

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 615.015

ЮНУСХОДЖАЕВА ХАМИДА ГАНИШЕРОВНА

Разработка технологии таблеток Кардиотоник

5А 510603-Промышленная технология лекарств

Диссертация

для получения академической степени магистра на соискание

Научный руководитель: доц. Туреева Г.М.

ТАШКЕНТ-2013

“ТАСДИКЛАЙМАН”

проф. И.С. Махшуджанова

Кафедра мудири

“19” “06” 2013 й

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСНИ ЁЗИШ
БЎЙИЧА ТОПШИРИҚЛАР

Тошкент Фармацевтика институти ректорининг 2012й “15” февраль 10 -
сон буйруғи билан тасдиқланган

Фору турлари технологиями кафедраси бўйича
Разработка технологии таблеток

магистрлик диссертациясининг номи

Кардиотоник

мавзудаги магистрлик диссертацияси

Илмий раҳбар доцент Журиева Т.М. ф.ф.н

бошчилигида

(илмий раҳбарнинг исми-фамилияси, лавозими, илмий даражаси ва илмий унвони)

ТОМОНИДАН

(тингловчининг исми-фамилияси)

тугалланган ҳолда 2013 й “16” май да

кафедрасига дастлабки химоя учун такдим этилади.

Тадқиқот ишида Фармацевтика соҳасига оид
чоп этилган адабиётлар, электрон мақ-
олалар, интернет сайтлар, замонавий
физик-химиявий, тежовик усуллардан

Фармацевтика соҳаси, тиббиёт соҳаси бўйича чоп этилган адабиётлардан, замонавий усул
ва услублардан ва х.к.)

Ишда молимувий кардиотоник таблеткаларнинг
технологиясини шундай шартларда, қорғон шартларда,
синаш, маҳаллар чоп этиш берилиши кўзда тутилади

Ишда қуйидаги масалалар баён этилади:

1-боб Обзор литературы

(номи)

2-боб характеристика объектов и методов

(номи)

и исследования

3-боб Разработка оптимального состава таблеток

(номи)

Кардиотоник

4-боб Разработка рациональной технологии таб-
леток Кардиотоник

5-боб Оценка качества таблеток Кардиотоник

(сана, ой, йил)

Илмий раҳбар доцент Журиева Т.М., ф.ф.н

(исми, фамилияси, илмий даражаси ва унвони)

Магистрант 2012 й “ ” февралда топширикни қабул қилди.

Факультет фармации
Кафедра технологии лекарств
Учебный год - 2012/2013г

Магистрант Юнусходжаева Х.Г.
Научный руководитель доц. Туреева Г.М.
Специальность: 5А 510603 Промышленная
технология лекарств

**АННОТАЦИЯ
МАГИСТЕРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ «РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ
ТАБЛЕТОК КАРДИОТОНИК»**

Актуальность работы. Результаты исследований будут способствовать расширению номенклатуры отечественных лекарственных средств, применяемых для профилактики, лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью исследования явилась разработка технологии таблеток, включающих калия и магния аспарагинат, плоды боярышника, под условным названием Кардиотоник.

Объекты и предметы исследования: калия и магния аспарагинат, плоды боярышника, таблетки Кардиотоник; разработка оптимального состава, технологии таблеток Кардиотоник, изучение физико-химических, технологических характеристик лекарственных компонентов, разработка методов контроля качества таблеток.

Методы исследования: современные физико-химические, технологические, медико-биологические методы, метод математического планирования эксперимента.

Научная новизна результатов исследований. Впервые разработаны оптимальный состав, рациональная технология, методы количественного определения действующих веществ таблеток Кардиотоник.

Практическая значимость и реализация результатов исследований. Предложены состав, рациональная технология, методы контроля качества таблеток Кардиотоник. Технология апробирована в условиях предприятия «Remedy Group».

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы, состоящего из 85 источников, приложений, 19 таблиц, 6 рисунков.

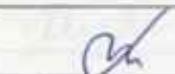
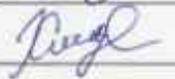
Основные результаты выполненной работы. Изучены физико-химические, технологические свойства лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник. Выбраны оптимальные вспомогательные вещества, изучены технологические свойства таблетуемой массы, рациональные условия прессования таблеток и покрытия их плёночной оболочкой.

Разработаны методы количественного определения лекарственных компонентов таблеток. Изучены скорость высвобождения действующих веществ из таблеток.

Выводы. Разработаны оптимальный состав, технология таблеток Кардиотоник, условия их покрытия оболочкой. Изучена скорость высвобождения лекарственных веществ из таблеток.

Научный руководитель

Магистрант

THE MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Faculty of Pharmacy
Department of Medicine Technologies
Academic year: 2012/2013

Ms. Yunuskhodjaeva K.G., Master's Degree
Candidate
Dr. Turayeva G.M., Research Supervisor
Speciality: 5A 510603 Industrial Technology
of Medicine

**ANNOTATION for
MASTER'S THESIS on "DEVELOPMENT OF CARDIOTONIC TABLETS
TECHNOLOGY"**

Research actuality. Research results will facilitate enlargement of nomenclature of domestic medicine administered for prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Research objective is the development of tablets under provisional name of Cardiotonic containing potassium and magnesium aspartate, haw fruits.

Research objects and subject: potassium and magnesium aspartate, haw fruits, Cardiotonic tablets: development of optimal composition, technology of Cardiotonic tablets; examining of physical-chemical and technological specifications of medicine components; development of quality control methods of the tablets.

Research methods: modern physical-chemical, technological, medical-biological methods; method of mathematical planning of an experiment.

Scientific novelty of research findings. For the first time optimal composition, rational technology and methods of analyses for verification pureness of active pharmaceutical ingredients of Cardiotonic tablets has been developed.

Practical value and realization of research findings. Composition, rational technology and quality control methods of Cardiotonic tablets have been presented. The technology has undergone approbation at an enterprise of Remedy Group.

Thesis consists of introduction, bibliography review, 4 chapters of experimental researches, general conclusions, the list of bibliography which is composed of sources 19 tables, 6 graphics.

Basic findings of conducted research. Physical-chemical and technological characteristics of medicine components of Cardiotonic tablets have been examined. Optimal excipients have been chosen; technological characteristics of tableted mass, rational conditions for tablet pressing and film coating have been examined.

Methods of analyses for verification pureness of active pharmaceutical ingredients of tablets have been developed. The release speed of active substances from tablets has been examined.

Outputs. Optimal composition and technology of Carditonic tablets as well as conditions for tablets film coating have been developed. The release speed of active substances from tablets has been examined.

Research Supervisor

Master's Degree Candidate




СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ

Вещество	4
Глава 1. Описание аппаратуры	4
АГ – артериальная гипертензия	8
АД – артериальное давление	14
ААС – атомно-абсорбционная спектрофотометрия	15
БАВ – биологически активные вещества	25
ВВ – вспомогательные вещества	34
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография	37
ГПМЦ - гидроксипропилметилцеллюлоза	37
ПЭГ - полиэтиленгликоль	40
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	42
ИБС- ишемическая болезнь сердца	43
ЛВ- лекарственное вещество	50
МКЦ- микрокристаллическая целлюлоза	51
МЦ - метилцеллюлоза	51
ПВП- поливинилпирролидон	53
Na-КМЦ- натрий карбоксиметилцеллюлоза	53
1. Изучение особенностей фармакокинетических характеристик	56
2. Изучение фармакокинетических характеристик таблеток Кардиостенит	60
3. Изучение фармакокинетических характеристик таблеток Кардиостенит	60
4. Исследование влияния различных параметров на фармакокинетические	62
характеристики препарата Кардиостенит	62
5. Исследование влияния различных параметров на фармакокинетические	67
характеристики препарата Кардиостенит	67
Глава 4. Разработка рецептуры устальной таблетки	68
1. Описание рецептуры устальной таблетки	68
2. Устойчивость рецептуры устальной таблетки	70

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Введение	4
Глава 1	Обзор литературы	8
1.	Значение калия и магния аспарагината, а также препаратов боярышника в терапии сердечно-сосудистых заболеваний	8
2.	Взаимосвязь физико-химических, технологических свойств пресс-порошков, использованных вспомогательных веществ, параметров прессования и качества таблеток	14
3.	Пути совершенствования таблеток как лекарственной формы	25
	Выводы к 1 главе	36
	Экспериментальная часть	37
Глава 2	Характеристика объектов и методов исследования	37
1.	Объекты исследования	37
2.	Лекарственные компоненты	37
3.	Вспомогательные вещества	40
4.	Методы исследования	42
5.	Разработка методов качественного и количественного анализа действующих веществ таблеток Кардиотоник	43
	Выводы к 2 главе	50
Глава 3	Разработка оптимального состава таблеток Кардиотоник	51
1.	Обоснование композиции лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник	51
2.	Изучение физико-технологических показателей субстанций, входящих в состав таблеток Кардиотоник	53
3.	Физические характеристики лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник	53
4.	Изучение объёмно-технологических характеристик лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник	56
5.	Изучение технологических характеристик смеси лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник	60
6.	Исследования по подбору оптимальных вспомогательных веществ с использованием метода математического планирования эксперимента	62
	Выводы к 3 главе	67
Глава 4	Разработка рациональной технологии таблеток Кардиотоник	68
1.	Обоснование оптимального количества вводимых вспомогательных веществ	68
2.	Установление оптимальных параметров процесса	70

	таблетирования			
3.	Установление оптимальной величины остаточной влажности таблетуемой массы			71
4.	Установление оптимальных пределов давления прессования			72
5.	Изучение технологических свойств таблетуемой массы			73
6.	Технологический процесс получения таблеток			74
7.	Изучение возможности покрытия оболочкой таблеток			75
	Кардиотоник			
	Выводы к 4 главе			78
Глава 5	Оценка качества таблеток кардиотоник			80
1.	Изучение физико-механических свойств таблеток Кардиотоник			80
2.	Изучение скорости высвобождения действующих веществ таблеток Кардиотоник			80
	Выводы к 5 главе			82
	Выводы			83
	Список литературы			84
	Приложения			92

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из острых медико-социальных проблемой современного общества. В связи с этим расширение номенклатуры отечественных лекарственных средств, применяемых для профилактики и лечения больных с данной патологией является одним из наиболее актуальных вопросов.

Эффективность лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний во многом связана с использованием комплексных препаратов, содержащих лекарственные вещества, оказывающие разностороннее действие. Использование комбинированных лекарственных препаратов, обладающих многонаправленным действием позволяет максимально реализовать требования современной фармакотерапии, повысить ее эффективность и избежать многих, часто непредвиденных, побочных явлений.

Оправданным является в настоящее время использование наряду с синтетическими лекарственными средствами, препаратов растительного происхождения. При этом сочетание необходимых для улучшения функционального состояния сердца макроэлементов с биологически активными веществами растительного происхождения является целесообразным. Для улучшения функционального состояния сердца широкое применение находят калия и магния аспрагинат, а также препараты боярышника. Представляло определённый интерес создать таблетированный препарат комплексного действия, включающий вышеуказанные лекарственные компоненты. Целесообразность выбора компонентов таблеток связана с тем, что действие их направлено на улучшение функционального состояния сердца. Так, комплекс биологически активных веществ плодов боярышника, избирательно расширяя кровеносные сосуды сердца и мозга, увеличивает коронарное кровообращение и усиливает снабжение мозга кислородом, нормализуют ритм сердца. Калия и магния аспарагинат нормализуют расстройства сердечного ритма,

улучшают обмен веществ в миокарде, устраняют гипокалиемию, вызванную применением диуретиков [21].

Цель исследования. В связи с вышеизложенным целью исследований явилось разработка технологии таблеток, включающих калия и магния аспарагинат, а также плоды боярышника (измельчённые), под условным названием «Кардиотоник».

Задачи исследования. Для достижения цели исследования предусматривалось решение следующих задач:

- проведение предварительных медико-биологических исследований с целью обоснования дозы лекарственных субстанций в таблетках «Кардиотоник»;
- изучение физико-химических и объёмно-технологических свойств лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник, необходимых для выбора оптимального способа таблетирования;
- изучение объёмно - технологических свойств смеси лекарственных компонентов таблеток «Кардиотоник»;
- обоснование композиции вспомогательных веществ, включаемых в состав таблеток с использованием методов математического планирования эксперимента;
- изучение технологических свойств таблетлируемой массы и выбор оптимальных условий таблетирования;
- изучение возможности покрытия оболочкой разработанных таблеток Кардиотоник и физико-механических показателей полученных таблеток;
- разработка методов определения количественного содержания лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник;
- проведение биофармацевтических исследований по высвобождению действующих веществ из таблеток методом «in vitro».

Объект и предмет исследования. Объектами исследования явились калия и магния аспарагинат, плоды боярышника (измельчённые), а также таблетки Кардиотоник. Предметом исследования явились разработка

оптимального состава и рациональной технологии таблеток Кардиотоник, изучение физико-химических и технологических характеристик лекарственных компонентов, а также таблетированной массы, разработка методов контроля качества таблеток и их биодоступности.

Степень изученности проблемы. В настоящее время используются таблетки, содержащие калия и магния аспарагинат, выпускаемые различными фармацевтическими компаниями под названиями: панангин, аспаркам, аспаркам-Фармак, аспангин, аспаркад и т.п. Также известны препараты боярышника в форме жидкого экстракта, фильтр пакетов, комбинированных препаратов, содержащих спиртовое извлечение из плодов боярышника. Однако сведения о лекарственном препарате в форме таблеток, содержащих комплекс калия и магния аспарагината, а также и плоды боярышника измельчённые в литературных источниках не приведены.

Методы исследования. Для количественного анализа лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник были использованы современные физико-химические методы (метод атомно-абсорбционной спектрофотометрии и метод высокоэффективной жидкостной хроматографии). Изучение физико-механических свойств таблеток проводили согласно методик, приведенных в статье "Таблетки" ГФ XI, вып. 2. При изучении физико-химических и технологических характеристик прессуемых масс и лекарственных компонентов были использованы методики, описанные в литературе и ГФ XI. Скорость высвобождения лекарственных веществ из таблеток Кардиотоник определяли по методу, приведенному в ГФ XI изд., вып. 2. При проведении исследований по разработке состава таблеток Кардиотоник был применен метод математического планирования эксперимента латинский квадрат 3 x 3. Биологические исследования на животных проводили по общеизвестным методам, описанным в литературе на кафедре фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института.

Научная и практическая значимость результатов исследований.

На основании проведенных исследований разработаны состав и рациональная технология получения таблеток Кардиотоник. Разработаны методы контроля качества таблеток. Предложенная технология таблеток Кардиотоник апробирована в условиях предприятия «Remedy Group».

Научная новизна состоит в том, что:

- впервые обоснована целесообразность изучения комплексного препарата, содержащего калия и манния аспарагинат и плоды боярышника измельченные.

- впервые разработан с использованием методов математического планирования эксперимента оптимальный состав вспомогательных веществ, включаемых в таблетки Кардиотоник;

Разработана и рациональная технология таблеток Кардиотоник и изучены их физико - механические показатели;

- впервые разработаны методы качественного и количественного определения действующих веществ таблеток Кардиотоник;

Опубликованность результатов. По теме магистерской диссертации опубликованы 2 научные статьи и 2 тезисов докладов.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 91 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы и приложений. Полученные результаты исследований отражены в 19 таблицах и 6 рисунках. Список литературы включает 85 источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Значение калия и магния аспарагината, а также препаратов боярышника в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Калий и магний – два элемента, необходимые для нормальной жизнедеятельности всех клеток организма человека. Их недостаток, причиной которого может быть как ограниченное поступление с пищей (что нередко отмечается в наши дни), так и усиленное выведение из организма на фоне стресса, острых и хронических заболеваний или в результате действия ряда лекарственных препаратов, приводит к развитию и прогрессированию многих заболеваний, особенно болезней сердца и сосудов [80].

Сниженное поступление с пищей калия и магния, а также избыточное употребление солей натрия – отличительная черта современной цивилизации, что является одним из факторов, способствующих широкой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Низкое содержание калия и магния повышает риск развития опасных нарушений сердечного ритма и обуславливает неблагоприятный прогноз при сердечной недостаточности [68].

Поскольку обмен калия и магния тесно связан между собой, клинические проявления нарушения гомеостаза этих катионов в организме сходны между собой и проявляются, и взаимно дополняют друг друга на уровне практически всех органов и систем. На уровне клетки в основе этих нарушений лежат: дефицит функциональной активности ферментов, нарушение энергоемкого мембранного транспорта, развитие генерализованного воспаления, количественное изменение других электролитов. Давно и хорошо известно, что магний является важным кофактором обеспечения оптимального уровня внутриклеточного калия [74].

Учитывая высокую роль нарушения обмена калия и магния в развитии различной патологии, становится очевидным значение поддержания нормальных показателей этих электролитов, а при необходимости – быстрое проведение коррекции обоих катионов. Сочетание ионов калия и магния в одном препарате имеет большое значение и обосновывается следующими причинами:

- дефицит калия часто сопровождает дефицит магния;
- при одновременной коррекции может наблюдаться аддитивный эффект [40].

Процессы обмена калия и магния в организме настолько связаны, что при снижении уровней магния в крови усиливается выведение из организма калия, и на фоне дефицита магния восстановить нормальные уровни калия в крови оказывается весьма сложно.

Большое значение имеют ионы калия и магния плазмы крови в сохранении эластичности сосудистой стенки и поддержании ее нормального функционирования. При поступлении в организм с пищей достаточного количества калия и магния существенно снижается риск развития АГ. Более того, в ряде контролируемых клинических исследований показано, что лекарственные препараты, содержащие калий, способны снижать уровни АД у больных АГ [75].

В нескольких крупных клинических исследованиях показана обратная зависимость между потреблением калия и АГ [60]. Так, согласно результатам одного из исследований диета с высоким содержанием калия была также эффективна, как и медикаментозная терапия [59]. Благоприятные эффекты калия у лиц с повышенным АД могут быть следствием стимулируемого им усиленного выведения избыточных ионов натрия из организма (по сути, так проявляется действие мочегонных лекарственных средств), снижением тонуса сосудов и их расширением, восстановлением чувствительности барорефлексов и снижением

восприимчивости сердца и сосудов к неблагоприятному воздействию гормонов стресса и ангиотензина II [76].

Некоторые мочегонные средства, являющиеся эффективными лекарственными препаратами для лечения АГ и сердечной недостаточности, в качестве нежелательного побочного действия могут вызывать выведение калия и магния из организма [66]. У больных АГ уменьшение содержания в плазме крови калия и магния вызывает опасные желудочковые аритмии [70]. Так, в одном из международных клинических исследований показано, что снижение уровня калия в крови на 1 ммоль/л повышало риск развития желудочковых аритмий на 28%. Таким образом, у лиц с повышенным АД очень важно избегать снижения уровня калия и магния в крови [19]. Восстановление уровней калия в крови уменьшает риск развития аритмий [17].

Результаты клинических исследований показали, что аритмии у больных инфарктом миокарда с уровнями калия в крови выше 4,6 ммоль/л развивались намного реже [65]. Дефицит магния в крови также является причиной опасных нарушений сердечного ритма. Наиболее типичный вариант аритмии при дефиците магния – желудочковая тахикардия под названием «пируэт» – грозное состояние, переходящее в фибрилляцию желудочков и при отсутствии лечения приводящее к смертельному исходу.

Восстановление нехватки калия и магния с помощью лекарственных препаратов позволяет нормализовать сократительную функцию сердца [72].

Установлено, что высокое потребление калия снижает риск развития мозгового инсульта независимо от других факторов. Сразу в нескольких независимых исследованиях показано, что повышение суточного потребления калия на 10 ммоль (391 мг соответствует содержанию калия в 2,5 таблетках Панангина) снижает относительный риск развития инсульта на 40% [62]. Пусковым стимулом для развития атеросклероза считается повреждение внутренней выстилки артерий – эндотелия. Калий и магний,

находящиеся в плазме крови, снижают образование активных соединений кислорода (их еще называют «свободными радикалами кислорода»), оказывающих повреждающее действие на эндотелий. Более того, в экспериментальных работах показано, что повышение содержания калия и магния способно замедлить рост атеросклеротической бляшки за счет воздействия на гладкомышечные клетки артериальной стенки и воспалительные клетки крови [77]. Известно также, что повышение уровня калия в плазме крови снижает риск тромбообразования, особенно в местах повреждения эндотелия.

Другой компонент, способствующий проникновению обсуждаемых ионов в клетку, – аспарагинат. Аспарагиновая кислота присутствует в организме в составе белков и свободном виде, играет огромную роль в обмене белков и углеводов, участвует в образовании пиримидиновых оснований и мочевины. Элиминируя аммиак, защищает ЦНС, нормализует процессы возбуждения и торможения. Стимулирует иммунную систему: ускоряет синтез иммуноглобулинов, антител, участвует в синтезе основных носителей генетической информации – ДНК, РНК, способствует превращению углеводов в глюкозу и последующему запасанию гликогена [40]. L- и D-энантиомеры аспарагиновой кислоты. D-энантиомеры аминокислот неактивны для большей части ферментных систем организма и практически не усваиваются. Именно L-аспарагинат благодаря незначительной диссоциации связывает ионы металлов и через собственную транспортную систему переносит их внутрь клетки в виде комплексных соединений. Повышая проницаемость клеточных мембран для калия и магния, он положительно влияет на активность синтетических процессов в клетках. L-аспарагинат принимает активное участие в аминокислотном обмене, являясь исходным материалом для синтеза заменимых аминокислот, что следует учитывать при выборе нутриционной поддержки; улучшает метаболизм миокарда, повышая переносимость

сердечных гликозидов. Смесь калиевой и магниевой солей аспарагиновой кислоты активизирует анаболические процессы в мышечной ткани [85].

Ярким примером удачного сочетания калия и магния в виде солей аспарагиновой кислоты, способствующей лучшему их усвоению организмом является лекарственный препарат Панангин. Его применение имеет убедительную теоретическую основу и надежное практическое подтверждение. Чаще всего Панангин® назначают в качестве дополнительного средства терапии при хронических заболеваниях сердца (сердечная недостаточность, состояние после инфаркта миокарда), нарушениях сердечного ритма (преимущественно при желудочковых аритмиях), лечении сердечными гликозидами (для повышения их эффективности и улучшения переносимости), а также у лиц со сниженным уровнем калия и магния в крови, вызванным их недостаточным поступлением с пищей.

Значение препаратов боярышника

С давних времен известны лечебные свойства боярышника, который упоминается в книге "Materia medica", написанной в I веке нашей эры греческим ученым Диоскоридом [78]. Наибольшей популярностью пользуется боярышник кроваво-красный (*Crataegus oxyacantha*).

