

*Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет*

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЧАСОПИС**

Науково-практичний журнал

1(37)/2016

*Ternopil State Medical University
named after I. Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University*

**PHARMACEUTICAL
REVIEW**

Scientific-practical journal

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрівським

УДК 615.453.6.012:542.68

DOI

ВИБІР РАЦІОНАЛЬНИХ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ» МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

Повідомлення 2. «Дослідження впливу допоміжних речовин на технологічні характеристики таблеток «Гіпертрил»

© Н. В. Парнюк, Л. І. Кучеренко, О. О. Портна

Запорізький державний медичний університет
НВО «Фарматрон», Запоріжжя

Резюме: оригінальний препарат «Гіпертрил» (бромід 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазоліа) проявляє антигіпертензивні, протиішемічні та антиоксидантні властивості. В ході роботи вивчено вплив шести груп допоміжних речовин на технологічні характеристики таблеток «Гіпертрил» та доведено можливість їх отримання методом прямого пресування. В результаті комплексних фармако-технологічних досліджень розроблено оптимальний склад нового таблетованого лікарського засобу «Гіпертрил» із вмістом діючої речовини 20 мг.

Ключові слова: гіпертрил, допоміжні речовини, таблетки, пряме пресування.

Вступ. Незважаючи на різноманітність серйозних хвороб, актуальних для сучасного світу, серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смертності в світі. Правильне лікування та грамотна профілактика серцево-судинних захворювань допоможе знизити число хворих, що страждають від ішемічної хвороби, інсультів та інших недуг. Підвищений артеріальний тиск – один з основних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань [7, 8].

Фахівцями кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету спільно зі співробітниками НВО «Фарматрон» (м. Запоріжжя) під керівництвом проф. І. А. Мазура було синтезовано оригінальний препарат «Гіпертрил» (бромід 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазоліа), який проявляє антигіпертензивні, протиішемічні та антиоксидантні властивості [1, 3, 4]. Доклінічними дослідженнями встановлено ЕД 50 на тваринах і спрогнозовано доцільність прийому гіпертрилу в дозі 20 мг на прийом. Тому актуальною стала розробка технології таблетованої лікарської форми гіпертрилу з вмістом діючої речовини 20 мг [1, 6].

Метою нашої роботи є розробка технології таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування шляхом вибору раціональних допоміжних речовин.

Гіпертрил являє собою дрібнодисперсний порошок, а технологічні властивості дають можливість отримання таблеток методом прямого пресування.

Методи дослідження. У попередніх дослідженнях нами було вивчено шість груп допоміжних речовин (ДР), які проявляють різні фізичні та технологічні

властивості (табл. 1). Також було досліджено їх вплив на технологічні показники порошкових мас і показана можливість отримання таблеток методом прямого пресування [6]. Метою дослідження було дослідження впливу різних груп ДР на фармако-технологічні властивості таблеток «Гіпертрил» [2].

Більшість досліджуваних ДР з'явилися на фармацевтичному ринку нещодавно і не мають прикладів використання при створенні таблетованих препаратів. Одна таблетка містить 0,02 г гіпертрилу, 0,082 г зразків МКЦ (фактор А), 0,040 г зразків цукру (фактор В), 0,010 г розпушувачів (фактор С), 0,040 г кристалічних речовин (фактор D), 0,006 г ковзних речовин (фактор Е) і 0,002 г змашувальних речовин (фактор F).

У ході досліджень при вивченні шести якісних факторів використовували шестифакторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрату [5]. Матриця планування експерименту та результати дослідження властивостей таблеток наведені в таблиці 2.

Результати експериментальних досліджень піддавали дисперсійному аналізу, на основі якого робили висновок про вплив вивчених факторів на технологічні властивості таблеток «Гіпертрил».

Результати й обговорення. Результати дисперсійного аналізу показали, що на процес пресування таблеток «Гіпертрил» впливає тільки фактор А (зразки мікрокристалічної і силікатної целюлози) при статистичній незначущості інших п'яти факторів.

Аналіз рисунку 1 показав, що найкраще впливають на процес пресування таблеток «Гіпертрил» ДР просолв 90 та МКЦ-200, гірше впливають МКЦ-102, МКЦ-12 та просолв 50.

