МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ

NEWS OF PHARMACY

№3(55)2008

Харків
Видавництво НФаУ

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Тихоновим

УДК 615.276.014

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ІНДОМЕТАЦИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ

Л.І.Кучеренко

Запорізький державний медичний університет
НВТ "Фарматрон"

Здійснені дослідження з вибору допоміжних речовин, які впливають на якість таблеток тіотриазоліну з індометацином ("Індотрилу"): їх міцність, однорідність дозування, розпадання, стираність.

Основна категорія хворих, які змушені тривалий час приймати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), — це люди з хронічною запальною і дегенеративною патологією опорно-рухового апарата (ревматологічні хворі, пацієнти з остеоартрозами, артритами та ін.), особливо серед осіб старшої вікової групи [6, 8-16], що вимагає особливого відношення до питань безпеки препаратів цієї групи. Тому створення нових протизапальних препаратів зорієнтовано не тільки на підвищення ефективності терапії, але й на її більшу безпеку [2, 3, 7]. До найбільш частих і небезпечних проявів побічної дії НПЗП відносяться ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які виділені в окремий синдром — НПЗП-гастродуоденопатія. Індометацин є одним з найбільш потужних НПЗП і досить яскравим власником широкого спектра побічних ефектів. Так, частота розвитку небажаних реакцій (у тому числі й з боку ШКТ) — 35-50%, причому їхня частота і виразність залежать від добової дози. Була здійснена спроба вдосконалити індометацин за допомогою перспективного вітчизняного антиоксидантного препарату — тіотриазоліну. У ході досліджень було встановлено, що комбіноване застосування індометацину з тіотриазоліном у фіксованих дозах перешкоджає розвитку гепатоцелюлярних і холестатичних уражень печінки при хронічному введенні, а також значно знижується ризик розвитку гастротоксичності індометацину [3-5]. Грунтуючись на вищезгаданих дослідженнях, була встановлена доцільність створення комбінованого лікарського засобу, властивості якого обумовлені його складовими — індометацином і тіотриазоліном (індотрилом) [3, 5].

Метою досліджень є вибір кращих допоміжних речовин для отримання таблеток індотрилу методом прямого пресування.

Експериментальна частина

Попередніми дослідженнями відібрані допоміжні речовини, за допомогою яких можна отримати таблетки індотрилу методом прямого пресування. Допоміжні речовини за технологічними ознаками були згруповані в чотири групи: A — змащувальні речовини (a_1 — кальцію стеарат, a_2 — магнію стеарат, a_3 — кислота стеаринова); B — ковзні речовини (b_1 — тальк, b_2 — крохмаль висушений, b_3 — аеросил); C — розпушувачі на основі полідону (c_1 — полівінілпіролідон (ПВП), c_2 — Колідон 30, c_3 — Колідон 90); D — речовини, які забезпечують сипкість порошкової маси (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 — вівапрес тип СА 800, d_8 — МКЦ 112, d_9 — МКЦ 102).

Для вивчення 4-х факторів, три з яких взяті на 3-х рівнях і один — на 9-ти використовували латинський куб другого порядку. Матриця планування експерименту [1] та результати дослідження таблеток індотрилу за основними фармако-технологічними показниками наведені в таблиці.

Результати та їх обговорення

Дослідженнями встановлено, що визначальний вплив на текучість порошкових мас тіотриазоліну з індометацином має фактор D. Ранжированый ряд переваг рівнів цього фактора має наступний вигляд: вівапрес > фарматоза ДЦЛ 14 > таблетоза 80 > луДіпрес > просолв 90 > фарматолоза ДЦЛ 21 > МКЦ 102 > МКЦ 112 > вітацель тип 290.

При пресуванні таблеток індотрилу на лабораторній таблетковій машині встановлено, що на процес пресування таблеток і якість їх поверхні впливають фактори D, C і B. Ряд переваг для рівнів фактора D має наступний вигляд: МКЦ 112 > Мкц 102 = просолв 90 > таблетоза 80 = вівапрес > луДіпрес > фарматоза ДЦЛ 21 > вітацель > фарматоза ДЦЛ 14.