Известно, что боярышник богат различными компонентами (более 50), сочетание которых дает хороший лечебный эффект. Плоды боярышника содержат флавоноиды (кверцетин, гиперин, гиперозид, витексин), органические кислоты (лимонная, олеановая, урсоловая, кратегусовая, кофейная, хлорогеновая), каротиноиды, дубильные вещества, жирные масла, пектины, тритерпеновые и флавоновые гликозиды, бета-ситостерин, холин, ксантины; сахара, витамины, процианидины – производные конденсации катехинов и/или эпикатехинов с различной степенью полимеризации, олигомерные процианидины, минералы (преимущественно соли калия) [3].

Механизм действия этого комплекса БАВ уникален. Они оказывают главным образом кардиотоническое действие. Улучшая работу сердечной мышцы, препараты растения предупреждают ее преждевременное переутомление. Кроме этого они устраняют нарушения ритма сердца. Благодаря наличию тритерпеновых соединений и флавоноидов, препараты боярышника избирательно расширяют коронарные сосуды и сосуды головного мозга, что позволяет направленно использовать препараты растения для улучшения снабжения кислородом миокарда и нейронов головного мозга. Как кардиотоническое и регулирующее кровообращение средство боярышник рекомендуется при недостаточности кровообращения у людей в пожилом возрасте, особенно при болезнях климактерического периода, при атеросклерозе и сердечных неврозах. Отсутствие побочных действий при длительном применении боярышника позволяет назначать его даже больным с нарушенной почечной функцией, не опасаясь кумуляции.

Препараты боярышника показаны при функциональных расстройствах сердечной деятельности, сердечной слабости, после перенесенных заболеваний, при ангионеврозах, бессоннице, гипертиреозе с тахикардией, при повышении функции щитовидной железы. При легких формах мерцательной аритмии и тахикардии препараты боярышника назначают в дополнение к лечению основными антиаритмическими препаратами [21].

Исследованиями установлено, что боярышник понижает кровяное давление, улучшает сон у сердечных больных, понижает возбудимость центральной нервной системы.

Настойка цветов, жидкий экстракт плодов боярышника входят в состав известного комплексного препарата «Кардиовален», предназначенного для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности неврозов сердца, а также в сборы для почек [6].

Вещества, которые содержит это растение, предотвращают дегенерацию сердечной мышцы, устраняют склеротические изменения в

коронарных сосудах сердца, увеличивая их кровоток. Он так же эффективен при хронической усталости, частом переутомлении, которые являются причиной изнашиваемости сердца и в целом всего организма. Он нормализует самочувствие и предотвращает возникновение различных заболеваний.

В связи с этим представляет определенный интерес создание комплексного препарата, сочетающего в себе калия и магния аспарагинат, а также БАВ боярышника.

2. Взаимосвязь физико-химических, технологических свойств пресс-порошков, использованных вспомогательных веществ, параметров прессования и качества таблеток

При разработке технологии таблетированных препаратов, а также для оптимизации этого процесса важное значение имеет изучение взаимосвязи между физико-химическими и технологическими свойствами таблетлируемых материалов, обоснованным выбором оптимальных вспомогательных веществ и параметрами прессования.

Физико-химические характеристики таблетлируемых субстанций определяют в решающей степени технологические свойства, особенности деформационного поведения таблеточных масс, а также качественные показатели получаемых таблеток и служат одним из критериев выбора метода таблетирования, вида и количества вспомогательных веществ и т.д.

Значительное влияние на технологические свойства (насыпная масса, прессуемость, сыпучесть, степень уплотнения и т.д.) оказывают форма и размер частиц прессуемых субстанций. Кристаллографические свойства ЛВ характеризуют способность частиц к сцеплению и формированию таблеток, являющейся одним из критериев выбора метода таблетирования. Например, установлено, что субстанция медиборола состоит в основном из частиц, размер которых менее 0,125мм. В силу этого порошок

медиборола обладает плохой сыпучестью, что требует применения метода влажной грануляции [41].

Процессу таблетирования почти всегда предшествует стадия подготовки материала к прессованию, которая заключается в предварительном гранулировании препарата с целью улучшения его сыпучих и адгезионных свойств. Среди известных методов гранулирования влажная грануляция занимает ведущее место, являясь основным промышленным способом. Кузнецовым А.В. предложен подход к оптимизации выбора увлажнителя при использовании метода влажного гранулирования при таблетировании для ряда ЛВ (анаприлина, глицирама, амиксина, терисерпа, бромкамфоры). В частности, автором для исследования влияния увлажнителей в процессе влажного гранулирования и технологическое качество таблеток применен анализ кривых потребления мощности приводом смесителя, составлен и апробирован на производстве алгоритм оптимизации процесса влажного гранулирования при производстве таблеток [42].

Присущие влажной грануляции некоторые недостатки (длительность, трудоемкость, возможность гидролитического окисления, инактивирования действующих и вспомогательных веществ) способствовали развитию относительно более перспективных методов гранулирования, таких как, гранулирование в псевдооживленном слое, который позволяет получать более стабилизированный фракционный состав гранулята, осуществлять процесс при более низкой температуре, уменьшить потери сырья и сократить примерно в 10 раз производственный цикл [15]. Однако возможности вышеуказанных методов грануляции ограничены при использовании лекарственных веществ, подвергающихся гидролитическому расщеплению или термолабильных. Поэтому изучение возможности широкого использования в производстве таблетированных препаратов метода прямого прессования является актуальным вопросом.

Метод прямого прессования – один из экономичных методов

таблетирования ЛВ. Использование прямого прессования может быть обеспечено повышением сыпучести негранулированных порошков, качественным смешиванием сухих лекарственных вспомогательных веществ, уменьшением склонности веществ к расслоению [34, 36, 38, 73]. В настоящее время разработаны технологии получения таблеток методом прямого прессования фацифлогина, дилепт, карведилола, диклофенака, анестезина, ферамида и др [13, 34, 36, 38, 49, 52, 55].

Предпосылкой для более широкого применения метода прямого прессования является внедрение в производство вспомогательных веществ высокой функциональности [46]. В работе Кузнецова А.В. приводятся результаты исследований по расширению возможности использования прямого прессования путем улучшения технологических свойств таблетлируемой порошкообразной субстанции, добавлением эффективных ВВ. Автором разработана модель для оптимизации выбора ВВ и прогнозирования производства таблеток прямым прессованием [43].

В настоящее время предложены универсальные, многокомпонентные композиции вспомогательных веществ, используемых для прямого прессования. Наиболее оптимальной является композиция: МКЦ, лактозы моногидрат, аэросил, магния стеарат, картофельный крахмал, примеллоза, кросповидон [35].

С.В.Емшановой и соавт., при изучении возможности создания таблеток диклофенака натрия методом прямого прессования, было показано, что применение вспомогательных веществ, традиционно используемых для прямого прессования и недавно появившихся на рынке, таких как: лактоза «Spray Dried» («Flow Lac 100»), лактоза 80 mesh, МКЦ «Vivarug – 102», лудипресс, дикальция фосфат, кальция карбонат - Destab 95, сорбит типа Neosorb и Karion Powder, сахар прямопрессуемый - Di-Pac, целлактоза, крахмал 1500, маннитол гранулированный - Mannogem 2080 с учетом разнообразия их технологических характеристик позволит не только получать новые препараты методом прямого прессования, но и

провести оптимизацию уже действующих технологий путем прямого таблетирования [34,35].

А.П.Зуев и соавт. указывают на широкое использование для прямого таблетирования лекарственных веществ лактозы, высушенной распылением, микрокристаллической целлюлозы (чаще типа МКЦ-102). Ими показаны принципиальные возможности применения лактозы типа «Flow Lac», лактозы 80 mesh микрокристаллической целлюлозы 3 типов (Vivarur-12, Vivapur-200 и Vivapur-102) и кальция фосфата дигидрата в составах прямого прессования [38].

В связи с постоянно растущими требованиями к качеству таблетированных препаратов поиск и разработка новых многофункциональных ВВ является актуальной задачей. Целесообразность применения вспомогательных веществ обусловлена как технологической (улучшение технологических свойств таблетлируемых масс, физико-механических свойств таблеток), так и фармакологической необходимостью (продолгование действия препарата, ацидорезистентность) и основана на учете физико-химических свойств прессуемого материала [28, 29, 46, 69].

Наполнители, вводимые с целью достижения необходимой концентрации действующих веществ и улучшение формовочных свойств материала, представлены большой группой веществ, широко применяющихся в фармацевтической промышленности. Исследования, направленные на поиск новых вспомогательных веществ, показали возможность использования в качестве наполнителей производных целлюлозы (порошкообразная целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, кристаллиты целлюлозы), производных крахмала (модифицированные крахмалы, карбоксиметилкрахмал). Показана эффективность использования наполнителя лудипресс (смесь лактозы и коллидонов) для получения таблеток «Дилепт», карведилола [35,49]. Перспективным оказалось использование Целлактозы (смесь α -лактозы и

порошкообразной целлюлозы) в качестве наполнителя и связывающего вещества [35].

Для улучшения прессуемых и сыпучих свойств таблетлируемых материалов широкое применение находят: крахмальный клейстер, вода, спирт, растворы сахара [42]. Изучены предложены также более эффективные связывающие – производные целлюлозы (МЦ, КМЦ, ОПМЦ, ВАЦ, МКЦ, ЭЦ, Н-КМЦ, Na-КМЦ), полимерные соединения (ПВП, ПВС, полиакриламид) и др [33, 51]. Так для получения таблеток аданол оптимальным оказалось использование в качестве связующего сополимера винилпирролидона и винилацетата (ВПВА) – коллидона 64VA [45]. Громовым Л.И. с соавт. Было показано, что для получения таблеток ацикловира оптимальными связывающими веществами являются Н-КМЦ, Na-КМЦ, а увлажнителем -50% спирт [33]. При получении таблеток гарлспина, инебрина, платекса, аюстана также была использована МКЦ марки «Интроцел» [11, 13]. В последние годы широкое применение находят современные модифицированные связывающие вещества, среди которых можно отметить такие высокоэффективные ВВ как Авицель SE-15 (смесь МКЦ и гуаровой смолы, Фуджикалин (гранулы дикальция фосфата с мальтодекстрином, ФорМакс (смесь карбоната кальция и сорбитола), Микроцелак (смесь МКЦ и α -лактозы) и др. [35, 46].

Необходимым условием получения биологически доступных препаратов является введение различных веществ, ускоряющих процесс распадаемости или растворения таблеток. По механизму действия разрыхлителя оказывают капилярообразующий (крахмал и его производные), гидрофилизирующий (твин-80, натрий лаурил сульфат), набухающий (производные целлюлозы и крахмала, альгиновая кислота), газообразующий (смеси гидрокарбоната натрия с лимонной или винной кислотами) эффекты.

Для улучшения растворения таблеток карведилола был использован натрий лаурил сульфат (1%), а 0,5% натрия карбоксиметилцеллюлозу

поперечно сшитую (примеллозу) водили с целью улучшения их распадаемости [38].

Исследованиями Краснова Е.А. с соавт. показана эффективность для улучшения распадаемости таблеток мединбурола разрыхлителей — натриевой соли кроскармеллозы и примогеля [41].

В настоящее время в качестве супердезинтеграторов предложены Старлак (смесь крахмала и α -лактозы), примогель, кросповидон, примеллоза [35, 43].

Получение качественных таблеток обеспечивается введением антифрикционных средств, улучшающих сыпучесть таблеточных масс и уменьшающих силу трения при выталкивании таблеток. Широкое применение находят такие антифрикционные вещества как крахмал, тальк, аэросил, стеариновая кислота, стеараты кальция и магния, вазелиновое масло, стеарин [13, 31, 41, 49, 54]. Однако следует учитывать, что добавляемые даже в небольших количествах скользящие вещества способны существенно влиять на адгезию таблеточных масс к пресс-инструменту, прессуемость, время распадаемости и растворения таблеток. Так, в работе Ходжава М.В. с соавторами на примере таблеток изониазида показано влияние количества стеарата магния и аэросила на качественные характеристики гранулята и лекарственной формы. Как показали результаты исследования, скользящие вещества снижают прочность таблеток, что связано с их способностью уменьшать сцепление частиц между собой при прессовании. При этом отмечено, что введение в состав таблеток стеарата магния способствует увеличению времени распадаемости, а введение аэросила, наоборот приводит к его уменьшению. Гидрофобный стеарат магния в отличие от аэросила препятствует проникновению воды внутрь таблетки, а более гидрофильный аэросил — этому способствует. В результате введение скользящих веществ в количестве 1% от таблетлируемой массы изменяет время распадаемости таблеток практически вдвое. В тоже время введение стеарата магния

уменьшает прочность и увеличивает время распадаемости образцов таблеток, способствуя облегченному выталкиванию их из матричного канала [54].

Таким образом, решающим условием получения стабильных и терапевтически активных таблетированных препаратов является научно-обоснованное и направленное применение ВВ, обеспечивающих необходимые технологические свойства прессуемых масс и биодоступность готового препарата.

Одной из актуальных задач таблеточного производства является направленное регулирование технологического процесса прессования. Установлено, что качественные показатели таблеток находятся в тесной взаимосвязи с технологическими параметрами процесса прессования (остаточная влажность таблетированной массы и величина давления прессования).

Результатами многочисленных исследований установлено, что весьма существенное влияние на процесс таблетирования и качество таблеток оказывает влажность гранулята, во многом определяющая пластические свойства таблетированных масс под давлением. Оптимальная влажность, выполняя роль пластификатора, способствует образованию межчастичных связей. Так, в работе Н.Н.Жуйкова с соавт. изучено влияние влажности на реологические, упруго-пластические свойства таблетированных масс и качественные характеристики таблеток аспартамсодержащего подсластителя [36]. Экспериментально показано, что остаточная влажность более 7,5% приводит к резкому ухудшению сыпучести массы, прочности таблеток, показателя насыпной массы.

Исследованиями М.Усуббаева установлены оптимальные пределы остаточной влажности таблетированных масс ряда препаратов (флатерон, мумиё, конварен, диазолин, пиррофер, аюстан, платекс, инебрин) [13, 50].

Эффективность работы таблеточных машин и качество получаемой продукции во многом зависят от давления прессования, являющейся

важнейшим параметром процесса таблетирования. Давление прессования является показателем, определяющим устойчивость таблетирования, производительность таблеточных прессов и качество получаемой продукции. Чем ниже давление прессования, тем меньше износ пресс-инструмента [1, 10, 48, 15]. Величина применяемого давления прессования определяется физико-химическими и технологическими свойствами материала и обуславливает соответствующую прочность и распадаемость таблеток [13, 14, 48].

При прессовании таблетлируемого материала в оптимальных диапазонах давлений зависимость прочности от величины давления имеет, в основном, линейный характер [10, 13, 14]. Как показали результаты исследований, проведенные Хуснидиновой Н.М. прочность и время распадаемости таблеток Коралгин и Коришпан прямо пропорциональны давлению при котором были спрессованы таблетки [14].

Стрилец О.П. с соавт. было установлено, что величина давления прессования существенно влияет на прочность таблеток антигипертензивного препарата. При этом оптимальный диапазон давления прессования составил 120-240 МПа [48]. Как правило, повышение давления прессования до величин, значительно превышающих оптимальные, может быть причиной понижения прочности, расслаивания поверхности таблеток, вследствие преобладания упругих деформаций над пластическими и неравномерного распределения напряжений внутри таблетки и во всех случаях отрицательно сказывается на состоянии пресс-инструмента, вызывает неоправданные энергозатраты. Однако низкое давление прессования не обеспечивает достаточных сил сцепления частицам и приводит к получению таблеток с малой прочностью, нередко разрушающихся при их дальнейшем использовании. Поэтому необходимым условием получения доброкачественных таблеток и эффективной работы таблеточных машин является установление оптимальных пределов давления прессования.

Для обеспечения избирательной распадаемости таблеток в определенных отделах желудочно-кишечного тракта; регулирования скорости адсорбции лекарственных веществ; сочетания в одной лекарственной форме несовместимых лекарственных веществ; маскировки неприятных органолептических свойств лекарственного вещества, защиты препарата от инактивирующего действия желудочного сока и неблагоприятных факторов внешней среды широко используются различные покрытия поверхности таблеток, из которых наиболее перспективными являются плёночные покрытия. Технология нанесения полимерных пленочных покрытий отличается возможностью полной автоматизации процесса покрытия, интенсификации производства и сокращение производственных площадей [32, 53, 56].

Пленкообразующие вещества, используемые для покрытия таблеток, по их растворимости делят на 4 группы: растворимые в воде и желудочном соке; нерастворимые в воде, но растворимые в желудочном соке; нерастворимые не в воде, не в физиологических жидкостях; растворимые в кишечных жидкостях. Проницаемость нерастворимых в воде пленок можно изменять, варьируя толщину покрытия и используя порообразующие добавки (полиэтиленгликоли, гидроксипропиленметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу РН 105 – МЦ). Количество добавки зависит от заданного процесса протекания высвобождения лекарственного вещества. Водорастворимые покрытия защищают от механических повреждений, но не предохраняют от воздействия влаги. Водорастворимые оболочки образуют ПВП, МЦ, оксипропилметилцеллюлоза, Na КМЦ др., наносимые в виде водноэтанольных или водных растворов. Растворимые в желудочном соке покрытия – это пленки, которые защищают таблетки от действия влаги, но не препятствуют быстрому разрушению их в желудке (в течение 10-30 мин) [47]. Для получения качественного кишечнорастворимого покрытия широко используется АФЦ, МФЦ и их натриевые соли, производные метакриловой кислоты. Так, для таблеток аданол

целесообразно оказалось использовать водную дисперсию с содержанием 20% сополимера метилакриловой кислоты и этилакрилата, 10% 1,2-пропиленгликоля от массы сополимера [45].

В настоящее время применяются более 50 наименований пленкообразователей. Некоторые пленкообразующие композиции выпускаются в виде готовых растворов, включающих в оптимальных соотношениях пленкообразователь, пластификатор, краситель и растворитель, а также полупродукты (полуфабрикаты) в виде гранул (порошков). Ряд пленкообразующих композиций выпускаются под коммерческими названиями [67]. Выбранные технологом характеристики пленочной оболочки обеспечиваются не только наличием пленкообразователя, но и определенной комбинации вспомогательных веществ различных технологических групп [63].

Наиболее широко применяемым является метод покрытия таблеток в условиях псевдооживления [45, 53]. Регулируя скорость подачи пленкообразующего раствора и воздуха, можно достигнуть требуемой толщины пленочного покрытия. Покрытие таблеток в псевдооживленном слое даёт возможность герметизировать и автоматизировать процесс, сократить до минимума потери пленкообразователя, повысить качество продукции, что делает его одним из перспективных методов покрытия таблеток.

Оптимизация исследовательских работ в области технологии лекарств, проводимая с использованием основных принципов теории планирования эксперимента, позволяет при минимальных затратах времени и средств получить максимум информации об исследуемом объекте, технологическом процессе. [42, 43, 45, 49]. При этом на первом этапе исследования возникает необходимость оценки качественных факторов, влияющих на качество лекарственного препарата и выделения наиболее важных из них. Для этого используют планы дисперсионного анализа, позволяющие количественно оценить влияние изучаемых факторов на исследуемый объект и на основе построения ряда предпочтительности

установить оптимальное сочетание качественных факторов. С помощью дисперсионного анализа могут быть определены оптимальные виды вспомогательных веществ и рациональные технологические операции, необходимые при создании таблетированных препаратов.

Тихоновой Н.В. с соавторами при подбора вспомогательных веществ для таблеток «Дилепт» был применен дисперсионный анализ и использован четырехфакторный, симметричный дробный план на основе греко-латинского квадрата. При этом было изучены такие факторы технологического процесса, как добавление наполнителей, антифрикционных веществ и размер частиц. Критериями оптимизации качества таблеток служили: сила выталкивания таблетки, прочность таблеток на сжатие и истирание, распадаемость [49].

Так, для оптимизации состава вспомогательных веществ при разработке таблеток аданол было использовано математико-статистического планирования по методу Бокса-Уилсона [45]. При этом в качестве параметров оптимизации были выбраны сыпучесть таблеточной смеси и механическая прочность таблеток.

А.В. Кузнецовым с применением методов планирования эксперимента была разработана оптимальная модель для оптимизации выбора ВВ при таблетировании. С целью обобщению ряда откликов в единый количественный признак автором был использован один из вариантов математического планирования эксперимента – построение функции желательности, позволяющей отдельные технологические свойства порошкообразных веществ характеризовать через частные критерии желательности. Оценку проведения порошков при таблетировании по совокупности технологических свойств, проводили по обобщенному критерию желательности, определяемому как среднее геометрическое из частных. Результаты проведенных исследований подтверждают целесообразность использования разработанной модели для

оптимизации и прогнозирования производство таблеток прямым прессованием [43].

Для исследования влияния увлажнителей в процессе влажного гранулирования на технологическое качество таблеток была использована также обобщенная функция желательности [42].

Таким образом, свойства прессуемых материалов, добавляемые вспомогательные вещества, технологические параметры процесса таблетирования и качество получаемой продукции находятся в тесной взаимосвязи и взаимозависимости, что требует комплексного учета указанных факторов при разработке технологии таблетированных препаратов.

3. Пути совершенствования таблеток как лекарственной формы

Одним из перспективных направлений совершенствования таблеток как лекарственной формы является создание таблетированных препаратов с модифицированным высвобождением действующих веществ, которое достигается путём изменения их структуры (строения), с применением широкой гаммы новых вспомогательных веществ, в первую очередь полимерных соединений и современных технологий.

Среди таблетированных препаратов с модифицированным высвобождением ЛВ наиболее распространёнными являются пролонгированные таблетки. Данные таблетки позволяют обеспечить терапевтически действующую концентрацию ЛВ в организме в течение длительного периода времени, за счёт его медленного и равномерного или несколькими порциями высвобождения из лекарственной формы [9, 79]. В настоящее время разрабатываются и выпускаются различные виды таблеток пролонгированного действия: многослойные, матричные и покрытые таблетки, таблетки типа ретард, таблетки с нерастворимым скелетом и с ионитами, "просверленные" таблетки, таблетки, построенные на принципе гидродинамического баланса и "осмотического насоса",

таблетки имплантируемые с регулируемым высвобождением лекарственного вещества и др. [2, 9, 44, 79].