Таблиця 1. Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці складу таблеток «Гіпертрил»

Фактори	Рівні факторів
A – зразки мікрокристалічної і силікатної целюлози (МКЦ)	a ₁ – МКЦ 102 a ₂ – МКЦ 200 a ₃ – МКЦ 12 a ₄ – Prosolv 90 a ₅ – Prosolv 50
B – зразки дрібнодисперсних цукрів	b ₁ – лактоза моногідрат b ₂ – маніт (партек 200) b ₃ – неосорб Р 100 (сорбітом) b ₄ – гранулак 100 b ₅ – целактоза 80
C – розпушувачі	c ₁ – натрій кроскармелоза c ₂ – поліплаздон ХЛ 10 c ₃ – натрій крохмальгліколят c ₄ – натрій карбоксиметилкрохмаль c ₅ – МКЦ бурст
D – кристалічні речовини з розміром частинок не менше 0,2 мм	d ₁ – цукор Comprі O d ₂ – цукор Comprі M3 d ₃ – цукор Comprі S d ₄ – кальцій дигідрофосфат безводний d ₅ – сорбіт
E – ковзні речовини	e ₁ – тальк e ₂ – крохмаль картопляний висушений e ₃ – крохмаль кукурудзяний висушений e ₄ – неусілін УС 2 e ₅ – аеросил 300
F – змащувальні речовини	f ₁ – магнію стеарат f ₂ – кальцію стеарат f ₃ – кислота стеаринова f ₄ – ПЕГ 4000 подрібнений f ₅ – натрію лаурилсульфат

Результати дисперсійного аналізу показали, що на однорідність маси таблеток «Гіпертрил» впливають всі шість факторів: D > A > C > F > E > B.

Найкращі показники однорідності маси таблеток спостерігали при використанні кристалічних речовин цукру Comprі M3 та Comprі O, які мають перевагу над кальцію дигідрофосфатом, цукром Comprі S та сорбітом (рис. 2).

Серед зразків мікрокристалічної та силікатної целюлози найкраще впливають на однорідність маси таблеток МКЦ 200 і просолв 90, які мають перевагу над МКЦ 12, МКЦ 102 та просолвом 50. Розпушувачі можна розмістити у наступній послідовності за впливом на однорідність маси таблеток: натрію кроскармелоза > натрію карбоксиметилкрохмаль > МКЦ бурст > натрію крохмальгліколят > поліплаздон. Серед змащувальних речовин найкраще впливають на одно-

рідність маси таблеток «Гіпертрил» натрію лаурилсульфат і кислота стеаринова, які мають перевагу над кальцію стеаратом і магнію стеаратом та суттєву перевагу над ПЕГ 4000. Досліджуючи вплив групи ковзних речовин визначили, що найкращі показники спостерігаються при використанні неусіліну, якому поступають крохмаль картопляний і тальк, найгірше на однорідність маси таблеток впливають аеросил і крохмаль кукурудзяний. За впливом на однорідність маси зразки дрібнодисперсних цукрів можна розмістити у наступній послідовності: маніт > целактоза > гранулак > лактоза > неосорб.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на міцність таблеток гіпертрилу впливають всі шість вивчених факторів: A > E > D > F > B > C.

Аналіз рисунку 3 показав, що ефективність рівнів фактора A на міцність таблеток «Гіпертрил» можна

Таблиця 2. Шестифакторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрату та результати дослідження таблеток «Гіпертрил»