При визначенні однорідності в масі таблеток індотрилу встановлено, що на цей показник впли-

Таблиця

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

A	B	C	D	y_1^*	y_1^{**}	y_2^*	y_2^{**}	y_3^*	y_3^{**}	y_4^*	y_4^{**}
a_1	b_1	c_1	d_1	6,77	7,20	35,5	32,0	2,00	1,89	12,5	12,0
a_1	b_2	c_1	d_5	2,35	1,99	111,0	106,0	0,64	0,56	14,5	14,0
a_1	b_3	c_1	d_9	2,16	2,93	124,0	118,1	0,85	0,83	22,5	22,1
a_2	b_1	c_1	d_2	5,65	6,24	36,5	34,3	1,08	0,98	16,1	16,5
a_2	b_2	c_1	d_6	7,96	6,82	56,5	51,4	1,05	0,93	26,4	26,0
a_2	b_3	c_1	d_7	6,14	5,71	49,5	44,5	2,1	1,87	17,0	17,5
a_3	b_1	c_1	d_3	2,38	2,16	56,5	55,5	0,78	0,73	5,2	5,1
a_3	b_2	c_1	d_4	4,16	2,86	53,4	51,3	0,67	0,64	6,3	6,0
a_3	b_3	c_1	d_8	1,70	2,26	145,0	142,0	0,66	0,62	28,0	27,0
a_1	b_1	c_2	d_4	5,43	5,41	35,5	32,3	2,06	1,89	7,5	7,1
a_1	b_2	c_2	d_8	2,73	3,36	97,0	95,4	0,18	0,21	14,0	13,1
a_1	b_3	c_2	d_3	5,77	7,05	44,5	43,4	0,52	0,53	5,3	5,0
a_2	b_1	c_2	d_5	1,44	1,69	159,0	146,0	0,61	0,56	18,0	17,5
a_2	b_2	c_2	d_9	1,06	1,01	67,4	63,0	0,74	0,69	17,0	18,0
a_2	b_3	c_2	d_1	4,48	4,34	45,4	42,5	1,27	1,01	12,0	12,5
a_3	b_1	c_2	d_6	5,10	5,07	48,3	45,5	0,83	0,78	20,3	19,5
a_3	b_2	c_2	d_7	3,60	3,20	30,5	28,3	1,64	1,53	14,5	15,5
a_3	b_3	c_2	d_2	4,83	4,95	43,5	41,4	1,27	1,02	11,5	11,3
a_1	b_1	c_3	d_7	3,60	3,88	51,0	48,6	0,54	0,48	8,1	8,5
a_1	b_2	c_3	d_2	5,31	5,17	36,5	32,4	3,56	3,04	9,5	9,0
a_1	b_3	c_3	d_6	5,51	6,04	50,3	48,4	1,08	0,87	17,5	18,3
a_2	b_1	c_3	d_8	1,94	1,95	68,6	66,4	2,07	1,88	11,1	11,5
a_2	b_2	c_3	d_3	5,06	5,27	73,5	71,3	0,45	0,42	7,5	7,0
a_2	b_3	c_3	d_4	4,85	4,92	59,8	57,0	0,59	0,63	12,0	11,0
a_3	b_1	c_3	d_9	1,51	1,84	85,4	84,0	0,86	0,81	12,0	12,5
a_3	b_2	c_3	d_1	1,10	1,15	31,5	28,5	1,16	0,96	9,1	10,0
a_3	b_3	c_3	d_5	2,12	2,30	102,3	97,4	0,60	0,56	11,5	11,0

Позначення: y_1^* і y_1^{**} — однорідність у масі таблеток першої і другої серії відповідно, ±%; y_2^* і y_2^{**} — механічна стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії відповідно, Н; y_3^* і y_3^{**} — стираність таблеток першої і другої серії відповідно, %; y_4^* і y_4^{**} — час розпадання таблеток першої і другої серії відповідно, хв.

вають всі чотири вивчені фактори. У найбільшій мірі на однорідність у масі таблеток індотрилу (y_1) впливають речовини групи A і D.

Серед змащуючих речовин (фактор A) кислота стеаринова має перевагу над магнію стеаратом і кальцію стеаратом. Речовини групи D за впливом на однорідність таблеток у масі можна проранжувати наступним рядом переваг: МКЦ 102 > просолв 90 > МКЦ 112 > Таблетоза 80 > вівапрес > фарматоза ДЦЛ 21 = луДіпрес > фарматоза ДЦЛ 14 > вітацель тип 290.

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

Кращий результат серед розпушувачів на основі полівінілпіролідону отримували при використанні Колідону 90, який має перевагу над Колідоном 30 і ПВП низькомолекулярним.

Для таблеток, які отримують прямим пресуванням, важливим показником є їх стійкість до роздавлювання та стираність. У багатьох випадках таблетки, які отримують прямим пресуванням, мають гірші показники, ніж таблетки, що отримують з використанням методу вологої грануляції. Результати досліджень показали, що в 21 серії дослідів стійкість таблеток індотрилу до роздавлювання (y_2) перевершує фармакопейні вимоги. Визначальний вплив на цей показник має фактор

D. Ефективність рівнів цього фактора можна проілюструвати наступним рядом переваг: просолв 90 > МКЦ 112 >МКЦ 102 > луідіпрес > вітацель > фарматоза ДЦЛ 21 > вівапрес > фарматоза ДЦЛ 14 > таблетоза 80.