Среди усовершенствованных таблеток широко распространены таблетки ретард, получаемые прессованием микрокапсул или микрогранул лекарственного вещества, окружённых биополимерной матрицей. Последние послойно растворяются, высвобождая очередную порцию лекарственного вещества. В качестве вспомогательных веществ применяют мягкие жиры, которые способны предотвратить разрушение оболочки микрокапсулы в процессе прессования. Для этой цели могут быть использованы также и полимерные соединения. Так, созданы таблетки, содержащие в медиальном слое микрокапсулы с активным веществом, а во внешнем слое, защищающем микрокапсулы от повреждения при прессовании, метилкарбоксицеллюлозу, крахмал, альгинаты [12]. Некоторые фирмы разработали таблетки такого вида, когда покрытия гранул, из которых таблетки прессуются, различаются не своей толщиной, а степенью разрушения под влиянием разных факторов желудочно-кишечного тракта. Например, для этой цели используются покрытия из жирных кислот с разной температурой плавления [12]. Типичным представителем таблеток типа ретард являются таблетки нитрогранулонга, получаемые из микрогранул нитроглицерина, покрытых полимерной оболочкой из этилцеллюлозы и ацетилфталатцеллюлозы. Наличие в таблетках нитрогранулонга полимерных соединений и покрытие оболочкой, создают условия для относительно медленного высвобождения нитроглицерина и его продленного действия [9].

Разновидностями таблеток ретард являются таблетки "дуплекс", таблетки структурные. К ним относят Калий-нормин, Кетонал, Кордафлекс, Трамал Претард [79, 81].

В настоящее время созданы таблетки, в которых пролонгированное действие ЛВ обеспечивается сочетанием гранул медленного и быстрого

высвобождения - таблетки типа «спейстаб». В качестве примера можно привести препарат Мерелил-R (фирма Сандос) [44].

Перспективным направлением совершенствования таблеток является создание многослойных таблеток, которые дают возможность сочетать лекарственные вещества, несовместимые по физико-химическим свойствам, пролонгировать действие лекарственных веществ, регулировать последовательность всасывания лекарственных веществ в определенные промежутки времени [15, 81, 83]. К таблеткам такого типа относятся таблетки Репетабс (фирмы Шеринг), представляющие собой таблетки с многослойным покрытием, обеспечивающие повторное действие ЛВ. Они состоят из наружного слоя с лекарственным веществом, который предназначен для быстрого высвобождения, внутренней оболочки с ограниченной проницаемостью и ядра, которое содержит ещё одну дозу лекарственного вещества [81]. Представителем таблеток этого типа является препарат Полярамин, содержащий хлорфенил-аминмалеинат (антигистаминное средство).

Одной из разновидностью многослойных таблеток являются таблетки «Спантабс». В настоящее время фирмой Сионоги выпускается препарат Пекторекс, который представляет собой таблетки типа спантабс и содержат пентаэритритолтетранитрат, предназначенный для лечения стенокардии [44, 81].

Разработана многослойная лекарственная форма с нейтральным метакрилатным сополимером в качестве связующего для активной субстанции включает нейтральное ядро, внутреннее покрытие из метакрилатного сополимера и внешнее покрытие. В состав внутреннего покрытия входит в связанной форме активная субстанция: аминсалицилаты, сульфонамиды, глюкокортикоиды, антигены, антитела, инсулин, кальцитонин, интерферон. [18].

Предложены многослойные быстрораспадающиеся таблетки с пролонгированным высвобождением цефуроксима, включающие ядро с

активной субстанцией, внешнее кишечное покрытие из метакрилатного сополимера с функциональными карбоксигруппами и внутреннее покрытие из сополимера с функциональными группами четвертичного аммония [2].

Представляют интерес 3-слойные системы (multilayer tablet system — технология Geomatrix®). В таблетках такого типа два слоя содержат ЛВ (наружный слой — для немедленного высвобождения), между ними находятся промежуточный набухающий слой (барьерный, создающий латентный период — 5 ч) и непроницаемый разделяющий слой; снаружи также может быть размещен барьерный слой при необходимости начального латентного периода. Технология Geminex™ (2-е поколение TIMERx) также имеет 2-слойное строение для 2-кратного высвобождения ЛВ с различным профилем высвобождения (немедленным и контролируемым) — «таблетка в таблетке» [62].

Производство многослойных таблеток основано на точной послойной дозировке лекарственных веществ, что достигается с помощью роторных таблеточных машин специальной конструкции. Так, в Германии фирма «В.Фетте» производит роторные таблеточные машины типа P11/S для получения трехслойных таблеток [12]. С помощью многослойных таблеток можно добиться не только пролонгирования действия лекарственного вещества. Если в слоях таблетки будут находиться разные лекарственные вещества, то их действие проявится дифференцированно, последовательно, в порядке растворения слоев [44, 81].

Перспективны также таблетки с нерастворимым скелетом или таблетки каркасные (матричные, скелетные или дурулы). Это таблетки с непрерывным, равномерно продлённым высвобождением и поддерживающим действием лекарственных веществ, из которого лекарственное вещество постепенно высвобождается вымыванием. Материалом для скелета служат некоторые неорганические (сульфат бария, гипс, двух- и трехзамещенный фосфат кальция, титана диоксид) и

органические (полиэтилен, полихлорвинил, трудноплавкие воски и др.) вещества [9, 15, 81]. Они могут быть также многослойными, например, трехслойными, причем лекарственное вещество находится преимущественно в среднем слое. Растворение его начинается с боковой поверхности таблетки, в то время как с больших поверхностей (верхней и нижней) вначале диффундируют только вспомогательные вещества (например, лактоза, натрия хлорид). По истечении определенного времени начинается диффузия лекарственного вещества из среднего слоя через капилляры, образовавшиеся в наружных слоях. Скорость высвобождения лекарственного вещества, определяют такие факторы, как природа вспомогательных и растворимость лекарственных веществ, соотношение лекарств и образующего матрицу веществ, пористость таблетки и способ ее получения [44]. Примерами таких препаратов являются: Сустан (форте и мите), где одна часть препарата всасывается сразу же и действие наблюдается уже через 10 мин после его приёма, а дальнейшая абсорбция проходит медленно, и действие длится 10 ч, а также Цифран ОД (антибиотик нового поколения) - покрытые оболочкой таблетки 500 и 1000 мг, состоящие из слоев быстрого и замедленного высвобождения действующего вещества [81]. В качестве матричных носителей для таблеток могут быть использованы также различные полимерные материалы, со временем распадающиеся в организме на мономеры, то есть практически полностью разлагающиеся.

Ярким примером таблеток пролонгированного действия могут быть препараты Теопек и Теобиолонг, в которых теofilлин находится в сочетании с композиционным полимерным носителем или биорастворимым полимером, обеспечивающих дозированное высвобождение теofilлина в ЖКТ на протяжении 12-24 ч и 10-12 ч, соответственно [84].

Разновидностью таблеток пролонгированного действия являются таблетки лонтабс. Ядро этих таблеток представляет собой смесь ЛВ с

высокомолекулярными восками, не распадающееся в желудочно-кишечном тракте, а медленно растворяющиеся с поверхности. Фирмой Цейба – Гейги выпускается препарат Фористарлонтаб (антигистаминное средство), представляющий собой таблетки такого типа [44, 81].

Одним из современных методов пролонгирования действия таблеток является покрытие их оболочками, в частности покрытиями Aqua Polish. Эти покрытия обеспечивают пролонгированное высвобождение субстанции. Они обладают алкацифильными свойствами, благодаря которым таблетка способна проходить через кислую среду желудка в неизменном состоянии. Солюбилизация покрытия и высвобождение активных субстанций происходит в кишечнике. Время высвобождения субстанции можно контролировать путём подбора вязкости покрытия. Для пролонгирования действия ЛВ используют также покрытия из акриловых смол вместе с нитроцеллюлозой, полисилоксаном, винилпирролидоном, винилацетат, карбоксиметилцеллюлозу с карбоксиметилкрахмалом, поливинилацетатом и этилцеллюлозой. Запрограммированное высвобождение ЛВ из таких таблеток в данном случае обеспечивается оптимальным подбором пластификатора и полимера [79, 81].

Большой интерес представляют таблетки, пролонгированное действие которых обуславливается матрицей или наполнителем. Пролонгированное высвобождение лекарственного вещества из таких таблеток достигается путем использования техники литья под давлением, при которой лекарственное вещество заключается в матрицу, например, при использовании в качестве матрицы катионо- или анионозависимых пластмасс. Начальная доза заключается в растворимый в желудочном соке термопласт из эпоксидной смолы, а запаздывающая доза - в нерастворимый в желудочном соке сополимер. В случае же использования инертной, нерастворимой матрицы (например, полиэтиленовой) высвобождение лекарства из нее происходит путем диффузии. Используются биodeградирующие сополимеры, воск, ионообменные

смолы; оригинальным матричным препаратом является система, состоящая из компактного материала, не всасываемого организмом, в котором находятся полости, связанные с поверхностью каналами. Диаметр каналов по крайней мере в два раза меньше диаметра молекулы полимера, в котором расположено активное вещество [44, 12]. Получены таблетки пролонгированного действия, которые содержат сальбутамол, а в качестве вспомогательного вещества - акриловую смолу [81].

Разработаны таблетки пролонгированного действия, получаемые смешиванием 25-97 % активной субстанции (теофиллин, сульфат железа, кларитромицин, дивальпроекс) и 3-20 % гидрофобного материала (воск, жирные кислоты или соли, глицерилбегенат, гидрогенизированное растительное масло), смазывающего вещества, эксципиента (мальтодекстрин) [23].

Одним из усовершенствованных типов таблеток являются так называемые "просверленные" таблетки, обеспечивающие пролонгирование действия ЛВ. "Просверливание" плоскостей в таблетках создает дополнительную поверхность раздела между таблетками и средой, что обуславливает постоянную скорость высвобождения ЛВ. Такие таблетки формируются с одной или двумя плоскостями на ее поверхности и содержат растворимый в воде ингредиент. На такую таблетку наносится покрытие из вещества, которое не растворяется в воде, но пропускает ее. Скорость высвобождения ЛВ регулируется варьированием глубины и поперечника в "просверленных" таблетках, а также изменением их формы. Учитывая и оптимизируя эти геометрические факторы, можно обеспечить постоянную скорость высвобождения ЛВ из таких таблеток [44, 12].

Созданы таблетки пролонгированного действия, основанного на принципе гидродинамического баланса, действие которых проявляется в желудке. Эти таблетки гидродинамически сбалансированы так, что они обладают плавучестью в желудочном соке и сохраняют это свойство вплоть до полного высвобождения из них лекарственного вещества.

Например, за рубежом выпускают таблетки, понижающие кислотность желудочного сока. Данные таблетки двухслойные, причем гидродинамически сбалансированы таким образом, что при контакте с желудочным соком второй слой приобретает и сохраняет такую плотность, при которой он плавает в желудочном соке и сохраняется в нем до полного высвобождения из таблетки всех антикислотных соединений [44, 12]. В последние годы предложены плавающие минитаблетки пролонгированного высвобождения с покрытием или без покрытия, включающие активную субстанцию (леводопа или ципрофлоксацин), связывающееся связующее и газообразующий агент. В таблетках такого типа плавучесть обеспечивается за счёт генерируемого газа, включенного в набухающий полимер [2].

Перспективными оказались таблетки, в которых пролонгированное действие ЛВ основано на принципе «осмотического насоса» (технология OROS™, Alza Corp.). Ядро таблетки покрыто полупроницаемой мембраной, в которой имеется отверстие диаметром 300-500 микрон, получаемого с помощью лазерного луча. Механизм действия осмотической системы заключается в том, что через ригидную полупроницаемую оболочку (мембрану), окружающую резервуар, вода поступает из ЖКТ, образуя насыщенный раствор из твердого ЛВ на поверхности ядра и создавая осмотическое давление, в результате которого растворенное ЛВ выдавливается через отверстие со скоростью, равной скорости проникновения в систему жидкости. По мере выхода растворенной части ЛВ новая порция воды, поступающая в резервуар, дальше растворяет ядро из ЛВ и т.д. [9, 12]. Одним из лекарств, вводимых с помощью системы "Oros" является ацетазоламид ("Диамокс", "Дмурамид") [44].

Предложены таблетки (леводопы, напроксена), в которых осмотическая система включена в многослойные таблетки с тройной комбинацией высвобождения. Таблетки комбинированного высвобождения включают прессованную композицию с лекарственной

субстанцией быстрого высвобождения, прессованную композицию с субстанцией отложенного высвобождения и модификатор скорости высвобождения, интермедиат отложенного высвобождения с пленочным покрытием. Взаиморасположение двух композиций и интермедиата обеспечивает три различных профиля высвобождения [2].

К этой же группе относятся таблетки, полученные по технологии SODAS — spheroidal oral drug absorption system, Elan Corp., которые состоят из множества микрочастиц ЛВ, — пеллет, причем каждая из них покрыта полимерной оболочкой, контролирующей высвобождение. При попадании в ЖКТ таблетка на пеллеты, которые свободно распределяются в ЖКТ, увеличивая площадь контакта со слизистой оболочкой. Процесс высвобождения ЛВ из пеллет происходит после образования насыщенного раствора, вследствие проникновения воды через оболочку пеллет. Постоянная скорость высвобождения достигается скоростью растворения ЛВ и характеристикой оболочек пеллет; кинетика высвобождения нулевого порядка может удерживаться в течение 20 часов [78]. Примерами ЛФ на основе технологии SODAS являются верапамил (Verelan®), морфин (Avinza®, Kadian*), метилфенидат (Focalin XR).

Перспективным типом таблеток пролонгированного действия являются имплант-таблетки (таблетки депо, пеллеты), представляющие собой стерильные тритурационные таблетки для введения под кожу, имеющие форму очень маленького диска или цилиндра. Характерной особенностью имплантируемых таблеток является регулируемое высвобождение ЛВ, обеспечение равномерной концентрации активного вещества независимо от времени, и поддержание её на необходимом уровне, использование более низких дозировок. Этот тип таблеток особенно перспективен для введения стероидных гормонов. Примером таких таблеток являются препараты Дисульфирам, Долтард, Эспераль [79, 81]. В настоящее время созданы биodeградирующие полимеры, которые используются в имплантируемых препаратах: полимеры молочной и

гликолиевой кислот, коллаген, полиаспартамид, полимеры аминокислот [44].

Для совершенствования таблеток широко используется метод связывания ЛВ с ионообменной смолой. При этом вещества, связанные с ионообменной смолой, становятся нерастворимыми и высвобождение их в пищеварительном тракте основано исключительно на обмене ионов. Скорость высвобождения лекарственного вещества изменяется в зависимости от степени измельчения ионита (чаще используют зерна размером 300-400 мкм), а также от количества его разветвленных цепей. Вещества, дающие кислую реакцию (анионную), например, производные барбитуратовой кислоты, связываются с анионитами, а в таблетках с алкалоидами (эфедрина гидрохлорид, атропина сульфат, резерпин и др.) используются катиониты (вещества со щелочной реакцией). Таблетки с ионитами поддерживают уровень лекарственного вещества в крови обычно в течение 12 ч [44]. Для производства таблеток с ионитами используют различные наполнители, которые по мере своего разрушения освобождают лекарственное вещество. Создание таблеток такого типа дает возможность высвобождать из них макромолекулы действующих веществ в течение недели.

Представляют интерес разработанные так называемые платформообразующие таблетки, содержащие лекарственное вещество в ядре таблетки и 40 - 95 % смеси гидрофильных полимеров: гидроксиметилцеллюлоза и пектин. Пектин модифицируется ферментами кишечника. Второй гидрофильный полимер растворим в воде. На таблетки наносят, распылением, покрытие с мембраной из этилцеллюлозы или полиметакрилата, разрушающееся в кишечнике и контролирующей начало высвобождения ЛВ и его скорость. Гидрофильный полимер при гидратации разбухает, мембрана при разрушении открывает часть таблетки, образует платформу, сохраняющуюся не менее 2 часов [24].

Запатентованы биоадгезионные таблетки с постепенной гидратацией, обеспечивающие пролонгированное высвобождение тербуталина. В состав входит водонерастворимый, разбухающий в воде, поперечносшитый полимер polycarbophil и водорастворимый полимер carbomer 974P. Композиция применяется для доставки тербуталина в кровоток через слизистую влагалища [22].

В последние годы всё большую популярность приобретают быстрорастворимые (быстрораспадающиеся -fast-dissolving/ disintegrating tablets), создаваемых для решения проблем, связанных с глотанием твердых веществ и жидкости. Целевая аудитория для использования таких таблеток — пожилые больные, дети, пациенты с целым рядом состояний и заболеваний, сопровождающихся затруднением или невозможностью глотания или запивания водой (лежачие больные, наличие рецидивирующей тошноты и рвоты, особенно на фоне приема химиотерапии, при психических заболеваниях и др.). Такие таблетки быстро растворяются в полости рта под влиянием слюны в течение 2-60 с и не требуют запивания жидкостью. По своим характеристикам они объединяют в себе преимущества обычных таблеток и жидких форм, в отличие от которых позволяют точно дозировать ЛВ [64].

Следует отметить, что важным моментом развития таблетированной лекарственной формы является совершенствование подходов к стандартизации таблеток и гармонизация требований к их качеству, эффективности и безопасности. Ковалевой Е.Л., на основании проведенного исследования принципов деления на группы таблетированных препаратов, принятых в USP, Ph.Eur., ВР, ГФ РБ, ГФУ, ОСТ 91500.05.001-00, ГФ XI, предложена классификация таблеток, разработана и предложена для введения в практику единая типовая модель построения стандартов качества на препараты в лекарственной форме «таблетки», унифицированы терминология, условные обозначения, определена структура нормативной документации, порядок изложения и

описания методик анализа, условия проведения испытания и критерии оценки распадаемости таблеток, в соответствии с ведущими зарубежными фармакопеями [38].

Выводы к 1 главе

Анализ литературных данных показал разностороннее действие и важное значение калия и магния аспарагината, а также препаратов боярышника при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний, что обуславливает перспективность создания комбинированных препаратов на их основе.

Как свидетельствуют литературные источники для оптимизации условий таблетирования необходим комплексный учёт свойств прессуемых ЛВ, технологических параметров процесса прессования, поскольку они находятся в тесной взаимосвязи и взаимозависимости и определяют качество получаемой продукции.

Показано, что совершенствование таблеток как лекарственной формы, идёт по пути создания таблетированных препаратов с модифицированным высвобождением, в первую очередь, пролонгированных лекарственных форм. Использование высокофункциональных вспомогательных веществ, в основном полимерных, современных технологий позволило создать широкий ассортимент пролонгированных таблеток различного типа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержанием главы явилось описание характеристики исследуемых лекарственных веществ, примененных в процессе разработки лекарственной формы вспомогательных материалов и методов исследования.

1. Объекты исследования

Объектами исследования явились субстанции калия аспарагината, магния аспарагината, а также плоды боярышника кроваво-красного (измельченные).

2. Лекарственные компоненты

Калия аспарагинат - *Kalii hydrogenoaspartas hemidricus, potassium hydrogen (2S)-2-aminobutanedioate hemihydrate* (Eur.Ph. 5th ed. – 01/2005:2076) - кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, практически не растворяется в спирте и в метилен- хлориде. Калия аспарагинат содержит не менее 99,0 и не более 101,0% $C_4H_6KN_4,1/2H_2O$ в пересчете на высушенное вещество [16]. В настоящее время применяется широко в составе таблеток Панангин (Венгрия), Аспаркам (Россия), Аспаркам-Фармак (Украина), калия и магния аспарагинат Берлин-Хими (Германия), Аспангин (Россия), Аспаркам-УБФ (Россия), Аспаркад (Белорусь), Паматон (Болгария); раствора инфузий Аспаркам-Фармлэнд (Белорусь), Аспаркам – L (Белорусь); раствора внутривенного введения, Аспаркам-Ферейн (Россия).

Магния аспарагинат - *Magnesii aspartas, magnesium di[(S)-2aminohydrogenobutane-1,4-dioate]* (Eur.Ph. 5th ed. – 01/2005:1445) - белый кристаллический порошок и бесцветные кристаллы, легко растворимый в воде. Магния аспарагинат содержит не менее 98,0 и не более 102,0%

$C_8H_{12}MgN_2O_8, 2H_2O$ в пересчете на высушенное вещество [16]. Входит в состав ряда препаратов (см.выше калия аспарагинат).

Плоды боярышника кроваво-красного - *Fructus Crataegi sanguinea* Pall. (ГФ XI). **Характеристика растения:** семейство - розоцветных, колючие кустарники высотой до 4м, с пурпурово-коричневыми побегами и толстыми колочками до 2,5см. Листья очередные, длинночерешковые, обратнойцевидные, 3-7 лопастные, по краю зубчатые. Цветки белые, в зонтиковидных соцветиях [20]. Плоды шаровидной или коротко-эллипсоидальной формы, твердые, морщинистые, длиной 7-10 мм, шириной 7-9 мм, сверху с кольцевой оторочкой, образованной ссохшимися чашелистиками. Чашелистики продолговато-треугольные, цельные или с 1-2 зубцами с каждой стороны. Цвет плода темно-красный (буровато-красный). В мякоти плода находится 1-5 деревянных косточек, имеющую неправильную треугольную, ямчатую с боков форму. Поверхность косточек ямчато-морщинистая или бороздчатая по спинке. Цвет плодов от желто-оранжевого и буровато-красного до темно-бурого или черного, иногда с беловатым налетом выкристаллизовавшегося сахара. Запах отсутствует. Вкус сладковатый [4, 7]. Произрастет в европейской части России, на юге Западной и Восточной Сибири, в восточных районах Средней Азии. Цветет в мае-июне. Плодоносит в сентябре — октябре. Начинает плодоносить в 10—15-летнем возрасте [20]. Плоды боярышника широко применяются в виде фильтр-пакетов, экстракта, настойки, входит в состав ряда многокомпонентных галеновых препаратов (фитосед, триогален), чаев, а так же широко применяется в составах БАД в виде таблеток.