Номер серії	A	B	C	D	E	F	y_5	y'_5	y_6	y'_6	y_7	y'_7	y_8	y'_8	y_9	y'_9
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	f ₁	5	5	1,85	2,18	38,80	39,03	0,33	0,34	3,3	3,5
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	f ₂	5	5	1,93	2,19	58,31	59,93	0,14	0,13	5,2	5,5
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	f ₃	3	4	3,10	3,07	30,41	31,08	0,64	0,56	5,6	6,5
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	f ₄	4	5	2,75	2,38	54,06	55,08	0,19	0,21	3,4	4,2
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	f ₅	3	4	2,21	2,41	46,53	48,33	0,12	0,15	8,6	9,5
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	f ₅	4	5	1,87	1,59	62,03	63,20	0,81	0,73	1,2	1,0
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	f ₁	4	5	1,85	1,66	64,65	65,51	0,18	0,32	4,4	5,2
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	f ₂	4	5	2,41	2,14	63,63	65,20	0,17	0,19	7,6	8,2
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	f ₃	4	5	1,16	1,53	41,93	43,81	0,19	0,23	8,2	9,1
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	f ₄	4	5	1,42	1,68	45,71	46,51	0,46	0,48	2,8	3,5
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	f ₄	2	3	3,07	2,84	18,4	21,13	0,23	0,26	2,3	2,0
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	f ₅	3	4	1,68	1,94	30,41	31,86	0,41	0,35	1,1	1,0
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	f ₁	4	4	2,44	2,21	53,48	52,52	0,12	0,14	17,7	15,4
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	f ₂	3	4	2,36	2,13	34,8	35,88	0,21	0,26	4,1	4,5
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	f ₃	3	4	2,46	1,90	66,4	64,41	0,39	0,44	1,1	1,1
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₆	f ₃	4	5	1,82	2,06	65,1	66,68	0,12	0,16	7,4	7,0
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	f ₄	4	5	2,48	2,38	41,2	42,23	0,21	0,25	5,1	5,5
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	f ₅	5	5	2,10	1,84	53,3	54,65	0,10	0,14	2,5	2,0
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	f ₁	3	4	2,78	2,77	29,3	30,00	0,35	0,37	2,1	2,4
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	f ₂	5	5	1,65	1,92	63,6	64,88	0,40	0,41	8,5	9,5
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	f ₂	3	4	3,69	3,39	24,1	25,83	0,91	0,87	5,0	5,5
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	f ₃	3	4	2,25	2,82	31,5	32,18	0,76	0,74	2,5	2,0
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	f ₄	2	2	4,05	4,45	19,1	18,91	2,02	2,11	1,0	1,0
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	f ₅	2	3	2,82	3,22	17,2	18,45	3,19	3,32	1,5	1,5
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	f ₁	2	3	3,54	3,05	20,1	20,1	3,29	3,43	3,0	3,5

Позначення: y_5 і y'_5 – процес пресування таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, бал.; y_6 і y'_6 – однорідність маси таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, ±%; y_7 і y'_7 – міцність таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, Н; y_8 і y'_8 – стираність таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, %; y_9 і y'_9 – розпадання таблеток першої і другої серії дослідів відповідно, хв.

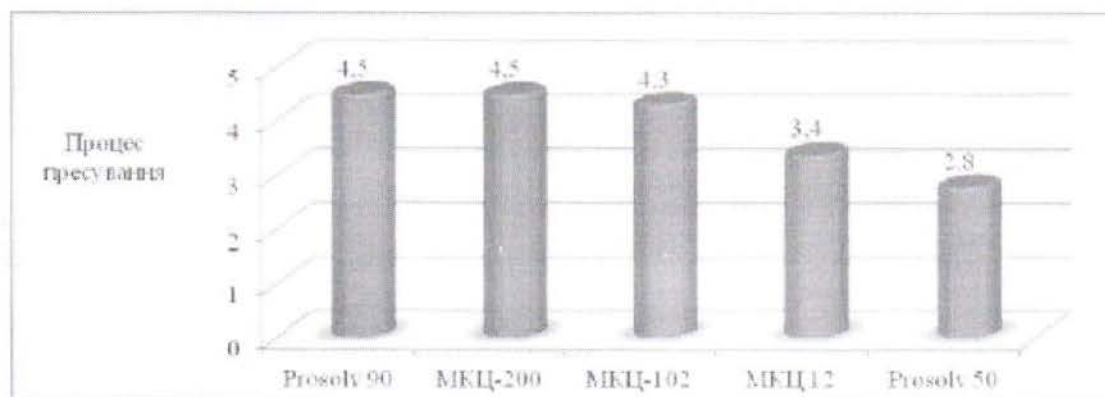


Рис. 1. Вплив зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози на процес пресування таблеток.