Серед розпушувачів найбільш міцні таблетки тіотриазоліну з індометацином до роздавлювання отримували при використанні ПВП, який має перевагу над Колідоном 30 і Колідоном 90. Найбільшу міцність до роздавлювання серед ковзних речовин забезпечує аеросил, а серед змащующих — магнію стеарат.

На стираність таблеток індотрилу впливають всі чотири фактори. Ефективність допоміжних речовин групи D ілюструє наступний ряд переваг: луідіпрес > просолв 90 > МКЦ 102 > вітацель = МКЦ 112 > фарматоза ДЦЛ 21 > вівапрес-таблетоза 80 > фарматоза ДЦЛ 14. За показником стираності серед змащуючих речовин найкращий результат отримували при використанні кислоти стеаринової, серед ковзних речовин — аеросилу, серед розпушувачів — Колідону 30.

За впливом на час розпадання таблеток індотрилу допоміжні речовини групи D можна розмістити в наступній послідовності: луідіпрес > фарматоза ДЦЛ 21 > таблетоза 80 > фарматоза ДЦЛ 14 > вівапрес > просолв 90 > МКЦ 102 = МКЦ 112 > вітацель. Ефективність розпушувачів можна проілюструвати наступним рядом переваг: Колідон 90 > Колідон 30 > ПВП.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено вплив 18 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток індометацину з тіотриазоліном, які були отримані методом прямого пресування.

2. З врахуванням вивчених показників якості таблеток індометацину з тіотриазоліном для подальших досліджень з метою розробки оптимального складу таблеток відібрані МКЦ 102, ПВП, таблетоза 80, тальк, аеросил, кальцію стеарат.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Грошовой Т.А., Белей Н.М., Васенда М.М. та ін. Використання математичного планування експерименту при створенні лікарських засобів / Тези доп. І-ї Міжнар. науково-практ. конф. "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів". — м. Тернопіль, 2006. — С. 50-51.*
2. *Зиганшина Л.Е., Султанова А.Ф., Хазиахметова В.Н. // Эксперимент. и клин. фармакол. — 2002. — Т. 65, №2. — С.49-52.*
3. *Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Изучение безопасного применения комбинированных лекарственных средств политропного действия / Матер. І научно-практ. конф. "Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения" (31 мая-1 июня 2007 г.). — К., 2007. — С 47-48.*
4. *Мамчур В.И., Мазур И.А., Подплетняя Е.А. та ін. Нестероїдний протизапальний аналгетичний засіб // Пат. України №76677 від 15.08.2006.*
5. *Мамчур В.И., Мазур И.А., Волошин Н.А. Противовоспалительный и хондропротекторный эффекты новых комплексных препаратов индометацина и тиотриазолина // Матер. междунар. научно-практ. конф. 20.04.2007 г. Коломна, Россия "Безопасность питания: Проблемы, пути и способы решения". — Коломна, 2007. — С. 97-100.*
6. *Насонова В.А., Эрдес Ш. // Науч.-практ. ревматол. — 2000. — №4. — С. 14-16.*
7. *Подплетняя Е.А., Мамчур В.И., Мазур И.А. и др. Возрождение индометацина, возможно ли это? / Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Збірник наук. статей. — Вип. XV. — Т. ІІІ. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. — С. 507-513.*
8. *Риггз Б.Л., Меллон Л.Д. Остеопороз. — С.Пб.: Бином, 2000. — С. 557.*
9. *Свінцицький А.С., Хомченкова Н.І., Пузанова О.Г. // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — №1. — С. 11-16.*
10. *Anderson J.J., Wells G., Verhoeven A.C. et al. // Arthritis rheumatol. — 2000. — Vol. 43. — P. 22-29.*
11. *Bareille M.P., Montastruc J.L., Lapeyre-Mestre M. // Therapy. — 2001. — Vol. 56. — P. 51-55.*
12. *Callahan L.F. // J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 25 (Suppl. 53). — P. 8-12.*
13. *Emerry P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. //Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61, №4. — P. 290-297.*
14. *Hiraishi H., Yajima N., Yamaguchi N. et al. // Gastroenterol. Jpn. — 1993. — Vol. 28, №5. — P. 132-138.*
15. *Mierau R., Genth E. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2006. — Vol. 44, №2. — P. 138-143.*
16. *Ortiz-Alvarez O., Morishita K., Avery G. et al. // J. Rheumatol. — 2004. — Vol. 31(12). — P. 2501-2506.*

УДК 615.276.014

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ИНДОМЕТАЦИНА С ТИОТРИАЗОЛИНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Л.И.Кучеренко

Проведены исследования по выбору вспомогательных веществ, влияющих на качество таблеток тиотриазолина с индометацином (индотрила): их прочность, однородность дозирования, распадаемость, истираемость.