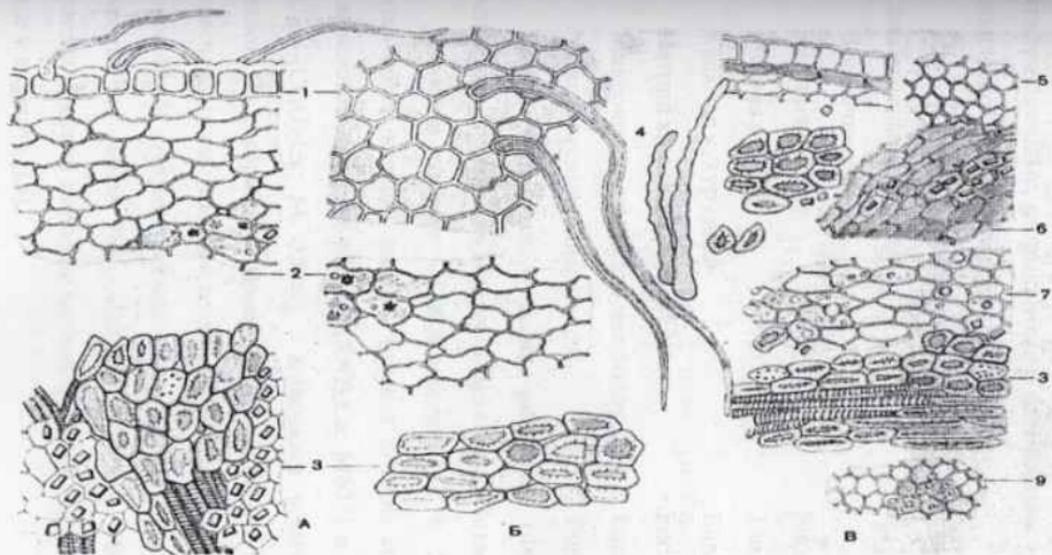


Рис 2.1. Плод боярышника кроваво-красного.

А – часть поперечного среза; Б – элементы плода после мацерации; В – элементы семени (x 280). 1 – эпидермис плода; 2 – мякоть мезокарпа; 3- каменные клетки и призматичные кристаллы близ проводящих пучков; 4 – волоски; 5 – эпидермис семени; 6 – пигментный слой семейной кожуры; 7 – эндосперм семени; 8 – ткань зародыша семени.

3. Вспомогательные вещества

При разработке лекарственной формы препарата в виде таблеток были использованы вспомогательные материалы (связывающие, антифрикционные, разрыхлители), отвечающие требованиям нормативно-технической документации.

Для получения таблеток Кардиотоник были изучены следующие вспомогательные вещества:

Вода очищенная	ФС 42- У3-0511-2012
Кальция стеарат	Eur.Ph. 5 th ed. – 01/2005:0882
Магния стеарат	Eur.Ph. 5 th ed. – 01/2005:0229
Крахмал кукурузный	Eur.Ph. 5 th ed. – 01/2005:0344
Натрий крахмал гликолят	Eur.Ph. 5 th ed. – 01/2005:0983
Микрокристаллическая целлюлоза	Eur.Ph. 5 th ed. – 01/2005:0316
Na-карбоксиметилцеллюлоза	Eur.Ph. 3 rd ed. – 1997:0472

Вода очищенная – Aqua purificata (ФС 42- У3-0511-2012) - бесцветная, прозрачная жидкость без запаха. Показатели pH равны 5,0-6,8.

Кальция стеарат – Calcii stearas (Eur.Ph. 5th ed. – 01/2005:0882) – смесь солей кальция разных жирных кислот, состоящая в основном из стеариновой кислоты $[(C_{17}H_{35}COO)_2Ca; M_{607}]$ и пальмитиновой кислоты $[(C_{15}H_{31}COO)_2Ca; M_r, 550,9]$ с минорным количеством других жирных кислот. Он содержит не менее 6,4% и не более 7,4% кальция ($A_r, 40,08$), в пересчете на высушенное вещество. Фракции жирных кислот содержат не менее 40,0% стеариновой кислоты и суммы стеариновой и пальмитиновой кислоты не менее 90%. Кальция стеарат - белый или почти белый кристаллический порошок мелкой фракции, практически нерастворимый в воде и в спирте [16].

Магния стеарат – Magnesii stearas (Eur.Ph. 5th ed. – 01/2005:0229) - смесь солей магния разных жирных кислот, состоящая в основном из стеариновой кислоты $[(C_{17}H_{35}COO)_2Mg; M_r, 591,3]$ и пальмитиновой

кислоты $[(C_{15}H_{31}COO)_2Mg; M_r 535,1]$ с минорным количеством других жирных кислот. Он содержит не менее 4% и не более 5% магния ($A_r 24,30$), в пересчете на высушенное вещество. Фракции жирных кислот содержит не менее 40,0% стеариновой кислоты и сумма стеариновой и пальмитиновой кислот не менее 90% [16].

Крахмал кукурузный – *Maydis amyllum* (Eur.Ph. 5th ed. – 01/2005:0344) – кукурузный крахмал получают из зерновки кукурузы обыкновенной.

Матовый, белый или слегка желтоватый, мелкий порошок, который скрипит при давлении между пальцами. Практически не растворим в холодной воде и в спирте [16].

Натрий крахмал гликолят – *Carboxymethylamyllum natricum* (Eur.Ph. 5th ed. – 01/2005:0983) – натриевая соль частично связанного между цепями *O*-карбоксиметилированного картофельного крахмала. Он содержит не менее 2,8 % и не более 4,2% натрия ($A_r 22,99$), в пересчете на высушенное вещество.

Натрий крахмал гликолят белый или почти белый, матовый, свободнотекущий порошок, очень гигроскопичный, практически не растворяется в метелен хлориде. С водой он дает полупрозрачную суспензию [16].

Микрокристаллическая целлюлоза – *Cellulosum microcrystallinum* (Eur.Ph. 5th ed. – 01/2005:0316) – Рафинированная, частично деполимеризованная целлюлоза приготовленная обработкой альфа-целлюлозы, полученной в виде волокнистой массы из материала волокнистого растения с минеральными кислотами. МКЦ белый или почти белый, порошок мелкой фракции или гранул. Практически нерастворим в воде, в ацетоне, в этаноле, в толуоле, в разбавленных кислотах и в 50 г/л в растворе каустической соды [16].

Na-КМЦ – (Methylcelluloza-natrium) является натриевой солью простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты. Представляет собой

белый или сероватый порошок без запаха и вкуса, в холодной и горячей воде набухает, а затем растворяется, образуя растворы различной вязкости, в зависимости от молекулярной массы и концентрации.

4. Методы исследования

Изучение физико-механических свойств таблеток проводили согласно методик, приведенных в статье "Таблетки" ГФ XI, вып. 2 [4].

При изучении технологических характеристик прессуемых масс и лекарственных компонентов были использованы методики, описанные в литературе [10].

Остаточную влажность масс изучали на анализаторе влажности весовом MB-45 («ОНАУС», Швейцария) и по ГФ XI, вып.1. – С.176.

Плотность лекарственных веществ, входящих в состав таблеток определяли фармакопейным методом (ГФ XI, вып.1.).

Микроскопические исследования лекарственных субстанций проводили с помощью оптического микроскопа «LEITZ» фирмы «Biomed».

Для качественного и количественного определения лекарственных веществ в таблетках был использован метод атомно-абсорбционной спектрофотометрии («UNICAN AA Spectrometer», Англия) и метод высокоэффективной жидкостной хроматографии – ВЭЖХ («Hewlett Packard 1090 или с УФ-детектором, США»), впервые разработанный нами.

Скорость высвобождения лекарственных веществ из таблеток Кардиотоник определяли по методу, приведенному в ГФ XI изд., вып. 2.

При проведении исследований по разработке состава таблеток Кардиотоник был применен метод математического планирования эксперимента латинский квадрат 3 X 3 [5].

Биологические исследования на животных проводили по общеизвестным методам, описанным в литературе на кафедре

фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института.

5. Разработка методов качественного и количественного анализа действующих веществ таблеток Кардиотоник^{***}

Таблетки Кардиотоник содержат комплекс ЛВ: калия и магния аспарагинат, а также порошок измельчённых плодов боярышника [58].

Сложный состав таблеток обусловил выбор метода их анализа. Наиболее подходящим оказался метод атомно-абсорбционной спектрофотометрии для калия и магния, а также метод ВЭЖХ для плодов боярышника и аспарагиновой кислоты.

Атомно-абсорбционная спектрофотометрия (ААС) – это современный, широко используемый метод определения элементного состава вещества по атомным спектрам поглощения. ААС метод количественного элементного анализа по атомным спектрам поглощения (абсорбции). Через слой атомных паров пробы, получаемых с помощью атомизатора, пропускают излучение в диапазоне 190-850 нм. В результате поглощения квантов света атомы переходят в возбужденные энергетичное состояния. Этим переходам в атомных спектрах соответствуют так называемые резонансные линии, характерные для данного элемента. Согласно закону Бугера-Ламберта-Бера служит оптическая плотность $A = \lg(I_0/I)$, где I_0 и I – интенсивности излучения от источника соответственно до и после прохождения через поглощающий слой. Достоинства ААС – простота, высокая селективность и малое влияние состава пробы на результаты анализа [25, 30, 37].

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), — один из эффективных методов разделения сложных смесей, веществ.

^{***} Исследования по разработке метода количественного определения действующих веществ таблеток Кардиотоник проводились в лаборатории контроля качества и стандартизации лекарственных средств при Государственном центре экспертизы и стандартизации лекарственных средств.

Принцип жидкостной хроматографии состоит в разделении компонентов смеси, основанном на различии в равновесном распределении их между двумя несмешивающимися фазами, одна из которых неподвижна, а другая подвижна (элюент).

На сегодняшний день ВЭЖХ стала наиболее распространенным методом при разделении, препаративном выделении, качественном и количественном анализе термолабильных соединений растительного происхождения, как с малой, так и с большой молекулярной массой [27].

Количественное определение содержания калия

Около 0,460 г (точная навеска), препарата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды очищенной, раствор нагревают до кипения, охлаждают, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, объем раствора доводят до метки водой, перемешивают. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента», отбрасывая первые 10 мл фильтрата. Вводят 1 мл испытуемого раствора, последовательно измеряют интенсивность испытуемого и стандартного растворов при лампе калия (766 нм) на атомно-абсорбционном спектрофотометре. Вводят стандартный раствор с наибольшей концентрацией калия. Определяет показания прибора для других эталонных растворов и строят калибровочную кривую, на оси абсциссы которой откладывают концентрацию калия в миллиграммах на литр, на оси ординат – показания прибора.

Содержание калия, в мг (x) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{C_x \cdot 100}{m \cdot 39,10}$$

Где:

C_x – содержание калия в препарате, найденное по калибровочному графику, в мг/л;

100 – объем колбы, используемой для разведения препарата, в мл;

m – масса навески препарата в граммах;

39,10 – атомная масса калия;

Калия в одной таблетке должно быть от 23,23 до 31,43 мг.

Примечание. Приготовление эталонных растворов. 5,0; 10,0; 15,0; 20,0 мл эталонного раствора калия хлорида с содержанием калия 162 мг/л помещают в мерные колбы вместимостью 1000 мл и доводят объем до метки.

Содержания калия в полученных растворах соответственно равно 0,81; 1,62; 2,43; 3,24 мг в 1 л раствора.

Количественное определение содержания магния

Около 0,460г (точная навеска), препарата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды очищенной, раствор нагревают до кипения, охлаждают, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, объем раствора доводят до метки водой, перемешивают. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента», отбрасывая первые 10 мл фильтрата. Вводят 1 мл испытуемого раствора, последовательно измеряют интенсивность испытуемого и стандартного растворов при лампе магния (285,2 нм) на атомно-абсорбционном спектрофотометре. Вводят стандартный раствор с наибольшей концентрацией магния. Определяет показания прибора для других эталонных растворов и строят калибровочную кривую, на оси абсциссы которой откладывают концентрацию калия в миллиграммах на литр, на оси ординат – показания прибора.

Содержание магния, в мг (x) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{C_x \cdot 100}{m \cdot 24,30}$$

Где:

C_x – содержание магния в препарате, найденное по калибровочному графику, в мг/л;

100 – объем колбы, используемой для разведения препарата, в мл;

m – масса навески препарата в граммах;

24,30 – атомная масса калия;

Магния в одной таблетке должно быть от 8,02 до 10,86 мг.

Примечание. Приготовление эталонных растворов. 5,0; 10,0; 15,0; 20,0 мл эталонного раствора магния хлорида с содержанием калия 49,86 мг/л помещают в мерные колбы вместимостью 1000 мл и доводят объем до метки. Содержания калия в полученных растворах соответственно равно 0,2493; 0,4986; 0,747; 0,9972 мг в 1 л раствора.

Количественное определение содержания аспарагиновой кислоты

Около 0,460 г (точная навеска), препарата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды очищенной, раствор нагревают до кипения, охлаждают. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, объем раствора доводят до метки очищенной водой, перемешивают. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента», отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Приготовление раствора рабочего стандартного образца (PCO) аспарагиновой кислоты. Около 0,211 г (точная навеска) PCO аспарагиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл очищенной воды (если необходимо слегка нагревают или подвергают обработке на УЗ-бане до полного растворения), объем раствора доводят до метки очищенной водой, перемешивают.

Условия хроматографирования:

- Колонка RP-18, 250 мм × 4,6 мм, с размером частиц 5 мкм или эквивалентная;
- Детектирование при длине волны: 216 мкм;
- Объем вводимой пробы: 20 мкл.
- Скорость потока подвижной фазы: 0,5 мл/мин;
- Температура: 25⁰С;

- Подвижная фаза: смесь 10 мм раствора ацетата натрия (рН 2,5-2,8) и метанола (98:2).

По 20 мкл испытуемого раствора и раствора РСО аспарагиновой кислоты попеременно хроматографируют на жидкостном хроматографе, получая не менее 5 хроматограмм для каждого из растворов.

Содержание аспарагиновой кислоты (x , гр) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot P \cdot b}{S_0 \cdot 100 \cdot m_1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot b}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100}$$

Где:

S_1 – среднее значение площадей пиков аспарагиновой кислоты, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

S_0 – среднее значения площадей пиков аспарагиновой кислоты, вычисленное из хроматограмм раствора РСО аспарагиновой кислоты.

m_0 – масса навески РСО аспарагиновой кислоты в г;

m_1 – масса навески препарата в граммах;

P – содержание аспарагиновой кислоты в РСО аспарагиновой кислоты в процентах;

b – средний вес таблеток в граммах.

Содержание аспарагиновой кислоты должно быть от 0,1899 г до 0,2321 г (90,0-110 % от заявленного количества).

Количественное определение содержания флавоноидов с пересчетом на рутин

Приготовление испытуемого раствора. Около 0,460 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 70% метанола, перемешивают в течение 2 минут. Затем колбу с веществом помещают на водяную баню на 15 мин, охлаждают. Объем раствора доводят до метки 70% метанолом, перемешивают. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента», отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Приготовление раствора рабочего стандартного образца (PCO) рутина. Около 0,100 мг (точная навеска) PCO рутина (высушенного), помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл метанола (если необходимо растворяют при нагревании или раствор подвергают обработке на УЗ-бане до полного растворения).

Условия хроматографирования:

- Колонка C18 (заполненная сорбентом Ultrasphere) 25см × 0,46 см, с размером частиц 5 мкм или эквивалентная;
- УФ детектирование при длине волны: 280 нм;
- Скорость потока подвижной фазы: 1 мл/мин;
- Объем введения пробы 10 мкл;
- Температура: 25⁰С;
- Подвижная фаза: ацетонитрил-изопропанол – 0,1% раствор кислоты фосфорной (30:5:65).

По 10 мкл испытуемого раствора и раствора PCO рутина попеременно хроматографируют на жидкостном хроматографе, получая не менее 5 хроматограмм для каждого из раствора. Содержание флавоноидов в пересчете на рутин (x, %) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot P \cdot b \cdot 100}{S_0 \cdot 100 \cdot m_1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot b}{S_0 \cdot m_1}$$

Где:

S_1 – среднее значение площадей пиков рутина, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

S_0 – среднее значения площадей пиков рутина, вычисленное из хроматограмм раствора PCO рутина;

m_0 – масса навески PCO рутина в граммах;

m_1 – масса навески препарата в граммах;

P – содержание рутина в PCO рутина в процентах;

b – средний вес таблеток в граммах.

Содержание флавоноидов в пересчете на рутин в препарате должно быть не менее 0,0015%.

Результаты количественного анализа действующих веществ таблеток Кардиотоник

Таблица 1.

№	Количественное содержание	Метрологическая Характеристика	
Калий			
1	27,301 мг	$X_{cp} = 27,301;$	$t(P,f) = 2,78;$
2	27,302 мг	$S^2 = 0,0000013;$	$\Delta X = 0,0031692;$
3	27,300 мг	$S = 0,00114;$	$\Delta X_{cp} = 0,00141730804;$
4	27,301 мг	$S_x = 0,00051;$	$\varepsilon = 0,011608536% ;$
5	27,299 мг	$P = 95%;$	$\varepsilon_{cp} = 0,00519149046%$
Магний			
1	9,401 мг	$X_{cp} = 9,401;$	$t(P,f) = 2,78;$
2	9,400 мг	$S^2 = 0,0000017;$	$\Delta X = 0,0031692;$
3	9,402 мг	$S = 0,00114;$	$\Delta X_{cp} = 0,00141730804;$
4	9,403 мг	$S_x = 0,00051;$	$\varepsilon = 0,033710590% ;$
5	9,400 мг	$P = 95%;$	$\varepsilon_{cp} = 0,01507582059%$
Аспарагиновая кислота			
1	0,201 г	$X_{cp} = 0,201;$	$t(P,f) = 2,78;$
2	0,200 г	$S^2 = 0,0000017;$	$\Delta X = 0,0031692;$
3	0,202 г	$S = 0,00114;$	$\Delta X_{cp} = 0,00141730804;$
4	0,200 г	$S_x = 0,00051;$	$\varepsilon = 1,575149105% ;$
5	0,203 г	$P = 95%;$	$\varepsilon_{cp} = 0,70442745771%$
Флавоноиды с пересчетом на рутин			
1	0,00207 %	$X_{cp} = 0,00206;$	$t(P,f) = 2,78;$
2	0,00204 %	$S^2 = 0,00000000025;$	$\Delta X = 0,0031692;$
3	0,00206 %	$S = 0,00114;$	$\Delta X_{cp} = 0,00141730804;$
4	0,00205 %	$S_x = 0,00051;$	$\varepsilon = 153,844660194% ;$
5	0,00208 %	$P = 95%;$	$\varepsilon_{cp} = 68,80136140379%$

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ВЫВОДЫ К 2 ГЛАВЕ ТИПОГО СОСТАВА
ТАБЛЕТКИ КАРДИОТОНИК

Приведена характеристика объектов и методов исследования. В процессе выполнения работы использованы лекарственные субстанции и вспомогательные вещества, отвечающие требованиям соответствующей НД.

При проведении экспериментов использованы современные физико-химические и технологические методы, приведенные в ГФХІ и литературе.

Для количественного определения содержания калия и магния в таблетках Кардиотоник разработан метод с использованием атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

Для количественного определения аспарагиновой кислоты и содержания флавоноидов предложен метод ВЭЖХ.

Таблица 2.
Обоснование дозы действующих компонентов таблетки Кардиотоник

Действующее вещество	Система 1	Система 2	Система 3
Калия аспарагинат	0,1	0,125	0,35
Магния аспарагинат	0,25	0,133	0,4
Повидон К60	0,25	0,133	0,25

В первую очередь были изучены условия тонирования смеси, соответствующая на три системы. Установлено, что 30 минут является оптимальным временем тонирования. При этом оптимальная температура тонирования 20°C, а оптимальная влажность тонирования 70%. При этом оптимальная температура тонирования 20°C, а оптимальная влажность тонирования 70%. При этом оптимальная температура тонирования 20°C, а оптимальная влажность тонирования 70%.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА ТАБЛЕТОК КАРДИОТОНИК

1. Обоснование композиции лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник

Создание лекарственных средств предусматривает, в первую очередь, решение таких важных вопросов как выбор оптимальной дозы действующих веществ в лекарственной форме, изучение острой токсичности.

Решение указанных выше вопросов достигалось путём проведения медико-биологические экспериментов под руководством докт. мед наук, профессора кафедры фармакологии и клинической фармации Ташфарми Алиева Х.У..

В экспериментах были изучены три состава, включающие различные соотношения лекарственных компонентов (калия, магния аспарагината и порошка измельчённых плодов боярышника). Изученные составы приведены в таблице 2.

Таблица 2.
Обоснование дозы действующих компонентов таблеток
Кардиотоник

Действующие компоненты, г	Состав 1	Состав 2	Состав 3
Калия аспарагинат	0,1	0,125	0,15
Магния аспарагинат	0,15	0,125	0,1
Плоды боярышника	0,25	0,125	0,25

В первую очередь была изучена острая токсичность смесей, приготовленных по трём составам. Опыты проводили на 55 мышах массой 18-22 г обоего пола. Изучаемые препараты вводили орально в дозе 0,25; 0,5; 0,75; и 1мл на массу животных, то есть в дозе 12,5мл/кг, 25мл/кг, 37,5мл/кг и 50мл/кг. Наблюдение за состоянием животных проводили в течение 14 дней в условиях вивария.

Было выявлено, что общее поведение животных при введении препаратов в дозе 12,5мл/кг и 25мл/кг не отличалось от поведения контрольных животных. Животные были активными, хорошо переносили воду и пищу, реагировали на внешние раздражения. При введении 37,5мл/кг и 50мл/кг отмечалось заметное ограничение подвижности, поверхностные и учащенные дыхательные движения. Эти изменения продолжались 25-40мин, затем самостоятельно проходили.

В течение 14 дневного наблюдения все животные оставались живыми, поэтому установить ЛД₅₀ не удалось. На основании полученных результатов было сделано заключение, что изученные смеси лекарственных субстанций по трём составам являются малотоксичными.

Далее изучали влияние выше указанных смесей лекарственных компонентов на частоту и силу сокращения сердца. опыты проводили на 12 белых крысах, массой 139-190г обоего пола. При этом исследовали влияние изучаемых составов на биологическую активность сердца. Электрокардиограммы (ЭКГ) снимали до и после введения изучаемых препаратов, которые вводили орально в дозе 100мг/кг.

Анализ ЭКГ опытных животных показал, что достоверное изменение частоты сердечных сокращений было отмечено при введении смесей, полученных по составам №2 и №3. Так, при этом частота сердечных сокращений урежалась на 7-30% и 11-42%, соответственно по отношению к контрольному, а амплитуда зубцов R заметно увеличивалось (особенно в случае введения смеси по составу 2). Смесь по составу 1 на сердечные сокращения существенного влияния не оказала, а амплитуду зубца R удлинялась до 11-22%. Ритм во всех случаях был синусовый, сократительная способность миокарда предсердий (зубец P) и желудочков (QRS) нормальная и изменений в проводящей системе не было.

