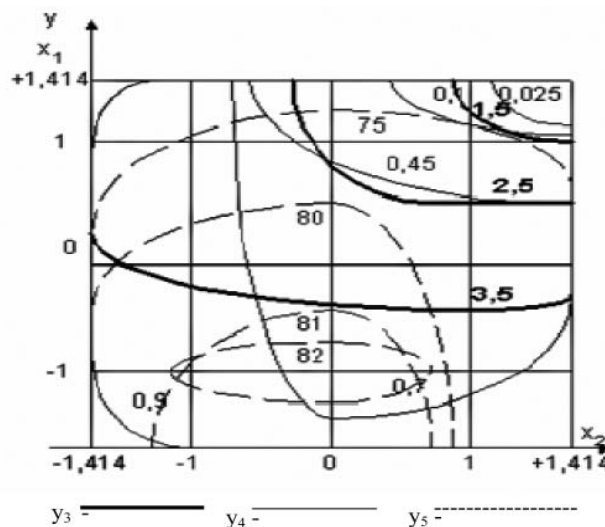


Рис. 2. Лінії рівного виходу в системі координат x_1, x_2 .

Висновки

1. Математичний аналіз процесу дозволив дослідити кількісний вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток магнію аспарагіату з гліцином і тіотриазоліном.

2. Встановлено, що використання МКЦ 102, таблетози-80, кросповідону XL і магнію стеарату дозволяє отримати таблетки, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін, прямим пресуванням з показниками, що відповідають вимогам Державної фармакопеї України.

Список літератури

1. Барканова А.А. Фармакологическая коррекция синдрома артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью с помощью препаратов, содержащих магний: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / А.А. Барканова. – Волгоград, 2003. – 23 с.
2. Беленічев І.Ф. Влияния тиотриазолина на развитие нейромундоэндокринных нарушений, вызванных гиперпродукцией активных форм кислорода при ишемии головного мозга / И.Ф. Беленічев, И.А. Мазур, И.С. Чекман // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, №3. – С. 272.
3. Бибик В.В. Фармакотерапія порушень функцій фетоплацентарного комплексу при загрозі переривання вагітності у першороділь зрілого віку за допомогою тіотриазоліну та Магне В₆: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.28 «Кардіологія» / В.В. Бибик. – К., 2003. – 20 с.
4. Вплив допоміжних речовин на показники якості таблеток «Аспагіт» / М.М. Васенда, Т.А. Грошовий, І.Ф. Беленічев, Л.І. Кучеренко // Запорж. мед. журн. – 2010. – №5. – С. 211–214.
5. Громова О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов / О. Громова, А. Кудрин. – М.: Алев-В., 2001. – 300 с.
6. Дослідження впливу вмісту допоміжних речовин на основні показники таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотриазолін / М.М. Васенда, Л.І. Кучеренко, Т.А. Грошовий, І.Ф. Беленічев // Запорж. мед. журн. – 2011. – №3. – С. 80–82.
7. Кальційзалежне пошкодження міокарда та використання калію-магнію аспарагіату для його попередження та лікування / В.О. Бобров, А.П. Степаненко, О.Г. Білоножко [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2002. – №3. – С. 93–100.
8. Кошелева Н.Г. Обмен магния при применении его препаратов для лечения легких форм гестоза и других осложнений беременности / Н.Г. Кошелева // Акушерство и гинекология. – 1998. – №5. – С. 48–51.
9. Кошелева Н.Г. Роль гипомagneмиеми в акушерской патологии и методы её коррекции / Н.Г. Кошелева // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – №1. – С. 42–46.
10. Магнійвмісні препарати: фармакологічні властивості, застосування / Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Мазур І.А. та ін. – Запоріжжя-Київ: Вид-во ЗДМУ, 2007. – 124 с.
11. Снасов А.А. Магний в медицинской практике / Спасов А.А. – Волгоград, 2000. – 268 с.
12. Hesse A. Magnesium – substitution durch Mineralwoche / A. Hesse, A. Weber, W. Miersch // J. Therapie – woche. – 1998. – V. 38. №3. – P. 2510–2513.
13. Liao F. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. // Am Heart J. – 1998. – Vol. 136, №3. – P. 480–490.
14. Spatling L. Magnesium in pregnant women and the newborn / L. Spatling, G. Disch, H.D. Classen // Magnesium Res. – 1989. – №2. – P. 271–280.

Відомості про авторів:

Васенда М.М., асистент каф. фармації ТДМУ.
Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.
Грошовий Т.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармації ТДМУ.
Беленічев І.Ф., д. біол. н., професор, зав. каф. фармакології ЗДМУ.

Адреса для листування:

Кучеренко Людмила Іванівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ. Тел.: (0612) 224 69 25.

Надійшла в редакцію 30.11.2011 р.