

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК ПРИ СТВОРЕННІ КИШКОВОРОЗЧИННОЇ ФОРМИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ МАГНІЮ АСПАРАГІНАТУ

Васенда М.М.

*ДВНЗ Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001
E-mail: <http://www.tdmu.edu.te.ua>*

Резюме: досліджено ВМС на основі ацетосукцинатів гідроксипропілметилцелюлози з метою одержання кишковорозчинної форми таблеток магнію аспарагінату, шляхом їх введення в масу для таблетування. Встановлено, що при використанні Shin AS LF можна одержати кишковорозчинну таблетовану форму.

Ключові слова: кишковорозчинні таблетки, високомолекулярні сполуки, магній аспарагінат.

Резюме: исследовано ВМС на основе ацетосукцинатив гидроксипропилметилцеллюлозы с целью получения кишечнорастворимой формы таблеток магния аспарагинат, путем их введения в массу для таблетирования. Установлено, что при использовании Shin AS LF можно получить кишечно таблетированную форму.

Ключевые слова: кишечнорастворимые таблетки, высокомолекулярные соединения, магний аспарагинат.

Summary: HMC based on hydroxypropylmethylcellulose atsetosuktsynativ with obtain enteric form of tablets magnesium asparaginate by entering them into mass was researched. Determined that at using Shin AS LF can obtain enteric tablets.

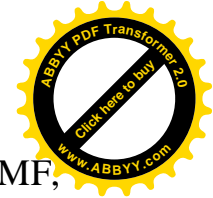
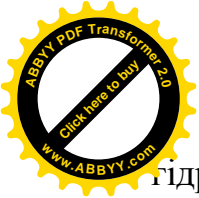
Keywords: enteric tablets, HMC, magnesium asparaginate.

Вступ. В номенклатурі твердих лікарських форм - таблетки, які покриті кишково-розчинною оболонкою, займають важливе місце. Ця форма забезпечує багатьом лікарським речовинам оптимальну програму вивільнення із лікарської форми в кишечнику, практично повністю захищає від дії шлункового соку, в залежності від умов біотрансформації, протягом певного часу – від декількох хвилин до годин [1, 2, 3].

З метою пролонгування та контролю вивільнення лікарських речовин з таблетованої лікарської форми нанесення оболонки не є обов'язковим. Регулювати дані показники можна за допомогою введення в масу для таблетування певних речовин [4].

В останні роки на фармацевтичному ринку допоміжних речовин з'явилися ВМС, які завдяки своїм властивостям можуть суттєво впливати на фармако-технологічні показники таблеток. Зокрема ВМС на основі ацетосукцинатів гідроксипропілметилцелюлози мають здатність не розчинятися в кислому середовищі, а розчинятися в слабо-лужному середовищі [5]. Отже їх раціонально дослідити при розробці кишковорозчинних таблеток на основі магнію аспарагінату шляхом введення полімерів у масу для таблетування.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були таблетки на основі магнію аспарагінату та ВМС на основі ацетосукцинатів



гідроксипропілметилцелюлози, а саме Shin AS HF, Shin AS LF, Shin AS MF, SM – 100. Вивчення впливу ВМС проводили за допомогою одного з планів дисперсійного аналізу - греко-латинського квадрату другого порядку [6]. Для опрацювання результатів дослідження була складена програма в режимі Excel, що дозволило оперативно здійснювати статистичну обробку результатів виконаних досліджень.

Важливим показником якості кишковорозчинних таблеток на основі магнію аспарагінату є їх стійкість до розчинення в штучному шлунковому соці.

Дослідження за цим показником показало, що при використанні дрібнодисперсної метилцелюлози таблетки розпадалися в кислому шлунковому соці не більше, ніж за 5 хвилин. Ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози марки Shin AS HF сповільнює розпадання розроблених таблеток в кислому середовищі, однак в жодній із серій таблеток, до складу яких входить вказаний полімер не вдалося отримати стійких до штучного шлункового соку таблеток на основі магнію аспарагінату протягом 2 год. Це пов'язано з фізико-хімічними властивостями цього полімеру, який в більшій мірі використовується для отримання пролонгованих лікарських засобів. Серії таблеток до складу яких входять ВМС марок Shin AS LF, Shin AS MF витримують випробування в штучному шлунковому соці причому таблетки всіх серій до складу яких входять вказані полімери набухали і на поверхні лише слабо проявлялися сліди ерозії. Отже можна стверджувати, що полімери марки Shin AS LF, Shin AS MF забезпечують стійкість таблеток до кислого середовища штучного шлункового соку.