Результаты исследований показали, что изучаемые смеси лекарственных компонентов на сердечно-сосудистую систему оказывают в определенной степени кардиотоническое действие. Однако, основываясь

на полученных экспериментальных данных (в первую очередь ЭКГ) для дальнейших исследований был выбран как оптимальный состава №2, содержащий:

Калия аспарагината - 0,125 г

Магния аспарагината – 0,125 г

Плодов боярышника измельчённых – 0,125 г

2. Изучение физико-технологических показателей субстанций, входящих в состав таблеток Кардиотоник

Поведение прессуемых лекарственных порошков на стадиях подготовки и таблетирования во многом определяется их физико-химическими и технологическими свойствами.

Для обоснованного выбора вида и концентрации вспомогательных веществ, метода таблетирования, отработки режимов прессования были изучены основные физико-химические и технологические характеристики порошков калия и магния аспарагината, а также плодов боярышника измельченных.

3. Физические характеристики лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник

Форма частиц. Поскольку форма частиц прессуемых лекарственных веществ во многом определяет их технологические свойства (прессуемость, прочность, пористость), в первую очередь было проведено микроскопическое изучение субстанций с помощью биологического микроскопа «LEITZ» фирмы «Biomed». Были изучены следующие серии лекарственных субстанций калия и магния аспарагината: калий аспарагинат – 11H22-B01; магний аспарагинат – 12J26-N11 (компания «FAGRON», Голландия).

Результаты микроскопического исследования лекарственных субстанций таблеток Кардиотоник приведены на рис.2. и на рис.3.

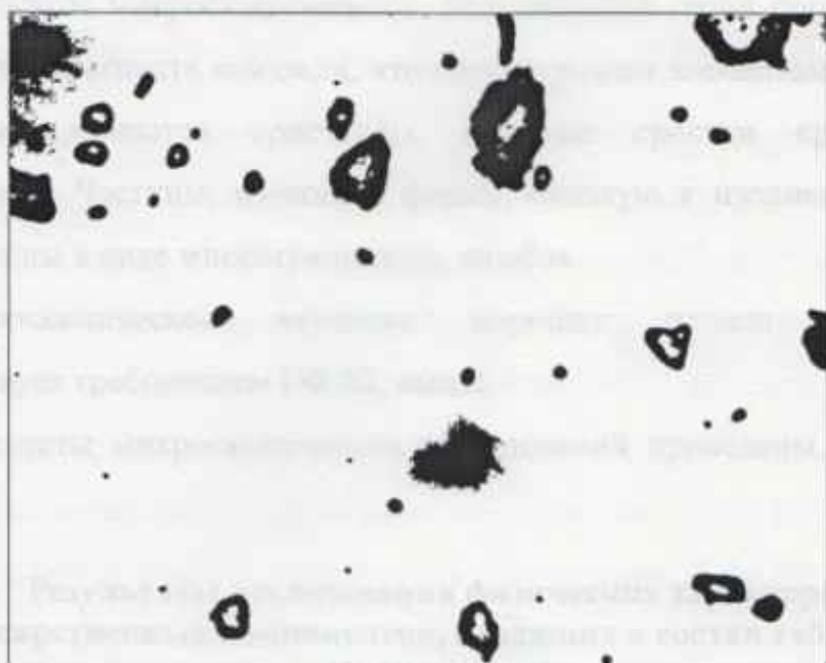


Рис. 2. Результат микроскопического исследования порошка калия аспарагината

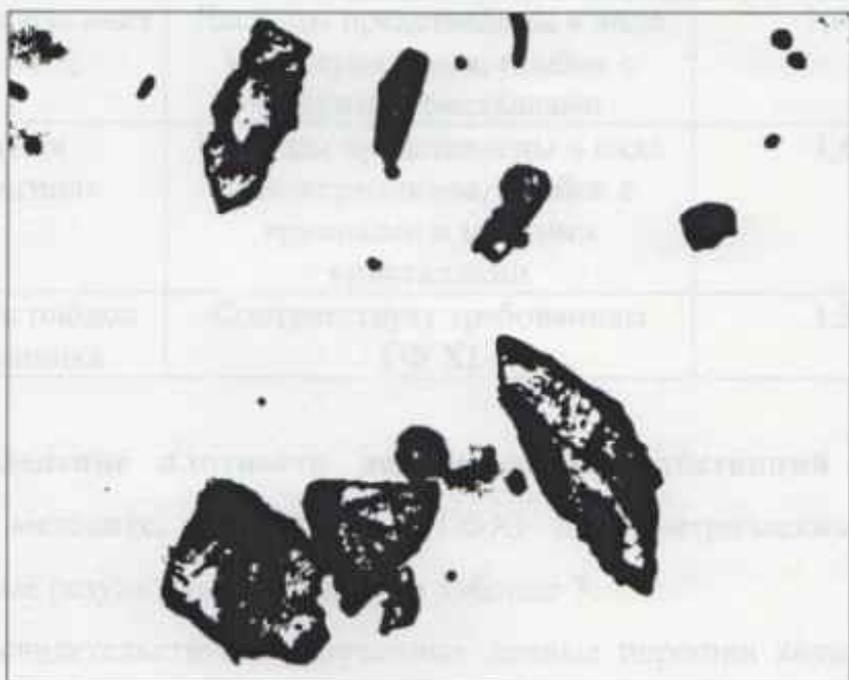


Рис. 3. Результат микроскопического исследования порошка магния аспарагината

Результаты микроскопического исследования серий порошков калия и магния аспарагината показали, что структурными элементами изучаемых веществ являются кристаллы, а чаще сростки кристаллов – кристаллиты. Частицы, имеющие форму, близкую к изодиаметрической, представлены в виде многогранников, глыбок.

Микроскопическое изучение порошка плодов боярышника соответствует требованиям ГФ XI, вып.2.

Результаты микроскопических исследований приведены в таблице 3.

Таблица 3.

**Результаты исследования физических характеристик
лекарственных компонентов, входящих в состав таблеток
Кардиотоник**

Исследуемые вещества	Форма частиц	Плотность, г/см ³
Калия аспарагинат	Частицы представлены в виде многогранников, глыбок с мелкими кристаллами	1,64704
Магния аспарагинат	Частицы представлены в виде многогранников, глыбок с крупными и мелкими кристаллами	1,6444
Порошок плодов боярышника	Соответствует требованиям ГФ XI	1,3316

Определение плотности лекарственных веществ проводили согласно методике, описанной в ГФ XI пикнометрическим методом. Полученные результаты приведены в таблице 3.

Как свидетельствуют полученные данные порошки калия и магния аспарагината имеют плотность 1,3316 г/см³ и 1,6444 г/см³, соответственно, а плотность порошка измельченных плодов боярышника, просеянных через сито с диаметром отверстий 0,2 мм равна 1,3316 г/см³.

4. Изучение объёмно-технологических характеристик лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник

Фракционный состав. Фракционный состав прессуемых масс играет определенную роль в обеспечении ритмичной работы таблеточных машин, стабильности массы получаемых таблеток и других физико-механических показателей: внешнего вида, прочности, распадаемости, пористости [4,30]. Фракционный состав лекарственных субстанций определяли путем ситового анализа, последовательно просеивая навеску лекарственных веществ через набор сит с диаметром отверстий от 1; 0,5 и 0,25 мм, соответственно по методике, описанной в монографии С.М.Махкамова [10]. Результаты изучения фракционного состава лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник, приведены в таблице 4.

Таблица 4
Фракционный состав порошков исследуемых субстанций

Фракционный состав, %	Калия аспарагинат	Магния аспарагинат	Порошок плодов боярышника
+1000	0,1	-	1,2
- 1000 +500	0,4	0,1	2,14
- 500 +250	2,6	1,6	44,1
- 250	96,9	98,3	52,6

Результаты изучения фракционного состава исследуемых порошков, представленные в таблице 3.3., показали, что калия и магния аспарагинат характеризуется относительно высоким содержанием (более 90%) мелкой фракции (- 250 мкм). Порошок плодов боярышника представлен в основном двумя фракциями: - 500 + 250 мкм (41,1%) и - 250 мкм (52,6%).

Сыпучесть. Свойство сыпучести порошка является очень важным фактором для равномерного заполнения матричного канала, т.е. для получения таблеток стабильной массы. Сыпучесть порошка зависит от ряда факторов: формы и размер частиц, состояния их поверхности, газопроницаемости, коэффициента трения и др. Изучение сыпучести

проводили с помощью прибора для определения сыпучести ВП 12А по методике, приведенной в литературе путём регистрации времени прохождения исследуемых порошков через стеклянную воронку с диаметром выходного отверстия в 11 мм [1]. Результаты исследований приведены в таблице 5.

Изучение сыпучести субстанций, входящих в состав таблеток Кардиотоник, показало, что калия аспарагинат и порошок плодов боярышника обладают относительно удовлетворительной сыпучестью ($5,98 \times 10^{-3}$ кг/с и $5,21 \times 10^{-3}$ кг/с, соответственно), несколько ниже этот показатель у магния аспарагината ($3,4 \times 10^{-3}$ кг/с).

Насыпная плотность. Насыпная плотность характеризует объемные свойства порошков и имеет важное значение при расчетах объема матричного канала и прогнозирования стабильности массы таблеток [10]. Насыпная плотность зависит от формы, размера, плотности частиц порошка (гранул), их влажности [15]. Насыпная плотность лекарственных субстанций, представляющая собой отношение свободно насыпанной массы лекарственного вещества в кг к единице объёма в м^3 была изучена по методике, описанной в монографии С.М.Махкамова с помощью матрицы диаметром 25 мм и высотой 22,3 мм [10]. Результаты исследований приведены в таблице 5.

Результаты исследования насыпной плотности свидетельствуют, что изучаемые субстанции калия и магния аспарагината, имеют относительно высокую величину насыпной плотности: $784,78 \text{ кг/м}^3$ и $605,65 \text{ кг/м}^3$, соответственно, что объясняется во многом формой их частиц, обеспечивающих плотную их укладку.

Коэффициент уплотнения является важным критерием определяющим объем матричного пространства при расчете параметров пресс-инструмента. Коэффициент уплотнения зависит от плотности и формы частиц. Коэффициент уплотнения изучаемых субстанций определяли по методике, описанной в литературе [10]. При проведении

исследований навеска порошков составила 0,5 г, которые прессовали при давлении 120 МПа в матрице диаметром 11 мм и высотой 22,3 мм. Величину коэффициента уплотнения определяли как отношения высоты порошка в пресс-форме к высоте готовой таблетки. Результаты исследований приведены в таблице 5.

Прессуемость. Прессуемость характеризуется прочностью модельной таблетки после снятия давления. Чем лучше прессуемость порошка, тем выше прочность таблетки. Прессуемость лекарственных субстанций определяли по общеизвестной методике [10]. Для определения была использована матрица диаметром 11 мм, исследуемые лекарственные субстанции массой 0,5 г прессовали при давлении 120 МПа. Прессуемость выражали прочностью полученных таблеток на излом по общеизвестной методике. Результаты исследований, приведенные в таблице 5, свидетельствуют, что по показателям прессуемости и коэффициента уплотнения изучаемые субстанции относятся к плохо прессуемым веществам, так как прочность модельных таблеток не превышает 30 Н. По результатам определения прессуемости таблеточных масс можно сделать заключение о выборе метода таблетирования.

Сила выталкивания таблеток из матрицы характеризует степень сцепления вещества со стенками пресс-формы и по ее величине представляется возможным прогнозировать применение тех или иных скользящих или смазывающих веществ. Определение силы выталкивания изучаемых субстанций производили по общеизвестной методике [10] в матрице с диаметром отверстий в 11 мм, куда запрессовывали массу порошка субстанций массой 0,5 г при удельном давлении 120 МПа. По результатам изучения силы выталкивания (приведены в таблице 5.) можно заключить, что при получении таблеток из указанных субстанций возникает необходимость введения антифрикционных веществ.

Определение остаточной влажности лекарственных компонентов, входящих в состав таблеток Кардиотоник определяли по методу,

описанному в ГФХІ, а также на анализаторе влажности весовом МВ-45. Полученные результаты приведены в таблице 6.

Таблица 5.
Результаты изучения объёмно-технологических свойств субстанций, включаемых в состав таблеток Кардиотоник

Изученные показатели	Калия аспарагинат	Магния аспарагинат	Порошок плодов боярышника
Насыпная плотность, кг/м ³	784,78	605,65	336,23
Прессуемость, Н	28	30	10
Сыпучесть, x10 ⁻³ кг/с	5,98	3,4	5,21
Коэффициент уплотнения	1,24	2,39	3,50
Сила выталкивания таблеток из матрицы, МПа	5,2	6,3	3,4

Таблица 6.
Результаты определения остаточной влажности лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник

Объект	Содержание влаги, %	
	При определении фармакопейным методом	При определении на анализаторе влажности весовом МВ-45
Магния аспарагинат	1,39	0,94
Калия аспарагинат	0,48	0,47
Измельченный порошок плодов боярышника	2,22	1,96

Таким образом, изучение физико-химических и технологических характеристик лекарственных компонентов, вводимых в таблетки Кардиотоник показало, что субстанции калия и магния аспарагината относятся к кристаллическим веществам с частицами, по форме близкой к

изодиаметрической, имеют относительно большую величину насыпной плотности, удовлетворительную сыпучесть, небольшую степень уплотнения и прессуемость. Порошок измельчённых плодов боярышника характеризуется удовлетворительной сыпучестью, плохой прессуемостью.

5. Изучение технологических характеристик смеси лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник

Так как свойства лекарственных субстанций во многом определяют рациональный способ таблетирования, были изучены технологические характеристики смеси лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник. По общеизвестным методикам [10] были изучены следующие объемно-технологические свойства:

- фракционный состав;
- насыпная плотность;
- прессуемость;
- сыпучесть;
- коэффициент уплотнения;
- сила выталкивания

Результаты объемно-технологических свойств смеси лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник приведены в таблице 7.

Полученные результаты свидетельствует что, фракционный состав смеси лекарственных компонентов представлен в основном частицами размером менее 250 мкм. Насыпная плотность смеси относительно высокая. Смесь субстанций имеют низкий показатель прессуемости, удовлетворительную сыпучесть, относительно высокую силу выталкивания.

Одним из важных требований, предъявляемых к таблеткам, является их способность распадаться или растворяться в воде. Терапевтический эффект от приема таблеток не должен отличаться по своей активности и

аналогичных по составу порошкообразных веществ, поэтому скорость распадаемости имеет большое значение [10].

Таблица 7.

Результаты определения объёмно-технологических характеристик смеси лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник

Изученные показатели	Величина
Фракционный состав, %	
Фракции, мкм:	
+1000	-
-1000 +500	2,0
-500 +250	23
-250	75
Насыпная плотность, кг/м ³	646,08
Прессуемость, Н	25
Сыпучесть, x10 ⁻³ кг/с	6,1
Коэффициент уплотнения	1,96
Сила выталкивания таблеток из матрицы, МПа	5,1
Распадаемость, мин	6-7

Распадаемость модельных таблеток из смесей субстанций определяли согласно методике, приведенной в ГФ XI [4]. Результаты исследований приведены в таблице 7. Как свидетельствуют полученные данные распадаемость модельных таблеток Кардиотоник имела удовлетворительную величину (в пределах 6-7 мин).

Таким образом, смесь, приготовленная простым смешиванием лекарственных субстанций в необходимых соотношениях, имеет высокую насыпную массу, хорошую сыпучесть, но неудовлетворительные прессуемость и силу выталкивания, что диктует необходимость введения связывающих и антифрикционных веществ.

6. Исследования по подбору оптимальных вспомогательных веществ с использованием метода математического планирования эксперимента

Оптимизация состава таблеток, в первую очередь включает решение такой важной задачи как обоснованный выбор вспомогательных веществ, обеспечивающих удовлетворительные показатели качества таблеток. В связи с этим, цель дальнейших исследований состояла в подборе оптимальных вспомогательных веществ, для формирования таблеток Кардиотоник, содержащих калия и магния аспарагинат, а также плоды боярышника измельченные. Результаты ранее проведенных исследований позволили установить, что субстанции входящие в состав таблеток имеют относительно большую величину насыпной плотности, удовлетворительную сыпучесть, небольшую степень уплотнения и прессуемости, относительно высокую силу выталкивания таблеток из матриц, что обуславливает необходимость введения, в первую очередь, антифрикционных и связывающих веществ. В связи с этим было изучено влияние различных вспомогательных веществ (связывающих и антифрикционных) на свойства модельных таблеток Кардиотоник, с целью установления оптимального их состава. Для повышения эффективности многофакторных экспериментов исследования по установлению оптимального состава таблеток были проведены с использованием математического планирования. При этом было изучено влияние связывающих (фактор А) и антифрикционных (фактор В) веществ на прочность, распадаемость, силу выталкивания модельных таблеток Кардиотоник. Для изучения двух вышеуказанных факторов, взятых на разном числе уровней, планирование экспериментальных исследований проводили по матрице латинского квадрата 3×3 , приведенной в монографии Грошовой Т.А с соавт., 1992 [5]. Изученные вспомогательные вещества приведены в таблице 8.

Матрица планирования эксперимента по латинскому квадрату 3×3 приведена в таблице 9.

При проведении экспериментов были приготовлены модельные таблетлируемые массы по классической схеме изготовления таблеток методом влажной грануляции, согласно следующего состава:

Калия аспарагината 0,125 г

Магния аспарагината 0,125 г

Порошка плодов боярышника 0,125 г

Антифрикционного вещества 0,0037 г

Связывающего вещества достаточное количество

Таблица 8.

Вспомогательные вещества, изученные при разработке состава таблеток Кардиотоник

Факторы	Уровни факторов
А - связывающие вещества	а ₁ – 5% крахмальный клейстер а ₂ - вода очищенная а ₃ - 2% раствор натрий- карбоксиметил-целлюлозы
В – антифрикционные Вещества	в ₁ – кальция стеарат в ₂ – магния стеарат в ₃ – стеариновая кислота

Во всех опытах порошки выше указанных лекарственных компонентов тщательно перемешивали и увлажняли раствором связывающего вещества. Влажную массу протирали через сито с диаметром отверстий 2 мм и после высушивания повторную грануляцию проводили через сито с диаметром отверстий 1 мм. Полученные гранулы опудривали соответствующим антифрикционным веществом. Таблетки прессовали массой 0,38 г, диаметром 9 мм при давлении прессования 120 МПа.

Полученные таблетки были изучены по следующим показателям: распадаемости (Y_1), прочности (Y_2), силы выталкивания (Y_3).

Распадаемость таблеток определяли согласно методике, приведенной в ГФ XI. [4]. Прочность таблеток на излом определяли с

помощью прибора для определения прочности по методике, описанной в монографии С.М.Махкамова. Силу выталкивания определяли по общеизвестной методике [10]. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 9.

Таблица 9.

Матрица планирования эксперимента по латинскому квадрату 3 X 3 и результаты изучения свойств модельных таблеток Кардиотоник

№ состава	Факторы		Изученные показатели			D-обобщённая функция желательности $D = \sqrt[3]{d_1 \cdot d_2 \cdot d_3}$
	A	B	Y ₁ - распадаемость, с	Y ₂ -прочность, Н	Y ₃ -сила выталкивания, МПа	
1	a ₁	b ₁	720	100	2,5	0,252
2	a ₁	b ₂	872	100	3,0	0,133
3	a ₁	b ₃	715	90	3,0	0,218
4	a ₂	b ₁	700	85	2,8	0,255
5	a ₂	b ₂	845	98	3,2	0,134
6	a ₂	b ₃	712	95	3,0	0,218
7	a ₃	b ₁	715	100	2,8	0,242
8	a ₃	b ₂	905	100	3,2	0
9	a ₃	b ₃	740	95	3,0	0,195

Как видно из вышеприведенных результатов исследований по каждому параметру оптимизации при изучении таблеток Кардиотоник получали разные выводы в отношении оптимальных вспомогательных веществ. Поэтому выбор наиболее рациональных вспомогательных веществ проводили с использованием обобщенного параметра оптимизации – функции желательности, описанной в работе Т.А.Грошовый с соавт. [5]. Данные приведены в таблице 10.

Функция желательности для распадаемости (Y₁), прочности на излом (Y₂), силы выталкивания (Y₃) таблеток Кардиотоник представлена на рис. 4.

Результаты перевода Y₁, Y₂, Y₃ в обобщенную функцию желательности (D) представлены в таблице 9.

Данные статистического анализа результатов функции желательности позволяют выбрать оптимальные вспомогательные вещества. Полученные данные свидетельствует, что по трем параметрам оптимизации ряд предпочтительности по фактору - связывающие вещества имеет вид: вода очищенная > или = 5% крахмальный клейстер > 2% раствор Na- КМЦ. Смазывающие вещества расположились в следующем порядке по оптимальности: кальция стеарат > стеариновая кислота > магния стеарат.

Исходя из вышеизложенных результатов можно заключить, что для получения таблеток Кардиотоник в качестве связывающих веществ могут быть использованы вода или крахмальный клейстер, а оптимальным антифрикционным веществом выбран кальция стеарат.

Поскольку среднее значение обобщённой функции желательности (D) для воды и крахмального клейстера значимо не отличалось, для дальнейших исследований, в качестве оптимальных были выбраны составы таблеток Кардиотоник №4.

Таблица 10.