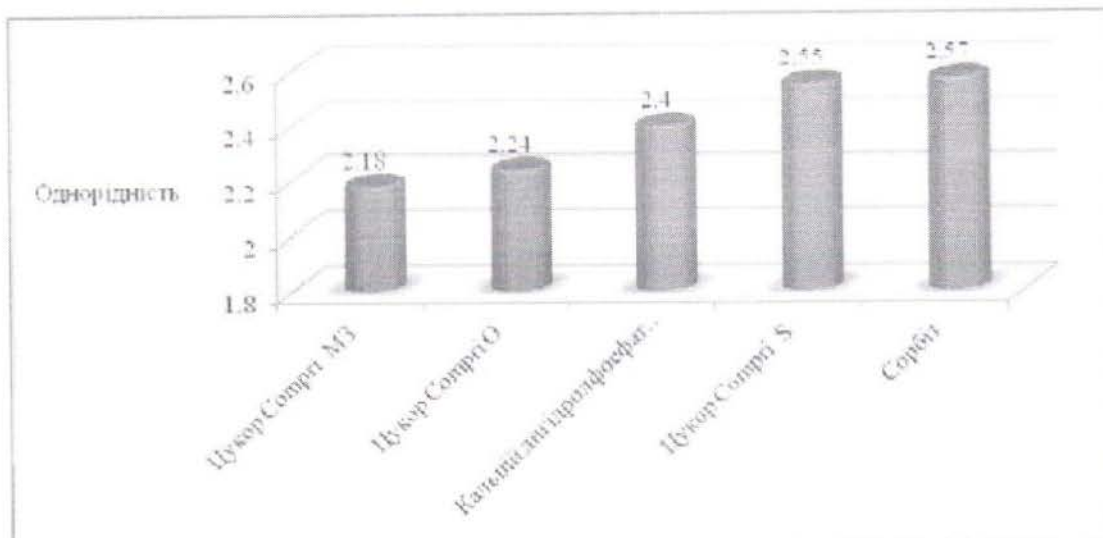


Рис. 2. Вплив кристалічних речовин на однорідність маси таблеток.

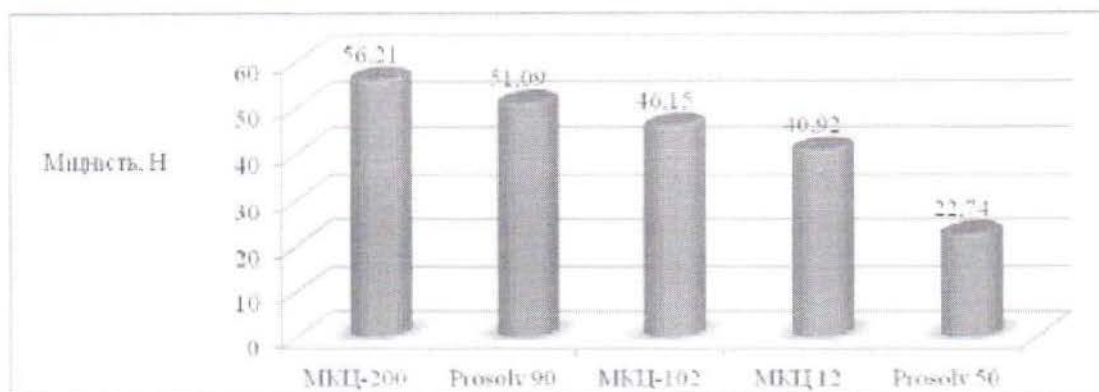


Рис. 3. Вплив зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози на міцність таблеток «Гіпертрил».

проілюструвати наступним рядом переваг: МКЦ 200, просолв 90, МКЦ 102, МКЦ 12, просолв 50.

Зразки ковзних речовин за впливом на міцність таблеток гіпертрилу можна розмістити в наступній послідовності: неусілін > аеросил > тальк > крохмаль картопляний > крохмаль кукурудзяний. Найбільшу міцність таблеток серед групи кристалічних речовин забезпечує кальцій дигідрофосфат, не суттєво йому поступається цукор Compri M3, а суттєво – цукор Compri O, сорбіт і цукор Compri S. Зразки змащувальних речовин за впливом на міцність таблеток можна розмістити в наступній послідовності: кальцію стеарат > кислота стеаринова > натрію лаурилсульфат > магнію стеарат > ПЕГ 4000. При вивченні зразків дрібнодисперсних цукрів найкращу міцність мають таблетки при використанні целактози, яка має перевагу над манітом, неосорбом і лактозою та суттєву перевагу над гранулаком. Зразки розпушувачів за впливом на механічну стійкість таблеток до роздавлювання можна розмістити в наступній послідов-

ності: натрію карбоксиметилкрохмаль > поліплаздон > МКЦ бурст > натрію кроскармелоза > натрію крохмальгліколят.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на стираність таблеток «Гіпертрил» впливають всі шість вивчених факторів: A > D > C > F > B > E.