Таблетки на основі магнію аспарагінату, які витримали випробування в штучному шлунковому соці протягом 2 год. перенесли в штучне лужне середовище. Результати досліджень показали, досліджуванні серії, які містили Shin AS LF розпадалися в регламентованій ДФУ нормі до 60 хв [7]. Отже, серед ВМС на основі ацетосукцинат гідроксипропілметилцелюлози для створення кишковорозчинної лікарської форми на основі магнію аспарагінату найбільш перспективним є Shin AS LF.

Результати й обговорення.

Наступним етапом дослідження було вивчення впливу кількості даного полімеру. З цією метою готували 5 серій таблеток з різним вмістом Shin AS LF (0, 3, 6, 9 та 12 % відповідно). Отримані таблетки аналізували за 6 основними показниками: зовнішній вигляд, однорідність маси, стиранисть, стійкість до роздавлювання, розпадання в кислому та в фосфатно-буферному середовищах. Результати досліджень наведені в таблиці

При дослідженні одержаних даних видно, що при вмісті Shin AS LF до 9% якість поверхні таблеток була відмінною, а при подальшому збільшенні його вмісту зменшувалась їх блискучість і вони ставали матовими.

Стираність у всіх досліджуваних серіях була в межах норми. Однорідність маси в кожній із п'яти серій не перевищувала 5 %. Цікавим є те, що із збільшенням вмісту полімеру в масу для таблетування стійкість їх до роздавлювання зменшується.

Таблиця

Результати дослідження впливу різної кількості Shin AS LF на основні показники таблеток на основі магнію аспарагінату

№	Зовнішній вигляд, бал	Стираність, %	Стійкість до роздавлювання, Н	Однорідність маси, ±%	Розпадання	
					кисле середовище, хв.	лужне середовище, хв.
1	5	0,00	92,0	4,27	30	-
2	5	0,14	76,0	4,14	80	-
3	5	0,14	61,2	3,36	120	20
4	5	0,13	40,8	1,31	120	35
5	4	0,13	33,3	4,98	120	60

Досліджуючи розпадання отриманих таблеток в штучному шлунковому соці, було встановлено, що таблетки на основі магнію аспарагінату, які не містять Shin AS LF розпадаються до 30 хв, при збільшенні кількості Shin AS LF до 3% - за 80 хв, при подальшому збільшенні кількості полімеру таблетки залишалися набухлими на сітці.

Візуально важко дослідити наскільки компоненти таблетки перейшли в штучний шлунковий сік, тому було проведено дослідження щодо визначення кількості діючих та допоміжних речовин, які залишилися в таблетці після 2 год. випробування. Вплив кількості Shin AS LF в таблетці на їх стійкість до розпадання в штучному шлунковому соці показано на рисунку.