Обобщение функции желательности

№ опыта	Y_1	D_1	Y_2	d_2	Y_3	d_3	Обобщённая функция желательности $D = \sqrt[3]{d_1 \cdot d_2 \cdot d_3}$
1	720	0,04	100	1,0	2,5	0,400	0,252
2	872	0,01	100	1,0	3,0	0,233	0,133
3	715	0,047	90	0,95	3,0	0,233	0,218
4	700	0,06	85	0,93	2,8	0,30	0,255
5	845	0,013	98	0,99	3,2	0,187	0,134
6	712	0,046	95	0,97	3,0	0,233	0,218
7	715	0,047	100	1,0	2,8	0,30	0,242
8	905	0	100	1,0	3,2	0,187	0
9	740	0,033	95	0,97	3,0	0,233	0,195

Рис. 4. Функция желательности для составов (Y₁, прочность на излом (Y₂), а также связывающие, Y₃) таблеток Кардиотоник

d

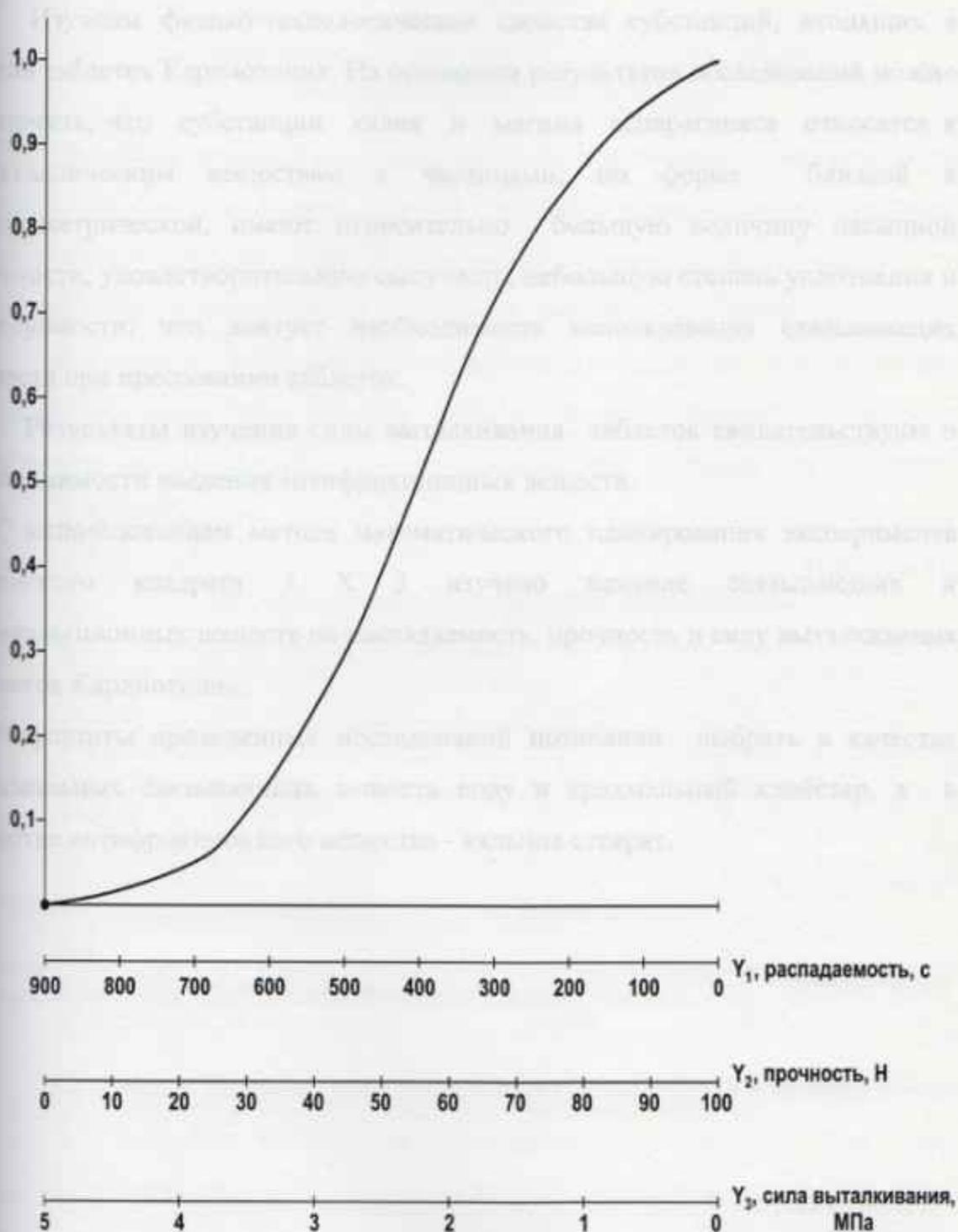


Рис. 4. Функция желательности для распадаемости (Y_1), прочности на излом (Y_2), и силы выталкивания (Y_3) таблеток Кардиотоник

Выводы к 3 главе

Изучены физико-технологические свойства субстанций, входящих в состав таблеток Кардиотоник. На основании результатов исследований можно заключить, что субстанции калия и магния аспарагината относятся к кристаллическим веществам с частицами, по форме близкой к сферической, имеют относительно большую величину насыпной плотности, удовлетворительную сыпучесть, небольшую степень уплотнения и прессуемости, что диктует необходимость использования связывающих веществ при прессовании таблеток.

Результаты изучения силы выталкивания таблеток свидетельствуют о необходимости введения антифрикционных веществ.

С использованием метода математического планирования эксперимента латинского квадрата 3×3 изучено влияние связывающих и антифрикционных веществ на распадаемость, прочность и силу выталкивания таблеток Кардиотоник.

Результаты проведенных исследований позволили выбрать в качестве оптимальных связывающих веществ воду и крахмальный клейстер, а в качестве антифрикционного вещества - кальция стеарат.

Вещество	0,001	0,004	0,008
Крахмал картофельный	0,001	0,001	0,001
МПС	-	0,001	-
Полный крахмал картофельный	-	-	0,001
Стеарат кальция	0,001	0,001	0,001

На основе полученных данных были предложены рецептуры таблеток Кардиотоник с оптимальными свойствами распадаемости, прочности и силы выталкивания. Для этого были использованы следующие ингредиенты: крахмал картофельный, вода, стеарат кальция, МПС, поливинилпирролидон и целлюлоза микрокристаллическая. Таблетки прессовали на матрице с диаметром отверстия 9,2 мм. Прессованные таблетки подвергали дисперсности и изучали время растворения. Таблетки прессовали на матрице с диаметром отверстия 9 мм в прессе выталкивающего типа с диаметром отверстия 9,2 мм. Сухую смесь перемешивали в сублимационной камере при температуре 30°C в течение 1-2 часов.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК КАРДИОТОНИК

1. Обоснование оптимального количества вводимых вспомогательных веществ

Учитывая, что распадаемость таблеток Кардиотоник, полученных по выбранному составу 4 превышает 11 мин, цель дальнейших исследований состояла в подборе вида и количества вспомогательных веществ, в частности разрыхлителей для улучшения распадаемости таблеток.

В процессе исследований были изучены различные разрыхляющие вещества, такие как крахмал, МКЦ, натрий крахмал гликолят с использованием которых были приготовлены таблетки по составам, приведенным ниже в таблице 11.

Таблица 11.
Изученные составы таблеток Кардиотоник

Взятые компоненты, г	Изученные составы		
	№1	№2	№3
Калия аспарагинат	0,125	0,125	0,125
Магния аспарагинат	0,125	0,125	0,125
Плоды боярышника Измельченные	0,125	0,125	0,125
Кальция стеарат	0,004	0,004	0,004
Крахмал кукурузный	0,021	-	-
МКЦ	-	0,021	-
Натрий крахмал гликолят	-	-	0,021
Средняя масса таблеток	0,400	0,400	0,400

На основе подобранных составов были приготовлены прессуемые массы и получены таблетки методом влажной грануляции. Для этого, порошки выше указанных лекарственных компонентов, просеивали через сито с диаметром отверстий 0,2 мм. Просеянные порошки тщательно перемешивали и увлажняли водой очищенной. Влажную массу протирали через сито с диаметром отверстий 2 мм и после высушивания повторную грануляцию проводили через сито с диаметром отверстий 1 мм. Сушку проводили в сушильном шкафу при температуре 40⁰С в течение 1-2 часа.

Полученные гранулы опудривали антифрикционным веществом – кальция стеаратом, а также соответствующим разрыхлителем. Таблетки прессовали массой 0,4 г, диаметром 10 мм при давлении прессования 120 МПа.

В дальнейшем были изучены физико-механические показатели таблеток, полученные по этим составам. Результаты исследований приведены в таблице 12.

Таблица 12.

Результаты изучения технологических свойств прессуемых масс и физико-механических показателей таблеток Кардиотоник с различными разрыхлителями

№	Изученные показатели и единица измерения	Таблетки, полученные по составам		
		№1	№2	№3
1	Прессуемость, Н	70	60	65
2	Сыпучесть, кг/с 10^{-3}	6,2	6,5	6,3
3	Внешний вид таблеток	Таблетки светло-коричневого цвета с вкраплениями	—	—
4	Распадаемость, с	650	590	615
5	Прочность на истирание, %	98,70%	99,0%	98,50%

Как показали результаты исследований наилучшая распадаемость и прочность на истираемость отмечена у таблеток, полученных с использованием МКЦ. В результате проведенных опытов можно заключить, что для получения таблеток Кардиотоник наиболее оптимальным оказался состав №2, в котором в качестве разрыхлителя использована МКЦ.

Далее проводились исследования по подбору оптимального количества выбранного по вышеизложенным экспериментам разрыхлителя – МКЦ. Для исследования были приготовлены таблетлируемые массы с различным количеством разрыхлителя, указанным в таблице 13. Из указанных масс по выше приведенному способу были приготовлены таблетки, которые изучались по показателю распадаемости и прочности.

Распадаемость и прочность таблеток определяли согласно методикам, приведенным в ГФ XI [4].

Результаты исследований показали, что увеличение количества разрыхлителя МКЦ улучшает распадаемость таблеток. Так, если в первом составе, содержащем МКЦ в количестве 0,021 г, распадаемость таблеток составила 590 с, во втором составе – 500 с. Лучший результат отмечен в случае использования МКЦ в количестве 0,071г, который составил 480с.

Таблица 13.

Результаты исследований по оптимизации количества МКЦ в таблетках

Изученные показатели	Количество МКЦ, г		
	0,021	0,053	0,071
Сыпучесть, кг/с 10^{-3}	6,5	6,2	6,4
Прочность, Н	60	60	58
Распадаемость, с	590	500	480

Исходя из результатов проведенных исследований, было сделано заключение об оптимальном количестве МКЦ в составе таблеток Кардиотоник, которое составило 0,071 г на одну таблетку.

2. Установление оптимальных параметров процесса таблетирования

Получение качественных таблеток обеспечивается не только выбором оптимальных вспомогательных веществ, но и установлением оптимальных параметров прессования, таких как величина остаточной влажности прессуемой массы и давление прессования. В связи с этим установление оптимальных пределов остаточной влажности таблетлируемой массы и давления прессования явилось задачей последующих исследований.

3. Установление оптимальной величины остаточной влажности таблетуемой массы

Влажность гранулята имеет большое значение в технологии изготовления таблеток. Влажность определяет пластические и упругие свойства масс, что в свою очередь влияет на ход процесса прессования и физико-механические свойства таблеток.

Недосушенные гранулы прилипают к пуансонам, неравномерно заполняют матрицу и требуют повышенное количество скользящих или антифрикционных веществ. Таблетки, полученные из влажного гранулята нуждаются в дополнительной сушке, что часто приводит к снижению их качества, отрицательно влияет на стабильность готовой продукции при хранении. Пересушенные гранулы более упругие, трудно прессуются и часто таблетки получаются с нарушенными краями. Поэтому гранулят следует сушить до определенного содержания влаги, при которой обеспечивается рациональный процесс прессования и получение качественных таблеток [10].

Для установления оптимальных пределов остаточной влажности были приготовлены таблеточные массы методом влажной грануляции с последующим высушиванием при температуре при 40°C . При этом прессуемые массы высушивали до различных величин остаточной влажности. Измерение остаточной влажности таблеточных масс проводили с помощью анализатора влажности весовом МВ-45 и фармакопейным методом [4].

У полученных таблеточных масс изучали показатель сыпучести, а также прочность и распадаемость таблеток по общеизвестным методикам. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 14.

Результаты исследований показали, что остаточная влажность прессуемой массы существенно влияет на сыпучесть таблетуемой массы. Так, при остаточном влагосодержании в пределах 4-5% масса

отличалась хорошей сыпучестью ($6,3-6,8 \times 10^{-3}$ кг/с). При влажности 5,8% отмечалась не удовлетворительная сыпучесть массы.

Полученные, из прессуемых масс с различным влагосодержанием, таблетки по показателям прочности и распадаемости существенно не отличались и отвечали требованиям фармакопеи.

Таблица 14.

Результаты изучения влияния остаточной влажности на сыпучесть таблеточной массы и свойства таблеток

Изученные показатели	Величина остаточной влажности таблеточной массы, %		
	4,2	4,7	5,8
Сыпучесть, кг/с 10^{-3}	6,8	6,3	4,3
Прочность на истирание, %	98,7	98,7	99,0
Распадаемость, с	476	487	501

4. Установление оптимальных пределов давления прессования.

Давления прессования существенно влияет на качество таблетированных препаратов. В связи с этим с целью определения оптимальных границ давления прессования были получены таблетки при различных величинах давления прессования. Таблетки со средней массой 0,45 г, диаметром 10 мм прессовали при давлениях прессования 75 – 90 – 105 – 120 МПа. У полученных таблеток были изучены показатели прочности и распадаемости, по методикам, приведенным в ГФ XI [4].

Результаты исследования показали, что давление прессования существенно влияет на распадаемость и прочность таблеток. Чем выше величина давления прессования, тем выше эти показатели таблеток.

Отмечено, что распадаемость таблеток, приготовленных при изученных давлениях прессования соответствуют предъявленным требованиям.

Наилучшие показатели распадаемости отмечены у таблеток, полученных при величине давления прессования 75 МПа. Однако

прочность таблеток, приготовленных при этой величине прессования, оказалась не удовлетворительной. Таблетки, спрессованные при величинах давления прессования 90 – 120 МПа имели достаточную прочность (45-58 Н), но превышение давления прессования более 105 МПа приводило к резкому ухудшению их распадаемости. Результаты влияния давления прессования на распадаемость и прочность приведены в таблице 15.

Таблица 15.

**Результаты изучения влияния давления на свойства таблеток
Кардиотоник**

Величина давления прессования, МПа	Прочность, Н	Распадаемость, с
75	35	386
90	45	430
105	50	458
120	58	498

Учитывая полученные результаты, было сделано заключение, что поскольку таблетки, приготовленные при давлении прессования 90 МПа, уже имеют удовлетворительные показатели прочности, оптимальные границы давления прессования таблеток должна быть в пределах 90 – 105 МПа. Дальнейшее увеличение давления прессования не является целесообразным.

5. Изучение технологических свойств таблетированной массы

Качество таблеток зависит от свойств таблетированной массы. Для изучения технологических свойств была приготовлена таблеточная масса методом влажной грануляции с последующим высушиванием при температуре 40⁰С. У полученной таблеточной массы изучали показатели фракционного состава, сыпучести, коэффициента уплотнения, силу выталкивания, насыпную плотность, прессуемость по общеизвестным методикам. Результаты изучения технологических свойств таблетированной массы приведены в таблице 16.

Полученные результаты исследований свидетельствуют, что введенные вспомогательные вещества способствовали значительному улучшению прессуемости, уменьшению силы выталкивания таблеток из матрицы.

Таблица 16.

**Результаты изучения объёмно-технологических свойств
таблеточной массы Кардиотоник**

Изученные показатели	Величина
Фракционный состав, %	
Фракции, мкм:	
+1000	-
-1000 +500	3,08
-500 +250	31,02
-250	65,90
Насыпная плотность, кг/м ³	502,87
Прессуемость, Н	55 – 60
Сыпучесть, $\times 10^{-3}$ кг/с	6,3
Коэффициент уплотнения	2,34
Сила выталкивания таблеток из матрицы, МПа	2,8
Остаточная влажность, %	4 – 5

6. Технологический процесс получения таблеток

По результатам проведенных выше исследований был рекомендован следующий оптимальный вариант технологии таблеток Кардиотоник.

Порошки калия и магния аспарагината, а также плодов боярышника (измельченных) просеивают через сито с диаметром 0,2 мм, затем высушивают при температуре 40⁰С до оптимальной остаточной влажности. После высушивания повторно просеивают порошки через сито с диаметром 0,2 мм, тщательно перемешивают и увлажняют очищенной водой. Влажную массу протирают через сито с диаметром отверстий 2 мм, высушивают при 40-45⁰С до остаточной влажности 4-5 %. Полученную массу вновь гранулируют через сито с диаметром отверстий в 1 мм. к полученному грануляту добавляют кальция стеарат и МКЦ (просеянные

через сито с диаметром отверстий 0,2 мм), тщательно перемешивают. Таблетки прессуют массой 0,45 г, диаметром 10 мм при давлении прессования 90-105 МПа. Схема технологического процесса получения таблеток Кардиотоник представлена на рис. 5.

7. Изучение возможности покрытия оболочкой таблеток Кардиотоник

Поскольку таблетки Кардиотоник светло-коричневого цвета с вкраплениями (вследствие содержания порошка плодов боярышника) была изучена возможность нанесения покрытия на поверхность таблеток для улучшения дизайна лекарственной формы.

Так как среди покрытий наиболее распространёнными являются плёночные покрытия нами были изучены покрытия гастросолюбильные. Характеристики пленочной оболочки обеспечиваются не только наличием пленкообразователя, но и определенной комбинацией вспомогательных веществ различных технологических групп: водные и неводные растворители либо их смеси, пластификаторы (глицерин, ПЭГ и т.п.), красители неорганические (антоцианы, каратиноиды и др.) и синтетические вещества, обеспечивающие непрозрачный фон (диоксид титана, тальк, магнезия карбонат, магнезия оксид, алюминия гидроксид) [56]. В связи с этим нами были изучены 3 состава пленочных покрытий, приведенные в таблице 17. Покрытие плёночной оболочкой осуществляли на установке для нанесения пленочной оболочки (BG-40, Китай) при температуре 65⁰С.

Технологическая схема процесса покрытия таблеток приведена на рис. 6.

Покрытые оболочкой таблетки были изучены по следующим показателям: внешний вид, прочность, распадаемость. Результаты исследований приведены в таблице 18.



Рис. 5. Схема технологического процесса получения таблеток Кардиотоник

Таблица 17.

Изученные составы пленочных покрытий

Взятые компоненты, мг	Изученные составы		
	№1	№2	№3
ГПМЦ	5	3,946	5,735
ПЭГ 4000	-	0,808	1,329
Титана диоксид	5	1,264	1,468
Тальк	-	1,264	1,468
Твин 80	-	2,232	-
Касторовое масло	-	0,486	-
Растворитель	Вода	Изопропиловый спирт	Вода

Таблица 18.

Результаты изучения физико-механических свойств таблеток
Кардиотоник, покрытых оболочкой

Изученные показатели	Изученные составы		
	№1	№2	№3
Внешний вид	Таблетки были пятнистые	Таблетки белого цвета равномерно покрытые	Таблетки были не равномерно покрытыми
Распадаемость, с	900	840 сек	930
Прочность, Н	80	90	75

Исходя из результатов изучения свойств полученных покрытых таблеток, в качестве оптимального был выбран состав №2, так как он обеспечивает лучшие показатели по внешнему виду, распадаемости и прочности таблеток.

В связи с этим в состав плёночного покрытия были включены следующие вспомогательные вещества:

- полиэтиленгликоль;
- титана диоксид;
- тальк;
- твин 80;
- касторовое масло;

Растворителем служил изопропиловый спирт.

Выводы к 4 главе

Изучены различные разрыхляющие вещества с целью улучшения распадаемости таблеток Кардиотоник. На основании полученных результатов был выбран наиболее оптимальный разрыхлитель МКЦ. Экспериментально установлено оптимальное количество МКЦ в составе таблеток.

Изучено влияние остаточной влажности таблеточной массы и величины давления прессования на физико-механические свойства таблеток и сыпучесть прессуемой массы. На основании полученных результатов установлены оптимальные пределы остаточной влажности таблеточной массы (4-5%) и величины давления прессования (90 – 105 МПа).

Изучены объёмно-технологические свойства таблетированной массы, полученной по рекомендованному составу с оптимальным влагосодержанием.

Изучена возможность покрытия оболочкой таблеток Кардиотоник. Установлено, что оптимальный состав плёночной оболочки состоит из гидроксипропилметилцеллюлозы, ПЭГ- 4000, титана диоксида, талька, твина 80, касторового масла.

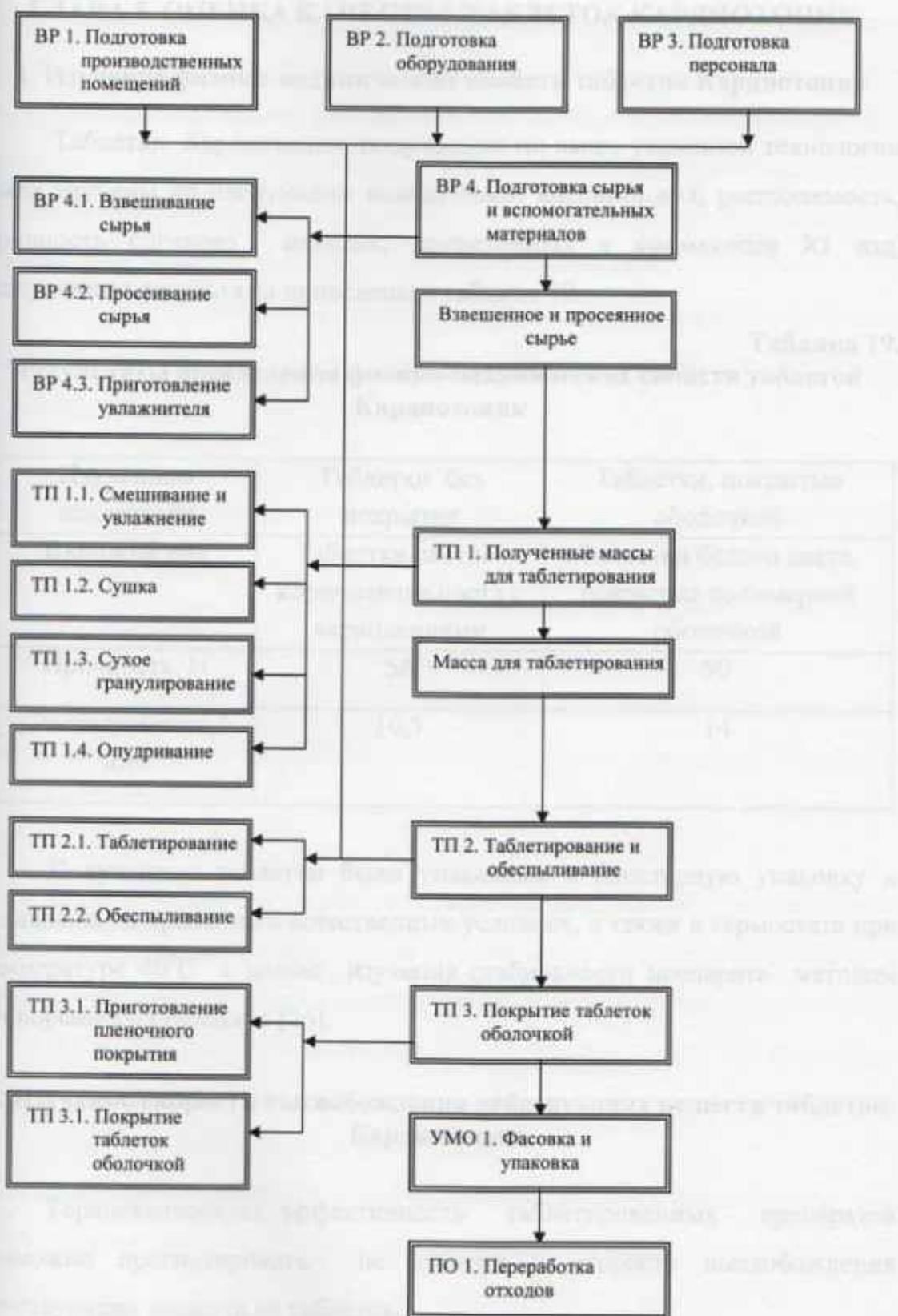


Рис. 6. Схема технологического процесса получения таблеток Кардиотоник

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК КАРДИОТОНИК

1. Изучение физико-механических свойств таблеток Кардиотоник

Таблетки Кардиотоник, полученные по выше указанной технологии были изучены по следующим показателям: внешний вид, распадаемость, прочность согласно методик, приведенных в фармакопее XI изд. Полученные результаты приведены в таблице 19.