Зразки мікрокристалічної та силікатної целюлози за впливом на стираність таблеток гіпертрилу можна розмістити в наступній послідовності: просолв 90 > МКЦ 102 > МКЦ-12 > МКЦ-200 > просолв 50. Результати дослідження наведено на рисунку 4.

Найменше значення стираності при дослідженні кристалічних речовин спостерігається при використанні сорбіту і кальцію дигідрофосфату, які мають суттєву перевагу над цукрами Compri O, Compri M3 та Compri S. При вивченні впливу розпушувачів найменшу стираність мають таблетки при використанні МКЦ бурст, якій не суттєво поступається натрію кроскармелоза, а суттєво поліплаздон, натрію карбоксиметилкрохмаль і натрію крохмальгліколят. Дослідження змащувальних

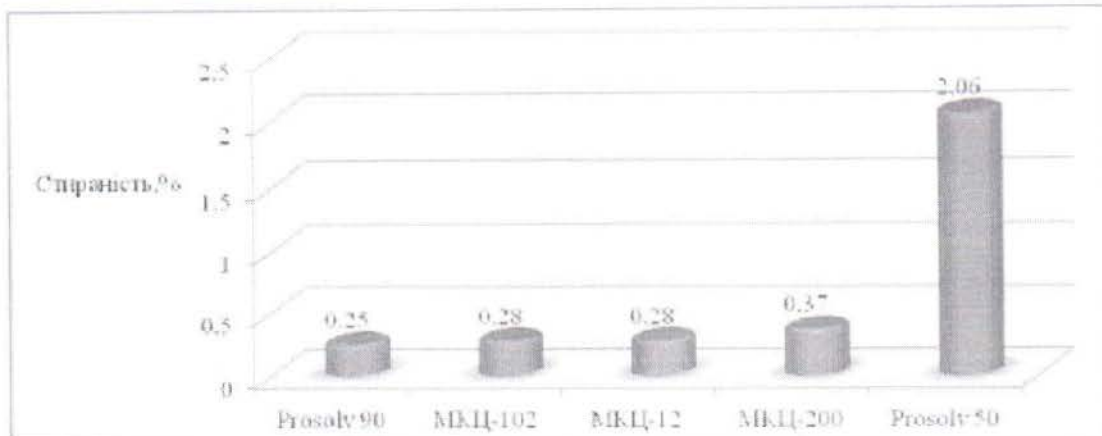


Рис. 4. Вплив зразків мікрокристалічної і силікатної целюлози на стираність таблеток «Гіпертрил».

речовин показало, що на стираність таблеток «Гіпертрил» найкраще впливають кальцію стеарат і кислота стеаринова, яким поступаються ПЕГ 4000, магнію стеарату і натрію лаурилсульфату. Вивчення дрібнодисперсних цукрів показало, що найменше значення стираності спостерігається при використанні маніту, який має перевагу над лактозою і неосорбом та суттєву перевагу над гранулаком і целактозою. Серед групи ковзних речовин найкращий результат отримували при використанні неусіліну, який має незначну перевагу над крохмалем кукурудзяним та аеросилом і значну перевагу над крохмалем картопляним і тальком.

Вплив вивчених факторів на розпадання таблеток «Гіпертрил» відображає наступний ряд переваг: С > F > В > D > E > А.

Найшвидше розпадались таблетки при використанні як розпушувачів поліплаздону XL 10 та натрію кроскармелози, які мають перевагу над натрію кар-

боксиметилкрохмалем та натрію крохмальгліколятом та суттєву перевагу над МКЦ бурст (рис. 5).