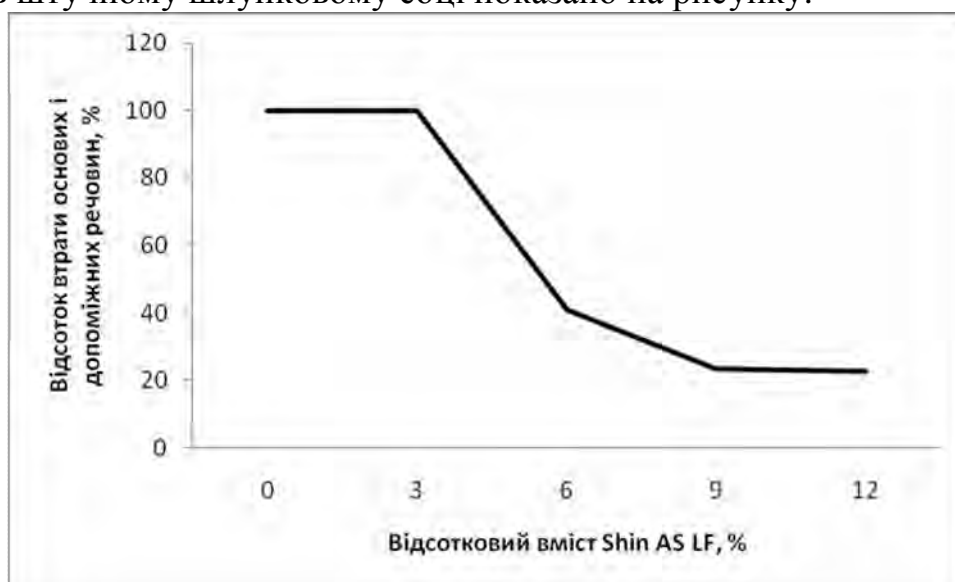
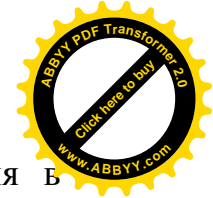
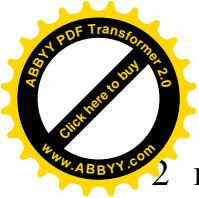


Рис. Залежність втрати в масі таблетки від відсоткового вмісту Shin AS LF

Результати досліджень показали, що при відсутності полімеру Shin AS LF в таблетках, а також при його вмісті 3% досліджуванні зразки повністю розпадаються в штучному шлунковому соці. Тобто на 100% переходять в розчин. При введенні Shin AS LF в кількості 6% частка втрати компонентів таблетки становила 40,99%, а при збільшенні його вмісту до 12% зменшувалася до 22,58%. Таблетки на основі магнію аспарагінату, які не розпалися протягом



2 год. в штучному шлунковому соці, досліджували на час розпадання в штучному кишковому соці. Було встановлено, що при вмісті 6% полімеру Shin AS LF час розпадання в штучному кишковому соці склав 20 хв., при вмісті 9% - 35 хв, а при 12 – 60хв.

Висновок

1. Розроблено кишковорозчину таблетовану форму на основі магнію аспарагіату шляхом введення ВМС в масу для таблетування.
2. Встановлено, що для створення кишковорозчинних таблеток на основі магнію аспарагіату доцільно застосувати Shin AS LF.
3. Досліджено, що при введенні в масу для таблетування 12 % Shin AS LF таблетки на основі магнію аспарагіату витримували протягом 2 год штучний шлунковий сік та розпадалися протягом 60 хв в фосфатно-буферному розчині згідно вимог ДФУ.

Література

1. Пат. 7037525 США, МПК⁷ А61 К 9/14. Oxacarbazepine film-coated tablets / Novartis A. G.; заявитель и патентообладатель Schlütermann Burkhard. – № 10/429634 ; заяв. 05.05.2003; опубл. 02.05.2006; НПК 424/474.
2. Пат. 5225202 США МКІ⁵ А 61 К 9/16. Enteric coated pharmaceutical compositions: / Hotges Garry R., Cann David I.; заявитель и патентообладатель E. R. Squibb & sons, Inc. – № 767967; заявл. 30.09.91 ; опубл. 06.07.93, НКІ 424/480.
3. Чепелюк В. И. Разработка промышленных технологий получения таблеток с гастрорезистентным покрытием./ В.И. Чепелюк // Фармаком. – 2002. – № 3. – С. 145–149.
4. Baumgartner S. Controlled drug delivery of hydrophilic drugs from cellulose ether matrix tablets: the influence of the drug molecule size on its release mechanism and kinetics / Baumgartner S, Slameršek V., Kristl J.// 5 Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Ljubljana, Sept. 25-27, 2003 : тези докл.-Farm. vestn., 2003. – С. 359–360.
5. Evaluation of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) as a carrier in solid dispersions /Tanno F., Nishiyama Y., Kokubo H., Obora S. // Drug. Dev. Ind. Pharm. – 2004. – № 30. – Р. 9–17.
6. Математичне планування експерименту при проведенні експерименту наукових досліджень в фармації / [Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Доповнення 3. – Х. : Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2009. – 280 с.