Таблица 19.

Результаты определения физико-механических свойств таблеток Кардиотоник

Изученные показатели	Таблетки без покрытия	Таблетки, покрытые оболочкой
Внешний вид	Таблетки светло-коричневого цвета с вкраплениями	Таблетки белого цвета, покрытые полимерной оболочкой
Прочность, Н	58	90
Распадаемость, мин	10,3	14

Полученные таблетки были упакованы в блистерную упаковку и оставлены на хранение в естественных условиях, а также в термостате при температуре 40⁰С с целью изучения стабильности препарата методом «ускоренного старения» [26].

2. Изучение скорости высвобождения действующих веществ таблеток Кардиотоник

Терапевтическую эффективность таблетированных препаратов возможно прогнозировать по степени и скорости высвобождения действующих веществ из таблеток.

Скорость высвобождения (растворение) лекарственных компонентов таблеток и абсорбция их являются взаимосвязанными

процессами. Как правило, скорость абсорбции ЛВ в организм пропорциональна их количеству в растворе.

Изучение скорости высвобождения (растворение) применяется в качестве показателя, характеризующего стабильность технологического процесса, обоснования оптимального состава, а также для подтверждения постоянства качества таблетированного препарата [57].

В связи с этим для наиболее полной оценки качества таблеток Кардиотоник было проведено изучение процесса высвобождения ЛВ из таблеток.

Скорость высвобождения лекарственных веществ из таблеток Кардиотоник проводили согласно методике, приведенной в фармакопее XI вып. 2 [4].

Биодоступность таблеток Кардиотоник в условиях *in vitro* исследовали на приборе «Вращающаяся корзинка».

Скорость растворения калия и магния аспарагината исследовали в нейтральной среде (вода очищенная), скорость вращения корзинки составила 100 об/мин при температуре 37°C . Объем среды составил 500 мл.

Пробы отбирали через 45 мин после начала эксперимента. Количественное содержание калия аспарагината и магния аспарагината в пробах определяли атомно-абсорбционным методом, приведенным в главе 2. Как свидетельствуют результаты исследований, через 45 мин после начала эксперимента из изучаемых таблеток высвобождается 68% калия аспарагината и 70% магния аспарагината.

С целью установления срока хранения таблеток Кардиотоник они были упакованы в блистерную упаковку по 10 штук и оставлены на хранение в естественных условиях, а также при температуре 40°C .

Выводы к 5 главе

Изучены физико-механические показатели разработанных таблеток Кардиотоник. По результатам исследований установлено, что таблетки отвечают предъявляемым требованиям.

Изучена скорость высвобождения действующих веществ из рекомендуемых таблеток по методике, приведенной в ГФХІ.

1. С целью изучения физико-механических показателей таблеток Кардиотоник в качестве исходного материала использовались таблетки 3 X 3 мм, изготовленные из смеси крахмала и микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) в соотношении 1:1. Для изучения влияния на физико-механические свойства таблеток Кардиотоник использовались следующие ингредиенты: крахмал, МКЦ, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ), лактоза моногидрат, повидон К-30, поливинилпирролидон (ПВП), тальк, стеарат магния.

Изучены физико-механические свойства таблеток Кардиотоник. По результатам исследований установлено, что таблетки Кардиотоник соответствуют требованиям ГФХІ. В качестве исходного материала использовались таблетки 3 X 3 мм, изготовленные из смеси крахмала и МКЦ в соотношении 1:1.

2. Изучены физико-механические свойства таблеток Кардиотоник. По результатам исследований установлено, что таблетки Кардиотоник соответствуют требованиям ГФХІ. В качестве исходного материала использовались таблетки 3 X 3 мм, изготовленные из смеси крахмала и МКЦ в соотношении 1:1.

3. Изучены физико-механические свойства таблеток Кардиотоник. По результатам исследований установлено, что таблетки Кардиотоник соответствуют требованиям ГФХІ. В качестве исходного материала использовались таблетки 3 X 3 мм, изготовленные из смеси крахмала и МКЦ в соотношении 1:1.

4. Изучены физико-механические свойства таблеток Кардиотоник. По результатам исследований установлено, что таблетки Кардиотоник соответствуют требованиям ГФХІ. В качестве исходного материала использовались таблетки 3 X 3 мм, изготовленные из смеси крахмала и МКЦ в соотношении 1:1.

Выводы

1. Проведен обзор литературы, касающийся темы исследования, обоснованы оптимальные дозы лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник при проведении медико-биологических экспериментов.
2. Изучены физико-технологические свойства субстанций, входящих в состав таблеток Кардиотоник, что позволило обосновать необходимость введения антифрикционных и связывающих веществ при прессовании таблеток.
3. С использованием метода математического планирования эксперимента латинского квадрата 3×3 изучено влияние связывающих и антифрикционных веществ на распадаемость, прочность и силу выталкивания таблеток Кардиотоник. Основываясь на результатах исследований были выбраны в качестве оптимальных связывающих веществ вода, а в качестве антифрикционного вещества - кальция стеарат.
4. Изучены различные разрыхляющие вещества с целью улучшения распадаемости таблеток Кардиотоник. На основании полученных результатов был выбран наиболее оптимальный разрыхлитель МКЦ. Экспериментально установлено оптимальное количество МКЦ в составе таблеток.
5. Изучено влияние остаточной влажности таблеточной массы и величины давления прессования на физико-механические свойства таблеток и сыпучесть прессуемой массы. На основании полученных результатов установлены оптимальные пределы остаточной влажности таблеточной массы (4-5%) и величины давления прессования (90 – 105 МПа).
6. Разработаны условия покрытия таблеток гастросолюбивой оболочкой, установлен оптимальный состав плёночного покрытия.
7. Изучены физико-механические показатели, а также скорость высвобождения лекарственных веществ из разработанных таблеток.

Список использованной литературы

I. Основная литература.

1. Белоусов В.А., Вальтер М.Б. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. М.: Медицина, 1980.- 216 с.
2. Береговых В.В., Сапожникова Э.А., Джалилов Х.К., Кузьмичёва Е.А., Пятигорская Н.В. Теоретические основы технологии лекарственных средств. Ташкент.- «Фан ва технология», 2011.-244 с.
3. Головкина Б.Н. Биологически активные вещества растительного происхождения Т.1. – М.; Наука, 2001. – 368 с.
4. Государственная фармакопея 11 изд., Вып. 2.- М.: Медицина, 1990.- 158с, 283 с.
5. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии (Планы дисперсионного анализа).-Киев: Вища шк.,1992.-187 с.
6. Губанов И. А., Киселёва К. В., Новиков В. С., Тихомиров В. Н. Иллюстрированный определитель растений Средней России — М.: Т-во научных изданий КМК, Ин-т технологических исследований, 2003. — Т. 2. — 367 с.
7. Долгова А.А., Ладыгина Е.А. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. М.- «Медицина», 1977 – 149 с.
8. Ковалева Е.Л. Совершенствование методологических подходов к обеспечению качества и стандартизации фармацевтических субстанций и препаратов в лекарственной форме «Таблетки». Автореф. дис. ...докт. фарм. наук.- Москва, 2010.- 49с.
9. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. и др. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств. М.: Литтерра.- 2011.-656 с.
10. Махкамов С.М. Основы таблеточного производства. - Ташкент.-2004. - 60-63 с, 146 с.

11. Рахимова Г.Р. Технология таблеток чесночного порошка и его стандартизация. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.- Тошкент, 2010.- 21 с.
 12. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научн. трудов. — ООО «РИРЕГ», 1996. — 784 с. Под ред. В.П.Георгиевского и Ф.А.Конева.
 13. Усуббаев М.У. Технологик ва биофармацевтик тадқиқотлар асосида таблеткаларнинг ишлаб чиқарилишини мўътадил-лаштириш. Автореф. дис. ...докт. фарм. наук.- Тошкент, 2008.- 37 б.
 14. Хуснидинова Н.М. Коришпан ва Коралгин таблеткаларининг технологиясини такомиллаштириш ва биофармацевтик тадқиқотлари. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.- Тошкент, 2008.- 24 б.
 15. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств.-Харьков, 2002.-Т.2.- 761 с.
 16. European Pharmacopoeia 5th ed. – 2005- P. 1167-11698, 1228-1232, 1953-1954, 1961-1962, 1964, 2280-2281, 2450.
- II. Дополнительная литература.
17. Аляутдина. Р.Н. Фармакология. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 592 с.
 18. Заявка ДЕ, №10250 543, опубл. 19.05.2004.
 19. Зупанца И.А., Налётова С.В., Викторова А.П. Клиническая фармакология. -Харьков: Изд-во НФаУ:Золотые страницы, 2005. – 448 с.
 20. Лавренов В.К., Лавренова Г.В. Современная энциклопедия лекарственных растений.М.: Издательский Дом «Нева», 2006.-49 с.
 21. Машковский М.Д. Лекарственные средства.В 2 т., 15-е изд.- М.:Новая волна. 2006. – 1206 с.
 22. Патент США № 6624 200, опубл.23.09.2003
 23. Патент США,№7052 706, опубл.30.05.2006.
 24. Патент США,№7633 784, опубл.11.05.2004.
 25. Пупышев А.А. Атомно-абсорбционный спектральный анализ.- М.: Техносфера. – 2009. – 7-55 с.

26. Yunusxo'jayev A.N., Ubaydullayev Q.A., Azizov I.K. va boshqalar. Dori vositalarning zamonaviy tahlil usullari.-T.: «EXTREMUM PRESS», 2010. - 143 b.

III. Периодические издания и статистические сборники.

27. Абдуллабекова В.Н. Методы контроля и стандартизации фитопрепаратов, содержащих флавоноиды // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент. – 2008. - №3. – С.18-23.

28. Алеева Г.Н., Журавлёва М.В., Хафизьянова Р.Х. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических терапевтических свойств препаратов // Хим.-фарм.журн. – 2009. – Т. 43, №4. - С. 51-56.

29.Алексеев К.В. Технологические аспекты производства современных твердых лекарственных форм // Производство лекарств по GMP. – М.: Медицинский бизнес. 2005. – С. 165-176.

30. Волинский А.Б. Сучасна атомно-абсорбційна спектроскопія: досягнення та перспективи розвитку // Укр. хим. журн. — 2005. — № 9-10. — С. 25-31.

31. Воскобойникова И.В., Авакян С.Б., Сокольская Т.А. и др. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса // Хим.-фарм.журн.-2005. – Т.39, №1.- С. 22-28.

32. Гаврилов А.С. и др. Разработка метода получения и тестирование полимерных пленок с целью оптимизации пленочного покрытия таблеток // Хим. фарм. журн. – 2003. – Е.37; №6. – С. 11-13.

33. Громова Л.И., Хойхман Д., Села Й. Гастроретентивные таблетки ацикловира на основе синергически взаимодействующих полисахаридов // Хим.-фарм.журн. – 2007. – Т. 41, №12.- С. 34-36.

34. Емшанова С.В. и др. Получение таблеток с пролонгированным высвобождением активного вещества методом прямого прессования // Хим.-фарм.журн. – 2006. – Т. 40, №8.- С. 41-44.
35. Емшанова С.В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования // Хим.-фарм.журн. – 2008. – Т. 42, №2. - С. 38-43.
36. Жуйков Н.Н., Саблина О.С., Гаврилов А.С. Влияние влажности на прессование фармацевтических порошков. // Хим.-фарм.журн. – 2009. – Т. 43, №1.- С. 44-46.
37. Золотов Ю. А. Химический анализ и аналитический контроль в различных областях науки, техники и производства // Российский химический журнал. – 2002. – № 4. – С. 8-10.
38. Зуев А.П. и др. Разработка состава и технологии карведилола // Хим.-фарм.журн. – 2003. – Т. 37. №11. – С. 29-33.
39. Ковалёва Е.Л., Багирова В.Л., Митькина Л.И., Матвеева О.А., Аكوпова Э.Р., Виноградова Н.А. Совершенствование методологических подходов к стандартизации препаратов в лекарственной форме «Таблетки» // Хим.-фарм.журн. – 2009. – Т. 43, №12.- С.26-35.
40. Костюченко Л.Н. Нарушения калий-магниевго гомеостаза и его коррекция в ходе нутриционной поддержки больных гастроэнтерологического профиля. Трудный пациент. 2007; 6–7: 3–7.
41. Краснов Е.А., Хоружая Т.Г., Шелехова В.А., Назмутдинова Е.Е. Получение таблеток медиборола: разработка состава и технологии // Фармация. – 2011.- №5. – С. 36-37.
42. Кузнецов А.В. Выбор увлажнителя при изготовлении таблеток с использованием предварительного гранулирования // Фармация. – 2002. - №6. – С. 27-29.
43. Кузнецов А.В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием // Фармация. – 2002. - №5. – С. 21-23.

44. Перцев И.М., Зупанец И.А. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств.-УкрФА.-т.1.-1999.- 464 с., т. 2.- 1999.-448 с.
45. Петров А.Ю., Минина С.А., Яковлева Е.П., Саватеева Т.Н., Алексеева Л.Е. Разработка технологии комплексного препарата «Аданол» // Фармация. – 2002. - №3. – С. 27-29.
46. Сизяков С.А., Алексеев К.В., Сульдин А.С., Алексеева С.К. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования // Фармация. – 2008. -№ 4. - С – 52-56.
47. Скрипачева Л.В. Разновидности таблетированных лекарственных форм с модифицированным высвобождением // Guo, Казахстан, фарм. вест. – 2005. - №16 (236). - С. 24-25
48. Стрилец О.П., Стрельникова Ю.Л. Биофармацевтические исследования нового комбинированного антигипертензивного препарата // Український біофармацевтичний журн. 2010.-№6 (11).-С.4-7.
49. Тихонова Н.В., Алексеев К.В., Блынская Е.В. Дисперсионный анализ в подборе вспомогательных веществ для таблеток «Дилепт» // Фармация. – 2011. - №8. – С. 30-34.
50. Усуббаев М. «Конварен» таблеткасининг таркиби ва технологияси // Фармацевтика журнали.-Тошкент.-2004.-№4.-Б.64-66.
51. Усуббаев М. Микрoкристаллик целлюлозани таблетка ишлаб чиқариш амалиётига татбиқ қилиш истиқболлари// Кимё ва фармация.-Тошкент,1996.-№3.- Б.27-30
52. Усуббаев М.У. Разработка технологии производства таблеток феррамида методом прямого пресования//Материалы 6-го Международного Славянского-Балтийского научного “Санкт-Петербург-Гастро 2004”.- Санкт Петербург, 2004.- С.153.
53. Флисюк Е.В.Исследование процесса нанесения покрытий на таблетки// Хим.-фарм.журн. – 2010. – Т. 44, №6.- С. 38-42

54. Ходжава М.В., Демина Н.Б., Скатков С.А., Кеменова В.А. Влияние скользящих веществ на качество таблетированных лекарственных средств // Фармация. - 2011.- №7.- С. 31-33.
55. Циклаури Л.К., Делатре Л., Деканосидзе Г.Е., Сулаквелидзе Ц.П., Кемоклидзе З.С., Кемертелидзе Э.П. Разработка состава и технологии таблеток фацифлогина // Фармация. – 2004. - №4. – С. 36-39.
56. Чернобаева М.В., Салим Хусам, Скатков С.А., Демина Н.Б. Пленочные покрытия пероральных лекарственных форм // Фармация. – 2010. - №8. – С. 45-46, 51.
57. Чижова Д.А., Бунятян Н.Д., Василенко Г.Ф. Высвобождение веществ из твёрдых дозированных лекарственных форм// Фармация,-2008.- №2. - С. 50-52.
58. Юнусходжаева Х.Г., Туреева Г.М. Разработка оптимального состава таблеток Кардиотоник // Фармацевтический журнал. - Ташкент. - 2013.- №1. - С.46-49.
59. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: DASH collaborative research group. N Engl J Med 1997; 336: 1117–24.
60. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among U.S. women. Hypertension 1996; 27: 1065–72.
61. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among U.S. men. Circulation 1998; 98: 1198–204.
62. Baichwal A., Nivelles D., A. Culturing innovation and enhancing medications using oral drug delivery// Drug Delivery Technology.-2002.-Vol.2, N3.-P.24-29
63. Butler P. The Benefits of Instant-Release Color-Coating Systems // Pharmaceutical Technology. – 2010. – May. 34. – P. 20-22.
64. Chang R.K., Guo X., Couch R. Fast-dissolving tablets//Pharm. Technol.-2000.-Vol.24, N6.- P.52-58

65. Choy AM, Lang CC, Chomsky DM et al. Normalization of acquired QT prolongation in humans by intravenous potassium. *Circulation* 1997; 96: 2149 – 54.
66. Hoes AW, Grobbee DE, Peet TM, Lubsen J. Do non-potassium-sparing diuretics increase the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients? Recent evidence. *Drugs* 1994; 47: 711–33..
67. Krogars K., Antikainen O., Heinamaki J. Tablet film-coating with amylase-rich maize starch // *Eur.J Pharm. Sci.* 2002. – Oct.17 (1-2). – P. 23-30.
68. Macdonald JE, Struthers FD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients/ *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 155–61.
69. Panell R.A., Filho F.A. Study of new phenomenological compacting equation // *Powder Technology – 2004. №114.* – P. 255-261.
70. Schulman M, Narins RG. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 4E–9E..
71. Shimoto N., Ueda M., Nakamura Y. Design of controlled release system with multi-layer of powder// *Chem.Pharm.Bull.-2002.- Vol.50 N9.-P. 1169-1175.*
72. Srivastava TN, Young DB. Impairment of cardiac function by moderate potassium depletion. *J Card Fail* 1995; 1: 195–200.
73. Steinberg M., Blecher L., Mercill A. From inactive ingredients to Pharmaceutical Excipients // *Pharm.Technol.* – 2001. – Vol. 25. №7. – P. 62-64.
74. Whang R., Whang D.D., Ryan M.P. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152 (1): 40–45.
75. Whelton PK, He J, Cutler JA et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624–32.
76. Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am J Physiol* 1995; 268: R825–37.), (Barri YM, Wingo CS. The

effects of potassium depletion and supplementation on blood pressure: a clinical review. *Am J Med Sci* 1997; 314: 37–40.

77. Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am J Physiol* 1995; 268: R825–37.

IV. Сайты интернета.

78. <http://www.atticus.su>.

79. <http://www.bibliofond.ru/view.aspx?id=459089>.

80. <http://www.consilium-medicum.com/article/19918> Consilium Medicum том 12 / №10 2010 лекции для практикующих врачей. Коррекция электролитного дисбаланса в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. А.О.Шевченко, И.А.Сумакова.

81. <http://www.drug-encyclopedia.ru/lekarstvennie-formi-prodlennogo-deistviya.php>.

82. <http://www.gmpua.com>.

83. http://www.knowledge.allbest.ru/medicine/2c0a65625a2ac68b4d53b89521306d26_0.html.

84. <http://www.medpreparats.com/atx-code-c/253-prolongirovannye-lekarstvennye-formy-teofillina.html> Категория: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

85. [http://www.prefire.ru/category/serdce\(5\)](http://www.prefire.ru/category/serdce(5)).



АКТ

О проведении проверки технологии таблеток Карвамонин

Технология таблеток Карвамонин разработана министром

Зураба Ибрагимовичем А.Т. в условиях производства в заводских условиях СП

ОСК «REMEDY GROUP» в целях проверки качества таблеток Карвамонин

в условиях производства в условиях производства.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Технолог

Абдукадырова Д.Д.

«Утверждаю»
Директор СП ООО «REMEDY GROUP»
Ибрагимова.Ш.С
2013 г.



АКТ

О проведении апробации технологии таблеток Кардиотоник

Технология таблеток Кардиотоник, разработанная магистрантом 2-курса Юнусходжаевой Х.Г., была апробирована в заводских условиях СП ООО «REMEDY GROUP» в цехе по производству твердых лекарственных форм. Результаты апробации были положительными.

Технолог

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Abd' followed by a stylized flourish.

Абдувахидова.Д.Д.

«Утверждаю»

Проректор по научной
работе Гаишфарми

Д.б.н. — Р.Т.Тулаганов

«30 05 2013



ОТЧЕТ

Краткий отчет по изучению фармакологических свойств препаратов Кардиотоника №1, №2 и №3.

В настоящее время использование наряду с синтетическими лекарственными средствами, препаратов растительного происхождения является актуальным вопросом.

Для улучшения функционального состояния сердца широкое применение находят калия и магния аспрагинат, а также препараты боярышника [1]. Представляло определённый интерес создать таблетированный препарат комплексного действия, включающий вышеуказанные лекарственные компоненты.

Целесообразность выбора компонентов таблеток связана с тем, что действие их направлено на улучшение функционального состояния сердца. Так, комплекс биологически активных веществ плодов боярышника, избирательно расширяя кровеносные сосуды сердца и мозга, увеличивает коронарное кровообращение и усиливает снабжение мозга кислородом, нормализуют ритм сердца [2]. Калия и магния аспарагинат нормализуют расстройства сердечного ритма, улучшают обмен веществ в миокарде, устраняют гипокалиемию, вызванную применением диуретиков [3].

Создание лекарственных средств предусматривает, в первую очередь, решение таких важных вопросов как выбор оптимальной дозы действующих веществ в лекарственной форме, изучение острой токсичности.