UDC 615.276.014

THE CHOICE OF AUXILIARY SUBSTANCRES FOR MANUFACTURING INDOMETACINE TABLETS WITH THIOTRIAZOLINE BY THE DIRECT COMPRESSION METHOD

L.I.Kucherenko

The research on the choice of auxiliary substances influencing on the quality of thiotriazoline tablets with indometacine (indotril): their hardness, homogenicity of dosage, disintegration, friability has been conducted.

ЗМІСТ

ЮВІЛЕЙ О.І.ТИХОНОВА 3

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН 4

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-АЛКІЛПОХІДНИХ 2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНІВ
І.М.Подольський, І.С.Гриценко, В.О.Зубков, М.М.Велика, Л.Ф.Силаєва 4

ХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ З КОРЕНЕВИЩ ПІВНИКІВ БОЛОТЯНИХ
О.О.Затильнікова, С.В.Ковальов, Т.П.Осолодченко 9

ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГІДРАЗИНОВИХ ПОХІДНИХ ФТАЛАЗИНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ З НІТРАТОМ 9-ЦІАНО-10-МЕТИЛАКРИДИНІЮ
М.Є.Блажеєвський, П.Л.Миронюк, С.В.Баюрка, С.А.Карпушина, В.І.Степаненко 13

РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУКЦИФЕНАТУ В ТАБЛЕТКАХ
П.Д.Пашнєв, М.О.Грищенко, Л.Ю.Клименко 17

ВИВЧЕННЯ МЕТОДІВ ІЗОЛЮВАННЯ ДОНОРМІЛУ З ОБ'ЄКТІВ БІОЛОГІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ
В.В.Болотов, І.М.Іванчук, Л.Ю.Клименко 20

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ 23

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДНОЇ НАСТОЙКИ "РАВІСОЛ"
О.І.Тихонов, С.І.Трутаєв, О.С.Шпичак 23

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ІНДОМЕТАЦИНУ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ
Л.І.Кучеренко 27

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ РОЗРОБКИ КАПСУЛ ДИБАМКУ
Н.О.Ніколайчук, Є.В.Гладух 30

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ПЛІВОК З ДЕКАМЕТОКСИНОМ
І.С.Гриновець, Т.Г.Калинюк 34

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ 37

НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ДІЯЛЬНОСТІ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
Л.В.Галій, В.М.Толочко 37

ВПРОВАДЖЕННЯ ІНТЕГРОВАНОЇ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ТРУДОВИМ ПОТЕНЦІАЛОМ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ НА ПІДСТАВІ ВИКОРИСТАННЯ ПРОЦЕСНИХ ТЕХНОЛОГІЙ
Ю.С.Братішко, О.В.Посилкіна, О.А.Яремчук 40

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ СВІТОВИХ ТЕНДЕНЦІЙ І АНАЛІЗ ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ СИТУАЦІЇ В ГАЛУЗІ СТВОРЕННЯ НОВИХ ПРОТИГЛАУКОМНИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ
О.П.Півень 44

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ
І.В.Ковалевська, О.А.Рубан, В.І.Чуєшов, О.С.Кухтенко, І.В.Трутаєв 50

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ 53

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОГЕННОСТІ ХІМІЧНО МОДИФІКОВАНИХ АНТИГЕНІВ — БІОПОЛІМЕРІВ P. AERUGINOSA
Н.П.Волянська, Н.І.Городницька, А.В.Мартинов, Т.П.Осолодченко, Є.М.Бабич 53

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК "АПІТАР" ТА ЇХ МІКРОБІОЛОГІЧНА ЧИСТОТА
О.І.Тихонов, А.Ю.Тимченко, С.А.Гращенкова 57

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ
С.Ю.Штриголь, О.О.Стіхарний, С.В.Колісник, В.В.Болотов, В.С.Штриголь, Д.Д.Цапко 60

БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИСИПКИ "ПРОПОЦИД"
О.Є.Макарова, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов, Л.В.Яковлєва 64

ВИЗНАЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ КОМПОЗИЦІЙНИХ ЗАСОБІВ "МАГНЕЛОНГ" І "ГЛУТАМАГ"
О.О.Ціхоцька, О.Л.Дроздов, Р.С.Коритнюк 69

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ РИСТОМІЦИНУ СУЛЬФАТУ З ЛЕКТИНАМИ
В.О.Антонюк 73

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАЗІ НА ОСНОВІ ПРИРОДНИХ АНТИСЕПТИКІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ
І.М.Набока, В.Г.Дем'яненко, Н.І.Філімонова, О.Г.Гейдеріх, Г.І.Кабачний 80

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Вісник фармації", тел./факс (057) 706-30-63; E-mail:press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Міністерство України у справах преси та інформації. Реєстраційний №1489. Серія КВ від 16.06.1995 р.

Підписано до друку 22.09.2008 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид.арк. 11,87. Тираж 160 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білинська.