Зразки змащувальних речовин за впливом на розпадання таблеток «Гіпертрил» можна розмістити у наступній послідовності: натрію лаурилсульфат (2,9 хв), ПЕГ 4000 (3,1 хв), кислота стеаринова (5,1 хв), магнію стеарат (6,0 хв) та кальцію стеарат (6,3 хв). При вивченні впливу дрібнодисперсних цукрів найшвидше розпадалися таблетки, що містять в своєму складі маніт (3,7 хв), лактозу моногідрат (3,8 хв) і гранулак 100 (4,1 хв), які мали переваги над целактозою 80 (5,1 хв) та неосорбом 100 (6,7 хв). Зразки кристалічних речовин за впливом на час розпадання таблеток гіпертрилу можна розмістити у наступній послідовності: кальцію дигідрофосфату (3,4 хв), цукор Compri S (4 хв), цукор Compri O (4,6 хв), сорбіт (4,7 хв) та цукор Compri M3 (6,7 хв). При дослідженні ковзних речовин найшвидше розпадалися таблетки, що мали у своєму складі

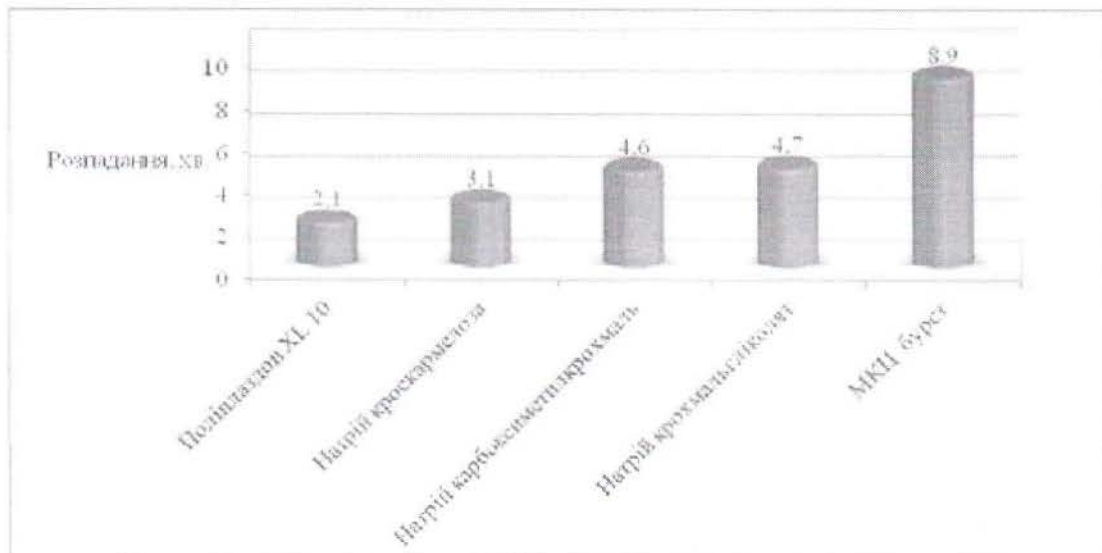


Рис. 5. Вплив природи розпушувачів на час розпадання таблеток «Гіпертрил».

крохмаль кукурудзяний (3,5 хв) і тальк (3,8 хв), які мають перевагу над крохмалем картопляним (4,3 хв), аеросилом (5,2 хв) і неусіліном (6,5 хв). Найменший час розпадання таблеток при вивченні впливу зразків мікрокристалічної та силікатної целюлози фіксували при використанні просолву 50 (2,6 хв), якому значно поступаються МКЦ-12 (5 хв), МКЦ-200 (5,1 хв), просолв 90 (5,2 хв) і МКЦ-102 (5,5 хв).

Результати досліджень показали, що найшвидше розпадалися таблетки «Гіпертрил» при використанні як ДР просолву 50 (2,6 хв), маніту (3,7 хв), поліплазодону XL 10 (2,1 хв), кальцію дигідрофосфату (3,4 хв), крохмалю кукурудзяного висушеного (3,5 хв) та натрію лаурилсульфату (2,9 хв).

Список літератури

1. Беленичев И. Ф. Некоторые аспекты кардиопротекторного действия нового β -адреноблокатора с NO-миметическим эффектом «Гипертрил» на модели инфаркта миокарда / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Ю. А. Волчик // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 4–5 (40) – С. 11–16.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків : «РІГЕР», 2001. – 556 с.
3. Применение бромида 1-(бета-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (Гипертрил) как активной основы лекарственных средств для коррекции нарушений функционирования нитроксидагической системы органов-мишеней при гомоцистеинемии и острых нарушениях мозгового кровообращения. Патент 2532394 Российская Федерация. МПК А61К31/4196 (2006.01) А61Р9/10 (2006.01) А61Р43/00 (2006.01) / Мазур И. А., Беленичев И. Ф., Чекман И. С. и др.: заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». – № 2013148306; заявл. 29.10.2013, опубл. 10.11.2014.
4. Застосування бромиду 1-(β -фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия як активної основи лікарських засобів для

Проведені дослідження показали, що із вивчених шести груп допоміжних речовин проявляються «лідери» за впливом на той чи інший технологічний показник таблеток гіпертрилу: МКЦ 102, Prosolv 90, маніт, натрію кроскармелоза, кальцію дигідрофосфат безводний, неусілін УС 2, кальцію стеарат.

Висновки. 1. Досліджено вплив шести груп допоміжних речовин на технологічні характеристики таблеток «Гіпертрил» та підтверджено можливість їх отримання методом прямого пресування.

У результаті комплексних фармако-технологічних досліджень розроблено оптимальний склад нового таблетованого лікарського засобу «Гіпертрил» із вмістом діючої речовини 20 мг.

- корекції порушень функціонування нітросидергічної системи при атеросклерозі і цукровому діабеті. Патент 84351 Україна. МПК А61К 31/41 (2006.01), А61Р 9/10 (2006.01) / Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Чекман І. С. та ін.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». - № а201212500; заявл. 02.11.2012, опубл. 25.10.2013.
5. 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.
6. Парнюк Н. В. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування Повідомлення 1. «Дослідження впливу допоміжних речовин на технологічні характеристики порошкових мас» / Н. В. Парнюк, Л. І. Кучеренко, О. О. Портна // Фармацевтичний часопис. – 2015. – № 4. – С. 19–24.
7. Treatment of Hypertension In Patients 80 Years of Age or Older / N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletcher [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 358. – P. 1887–1888.
8. Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease / A. Coca // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 5 (Suppl). – P. 19–25.

ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТОК «ГИПЕРТРИЛ» МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Сообщение 2. «Исследование влияния вспомогательных веществ на технологические характеристики таблеток «Гипертрил»»

Н. В. Парнюк, Л. И. Кучеренко, Е. А. Портная

Запорожский государственный медицинский университет
НПО «Фарматрон», Запорожье

Резюме: оригинальный препарат «Гипертрил» (бромид 1-(β -фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия) проявляет антигипертензивные, противоишемические и антиоксидантные свойства. В ходе работы изучено влияние шести групп вспомогательных веществ на технологические характеристики таблеток «Гипертрил» и доказана возможность их получения методом прямого прессования. В результате комплексных фармако-технологических исследований разработан оптимальный состав нового таблетированного лекарственного средства «Гипертрил» с содержанием действующего вещества 20 мг.

Ключевые слова: гипертрил, вспомогательные вещества, таблетки, прямое прессование.

CHOICE OF RATIONAL EXCIPIENTS TO CREATE «HYPERTRIL» TABLETS BY DIRECT PRESSING

Report 1. «Investigation of the effect of excipients on the technological characteristics of the tablets «Hypertril»

N. V. Parnyuk, L. I. Kucherenko, O. O. Portna

Zaporizhian State Medical University

Scientific-and-Production Corporation «Pharmatron», Zaporizhzhia

Summary: the original drug hypertril (bromide 1-(β-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazole) exhibits antihypertensive, antiischemic and antioxidant properties. During the work there was studied the effect of excipients on the technological characteristics of the tablets hypertril and proved the possibility of obtaining by direct compression. As a result of complex pharmacological and technological research developed the optimal composition of the new tablet drug «Hypertril» containing the active substance 20 mg.

Key words: hypertril, excipients, tablets, direct pressing.

Отримано 16.02.2016