Обоснование дозы действующих компонентов таблеток

Кардиотоник

При проведении биологических экспериментов были изучены следующие составы

Действующие компоненты, г	Состав 1	Состав 2	Состав 3
Калия аспарагинат	0,1	0,125	0,15
Магния аспарагинат	0,15	0,125	0,1
Плоды боярышника	0,25	0,125	0,25

В экспериментах были изучены три состава, включающие различные соотношения лекарственных компонентов (калия, магния аспарагината и порошка измельчённых плодов боярышника).

В первую очередь была изучена острая токсичность смесей, приготовленных по трём составам. Опыты проводили на 55 мышах массой 18-22 г обоего пола. Изучаемые препараты вводили орально в дозе 0,25; 0,5; 0,75; и 1мл на массу животных, то есть в дозе 12,5мл/кг, 25мл/кг, 37,5мл/кг и 50мл/кг. Наблюдение за состоянием животных проводили в течение 14 дней в условиях вивария.

Было выявлено, что общее поведение животных при введении препаратов в дозе 12,5мл/кг и 25мл/кг не отличалось от поведения контрольных животных. Животные были активными, хорошо переносили воду и пищу, реагировали на внешние раздражения. При введении 37,5мл/кг и 50мл/кг отмечалось заметное ограничение подвижности, поверхностные и учащенные дыхательные движения. Эти изменения продолжались 25-40мин, затем самостоятельно проходили.

В течение 14 дневного наблюдения все животные оставались живыми, поэтому установить LD_{50} не удалось. На основании полученных результатов было сделано заключение, что изученные смеси лекарственных субстанций по трём составам являются малотоксичными.

Далее изучали влияние выше указанных смесей лекарственных компонентов на частоту и силу сокращения сердца. Опыты проводили на 12 белых крысах, массой 139-190г обоего пола. При этом исследовали влияние изучаемых составов на биологическую активность сердца. Электрокардиограммы (ЭКГ) снимали до и после введения изучаемых препаратов, которые вводили орально в дозе 100мг/кг.

Анализ ЭКГ опытных животных показал, что достоверное изменение частоты сердечных сокращений было отмечено при введении смесей, полученных по составам №2 и №3. Так, при этом частота сердечных сокращений урежалась на 7-30% и 11-42%, соответственно по отношению к контрольному, а амплитуда зубцов R заметно увеличивалась (особенно в случае введения смеси по составу 2). Смесь по составу 1 на сердечные сокращения существенного влияния не оказала, а амплитуду зубца R удлинялась до 11-22%. Ритм во всех случаях был синусовый, сократительная способность миокарда предсердий (зубец P) и желудочков (QRS) нормальная и изменений в проводящей системе не было.

Результаты исследований показали, что изучаемые смеси лекарственных компонентов на сердечно-сосудистую систему оказывают в определенной степени кардиотоническое действие. Однако, основываясь на полученных экспериментальных данных (в первую очередь ЭКГ) для дальнейших исследований был выбран как оптимальный состава №2, содержащий:

Калия аспарагината - 0,125 г

Магния аспарагината – 0,125 г

Плодов боярышника измельчённых – 0,125 г

Список использованной литературы:

1. Майский В.В. Фармакология.- М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2003.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 2 т., 15-е изд.- М.:Новая волна. 2006. - 1206с.
3. Крыжановский С.А. Фармакология.- М.: Академия, 2007.

Проф. кафедры Фармакологии и
клинической фармации Ташфарми,
доктор мед.наук



Алиев Х.У.

Магистрант 2 курса



Юнусходжаева Х.Г.

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

**“ФАРМАЦИЯДА ТАЪЛИМ, ФАН
ВА ИШЛАБ ЧИҚАРИШ
ИНТЕГРАЦИЯСИ”
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ АНЖУМАН
МАТЕРИАЛЛАРИ**

**МАТЕРИАЛЫ
научно-практической конференции
“ИНТЕГРАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ,
НАУКИ И ПРОИЗВОДСТВА
В ФАРМАЦИИ**

Тошкент — 2012

измельченные до однородного состояния сушеные экстракты корней солодки и количество 5 г и шток-розы в количестве 10 г в фарфоровой ступке смешивают с 10 г МКШ до однородного состояния, которые далее обрабатывают 96% спиртом для получения гранул. Полученные гранулы высушивают при 60°C в течение 1 часа и далее пропускают через сито 0,63 мм и заполняют на желатиновые капсулы размером «0» на капсулозаполняющей машине фирмы Pharmia Chem Industries, Индия. Разработан метод стандартизации капсул глицерозина и выдан проект ВФС состоящий из следующих разделов: описание, пластичность, среднее масса, отклонение от массы содержимого капсулы, pH водного извлечения (3,5-5,5), распадаемость (не более 20 мин), тяжелые металлы (не более 0,01%), микробиологическая чистота (категория 3Б), маркировка, транспортирование хранение, срок годности (2 года).

Разработаны методы количественного определения глицерозиновой кислоты, полисахаридов в составе капсул «глицерозин». Количественное определение глицерозиновой кислоты. Около 500 мг (точная навеска) порошка содержимого капсул препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и добавляют 50 мл подвижной фазы, перемешивают в течение 10 мин. Доводят объем раствора до метки тем же растворителем. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Анализ проводится методом ВЭЖХ в следующих хроматографических условиях: жидкостной хроматограф, снабженный изохроматическим насосом и спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны, типа Agilent Technologies 1200 series или аналогичный; хроматографическая колонка – размером 3,0x150мм, упакованная сорбентом Zorbax Eclipse XDB C-18, с размером частиц 3,5 мкм, или аналогичная; длина волны детектора – 254 нм; подвижная фаза – смесь ацетонитрила, метанола, воды и ледяной уксусной кислоты (35 : 20 : 44 : 1), предварительно дезаэрированная и фильтрованная через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм; скорость потока подвижной фазы – 0,5 мл/мин; объем вводимой пробы – 20 мкл; время анализа – 15 мин. По отдельности вводят в инжектор хроматографа по 20 мкл растворов исследуемого и стандартного образцов.

Содержание глицерозиновой кислоты в одной капсуле должно быть не менее 30,0 мг.

Выводы: разработана капсулированная лекарственная форма отаркивающего и противовоспалительного препарата «глицерозин» 0,15 г.

Список литературы. 1. Миракилова Д.Б., Алиев Х.У., Азизов У.М. Разработка нового лекарственного средства на основе сухих экстрактов корней солодки и шток-розы и их фармакологическая активность // Фармацевтический журнал. Ташкент, 2004, №1. С.70-72. 2. Азизов У.М., Миракилова Д.Б., Умарова Н.Т., Салихов С.А., Рахимов Д.А., Междумян Л.Г. Химический состав сухих экстрактов из *Alcea Rosea* / Химия природных соединений, 2007, №5, с.417-419. 3. Машковский М.Д. Лекарственные средства, М. «Новая Волна» 15-е изд. 005, с.356-367.

Х.Г. Юнусходжаева, Г.М. Туреева
Ташкентский фармацевтический институт
E-mail: pharmit@icc.com.uz, тел.256-39-54

Цель: эффективность лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний во многом связана с использованием комплексных препаратов, содержащих лекарственные вещества, оказывающие разнонаправленное действие. Оправданным является в настоящее время использование наряду с синтетическими лекарственными средствами, препаратов растительного происхождения. При этом, сочетание необходимых для улучшения функционального состояния сердца макроэлементов с биологически активными веществами растительного происхождения является целесообразным и обусловило необходимость изучения возможности создания таблеток комплексного действия, включающих калия и магния аспаргинат, а также плоды боярышника (измельченные), под условным названием «Кардиотоник».

Важными критериями при выборе оптимального метода таблетирования и вида вспомогательных веществ являются исходные свойства таблетлируемых лекарственных веществ. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение физико-технологических свойств субстанции, входящих в состав таблеток Кардиотоник.

Материалы и методы исследования: в процессе исследования были изучены субстанции калия и магния аспаргината, а также порошок измельченных плодов боярышника.

Поскольку форма частиц прессуемых лекарственных веществ во многом определяет их технологические свойства, в первую очередь было проведено микроскопическое изучение субстанции с помощью биологического микроскопа.

С целью обоснования оптимального способа прессования были изучены также следующие физико-технологические свойства: фракционный состав, насыпная плотность, прессуемость, сыпучесть, коэффициент уплотнения, сила выталкивания. Изучение сыпучести проводили с помощью прибора для определения сыпучести ВП 12А по методике, приведенной в литературе путем регистрации времени прохождения исследуемых порошков через стеклянную воронку с диаметром выходного отверстия $r=11$ мм (1). Насыпная плотность лекарственных субстанций, представляющих собой отношение свободно насыпанной массы лекарственного вещества в кг к объему в м³ были изучены по методике, описанной в монографии С.М.Махдмова с помощью матрицы диаметром 25 мм и высотой 22,3 мм (2). Фракционный состав лекарственных субстанций определяли путем ситового анализа, последовательно просеивая навеску лекарственных веществ через набор

Для определения показателя прессуемости была использована матрица диаметром 11 мм, исследуемые лекарственные субстанции массой 0,5 г прессовали при давлении 120 МПа. Прессуемость выражали прочностью полученных таблеток на излом по общепринятой методике (2).

Коэффициент уплотнения изучаемых субстанций определяли по методике, описанной в литературе (3). При проведении исследований методики порохом составила 0,5 г, которые прессовали при давлении 120 МПа в матрице диаметром 11 мм и высотой 22,3 мм.

Таблица 1

Результаты изучения объёмно-технологических свойств субстанций, включаемых в состав таблеток Кардиотоник

Исследуемые показатели	Калия аспарагинат	Магния аспарагинат	Порошок плодов боярышника
Фракционный состав, %			
Фракция, мкм:			
+ 1000	0,1	-	1,2
-1000 + 500	0,4	0,1	2,14
-500 + 250	2,6	1,6	44,1
-250	96,9	98,3	52,6
Насыщенная плотность, кг/м ³	784,78	605,65	336,23
Прессуемость, Н	28	30	10
Сыпучесть, $\times 10^3$ кг/л	5,98	3,4	5,21
Коэффициент уплотнения	1,24	2,39	3,50
Сила выталкивания таблеток из матрицы, МПа	5,2	6,3	3,4

Силу выталкивания модельных таблеток из матрицы, характеризующую степень адгезии субстанции с пресс-формой, определяли по общепринятой методике, описанной в монографии С.М.Махамова (2).

Результаты: микроскопическое исследование серий порошков калия и магния аспарагината показало, что структурными элементами изучаемых субстанций являются кристаллы, а чаще сростки кристаллов – кристаллиты. Частицы, имеющие форму, близкую к изодиаметрической, представлены в виде многогранников, глыбок.

Результаты изучения фракционного состава исследуемых порошков, представленные в таблице 1, показали, что калия и магния аспарагинат характеризуется относительно высоким содержанием (более 90%) мелкой фракции (- 250 мкм). Порошок плодов боярышника представлен в основном двумя фракциями: - 500 + 250 мкм (41,1%) и - 250 мкм (52,6%).

Изучение сыпучести субстанций, входящих в состав таблеток Кардиотоник, показало, что калия аспарагинат и порошок плодов боярышника обладают относительно удовлетворительной сыпучестью, несколько ниже этот показатель у магния аспарагината (таблица 1).

изучаемые субстанция – калия и магния аспарагинат, имеют относительно высокую величину насыщенной плотности: 784,78 кг/м³ и 605,65 кг/м³, соответственно, что объясняется по многим формам их частиц, обеспечивающих плотную их укладку.

Установлено, что по показателям прессуемости и коэффициента уплотнения, результаты которых приведены в таблице 1, изучаемые субстанции относятся к плохо прессуемым веществам, так как прочность модельных таблеток не превышает 30 Н.

По результатам изучения силы выталкивания (приведены в таблице 1) можно заключить, что при получении таблеток возникает необходимость введения антифрикционных веществ.

Выводы: изучены физико-технологические свойства субстанций, входящих в состав таблеток Кардиотоник. На основании результатов исследований можно заключить, что субстанции калия и магния аспарагината относятся к кристаллическим веществам с чешуйками, по форме близкой к изодиаметрической, имеют относительно большую величину насыщенной плотности, удовлетворительную сыпучесть, небольшую степень уплотнения и прессуемости.

Список литературы: 1. Белозорова В.А., Вальтер М.Б. Основы дозиметрии и таблетирования лекарственных порошков. М.: Медицина, 1980 – 216с. 2. Махамов С.М. Основы таблеточного производства. – Ташкент, -2004. – 146 с. 3. Махамов С.М., Махамуджанова К.С. Тайёр дони турдари технологияси. Тошкент, 2010. – 367 с.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ БАД К ПИЩЕ НА ОСНОВЕ МОРСКОЙ КАПУСТЫ

Ш.Ф. Искандарова., К.С. Махамуджанова
Ташкентский фармацевтический институт, Республика Узбекистан

Иододefицитные состояния относятся к наиболее распространенным неинфекционным заболеваниям человека. В зоне риска (по причине йододefицита) проживает не менее полутора миллиардов населения Земли. По самым скромным оценкам, недостаточное употребление йода создает угрозу здоровью 15 миллионам жителей Узбекистана. Последствия йодного дефицита зависят от возраста, в котором организм испытывал его недостаток. Издавна известно, что Узбекистан относится к эндемическим очагам по зобу. Наиболее ранние упоминания о зобе на территории нынешнего Узбекистана обнаружены в трудах Абу Али Ибн Сины. Его знаменитые «Канони врачебной науки» не оставили сомнений в том, что этот выдающийся ученый знал о зобе и встречался с ним в своей медицинской практике [3].

На данное время в нашей стране проводится большая работа для укрепления правовой базы охраны здоровья населения. В целях регулирования отношений в сфере профилактики заболеваний,

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

FARMATSEVTIKA JURNALI

Jurnalga 1992 yilda asos solingan
Yilda 4 marta chiqadi

№1. 2013

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1992 г.
Выходит 4 раза в год

TOSHKENT
2013

Д. Т. Эльмуратов, Х.К. Джалитов, О.М. Эриязаров

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА КАПСУЛ ЧЕСНОКА НА ОСНОВЕ СУХОГО СОКА

Изучены возможности получения капсулируемых масс чеснока с использованием метода влажного гранулирования. На основании результатов, полученных при изучении технологических показателей, подобран оптимальный состав и рациональная технология капсул. Полученные капсулы по показателям качества отвечают требованиям ГФ XI и соответствующей ИД.

Ташкент фармацевтика
институты

04.01.2013 й
кабул қилинди

УДК 615.015

Х.Г. Юнусходжаева, Г.М. Туреева

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА ТАБЛЕТОК КАРДИОТОНИК

Оптимизация состава таблеток, в первую очередь включает решение такой важной задачи как обновленный выбор вспомогательных веществ, обеспечивающих удовлетворительные показатели качества таблеток. В связи с этим, цель данного исследования состояла в подборе оптимальных вспомогательных веществ, для формирования таблеток Кардиотоник, содержащих калия и магния аспарагинат, а также плоды боярышника измельченные.

Результаты ранее проведенных исследований позволили установить, что субстанции входящие в состав таблеток имеют относительно большую величину насыпной плотности, удовлетворительную сыпучесть, небольшую степень уплотнения и прессуемости, относительно высокую силу выталкивания таблеток из матрицы, что обуславливает необходимость введения, в первую очередь, антифрикционных и связывающих веществ.

В связи с этим было изучено влияние различных вспомогательных веществ (связывающих и антифрикционных) на свойства модельных таблеток Кардиотоник, с целью установления оптимального их состава.

Для повышения эффективности многофакторных экспериментов исследования по установлению оптимального состава таблеток были проведены с использованием математического планирования. При этом было изучено влияние связывающих (фактор А) и антифрикционных (фактор В) веществ на прочность, распадаемость, силу выталкивания модельных таблеток Кардиотоник. Для изучения двух вышеуказанных факторов, взятых на разном числе уровней, планирование экспериментальных исследований проводили по матрице латинского квадрата 3×3 (I). Изученные вспомогательные вещества приведены в таблице 1.

Таблица 1

Вспомогательные вещества, изученные при разработке состава таблеток Каранотоник

Факторы	Уровни факторов
A - связывающие вещества	a ₁ - 5% крахмальный клейстер a ₂ - вода очищенная a ₃ - 2% раствор натрия-карбоната дигидрата
B - антифрикционные вещества	b ₁ - кальция стеарат b ₂ - магния стеарат b ₃ - стеариновая кислота

Матрица планирования эксперимента по латинскому квадрату 3 X 3 приведена в таблице 2.

При проведении экспериментов были приготовлены таблетлируемые массы по классической схеме изготовления таблеток методом влажной грануляции, согласно следующего состава:

Калия аспарагината 0,125 г
Магния аспарагината 0,125 г
Порошка плодов боярышника 0,125 г
Антифрикционного вещества 0,0037 г
Связывающего вещества достаточное количество

Во всех опытах порошки выше указанных лекарственных компонентов тщательно перемешивали и увлажняли раствором связывающего вещества. Влажную массу протирали через сито с диаметром отверстий 2 мм и после высушивания повторную грануляцию проводили через сито с

диаметром отверстий 1мм. Полученные гранулы опудривали соответствующим антифрикционным веществом. Таблетки прессовали массой 0,38г, диаметром 9мм при давлении прессования 120МПа.

Полученные таблетки были изучены по следующим показателям: распадаемости (Y_1), прочности (Y_2), силы выталкивания (Y_3).

Распадаемость таблеток определяли согласно методике, приведенной в ГФ XI (2). Прочность таблеток на излом определяли с помощью прибора для определения прочности по методике, описанной в монографии С.М.Махкамова (3). Силу выталкивания определяли по общеизвестной методике (3). Результаты проведенных исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

Матрица планирования эксперимента по латинскому квадрату 3 X 3 и результаты изучения свойств модельных таблеток Каранотоник

№ состава	Факторы		Изученные показатели			D-обобщенная функция желательности
	A	B	Y_1 - распадаемость, с	Y_2 - прочность, Н	Y_3 - сила выталкивания, МПа	
1	a ₁	b ₁	720	100	2,5	0,252
2	a ₁	b ₂	872	100	3,0	0,133
3	a ₁	b ₃	715	90	3,0	0,218
4	a ₂	b ₁	700	85	2,8	0,255
5	a ₂	b ₂	843	98	3,2	0,134
6	a ₂	b ₃	712	95	3,0	0,218
7	a ₃	b ₁	715	100	2,8	0,242
8	a ₃	b ₂	905	100	3,2	0
9	a ₃	b ₃	740	95	3,0	0,195

Как видно из вышеприведенных результатов исследований по каждому параметру оптимизации при изучении таблеток Кардиотоник получали разные выводы в отношении оптимальных вспомогательных веществ. Поэтому выбор наиболее рациональных вспомогательных веществ проводили с использованием обобщенного параметра оптимизации – функции желательности, описанной в работе Т.А.Грошовый с соавт. (1).

Функция желательности для распадаемости (Y_1), прочности на излом (Y_2), силы выталкивания (Y_3) таблеток Кардиотоник представлена на рис.1.

Результаты перевода Y_1, Y_2, Y_3 в обобщенную функцию желательности (D) представлены в таблице 2.

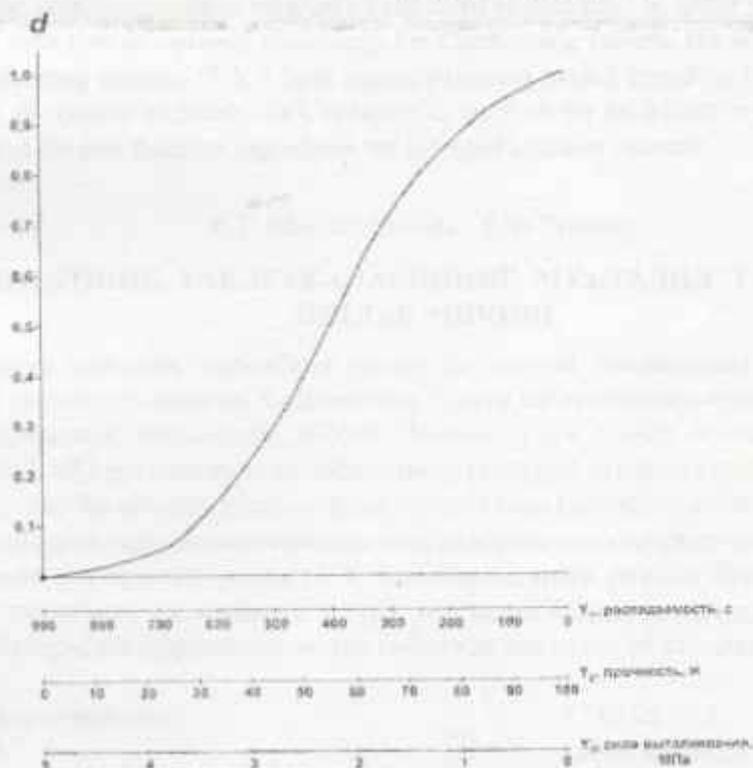


Рис.1. Функция желательности для распадаемости (Y_1), прочности на излом (Y_2), и силы выталкивания (Y_3) таблеток Кардиотоник

Поскольку среднее значение обобщенной функции желательности (D) для воды и крахмального клейстера значительно отличалось, для дальнейших исследований, в качестве оптимальных были выбраны

Данные статистического анализа результатов функции желательности позволяют выбрать оптимальные вспомогательные вещества. Полученные данные свидетельствует, что по трем параметрам оптимизации ряд предпочтительности по фактору - связывающие вещества имеет вид: вода очищенная > или = 3% крахмальный клейстер > 2% раствор Na- КМЦ.

Смазывающие вещества расположились в следующем порядке по оптимальности: кальция стеарат > стеариновая кислота > магния стеарат.

Исходя из вышеизложенных результатов можно заключить, что для получения таблеток Кардиотоник в качестве связывающих веществ могут быть использованы вода или крахмальный клейстер, а оптимальным антифрикционным веществом выбран кальция стеарат.

составы таблеток Кардиотоник № 1 и №4.

Выводы: С использованием метода математического планирования эксперимента латинского квадрата 3 X 3 изучено влияние связывающих и антифрикционных

веществ на распадаемость, прочность и силу связывающих веществ воду и крахмальный

выталкивания таблеток Кардиотоник. клейстер, а в качестве антифрикционного вещества - кальция стеарат.

Литература:

1. Грошиной Т.А., Марова Е.В., Гизовкин В.А. Математическое планирование экспериментов в фармацевтической технологии (Планы систематического анализа). - Киев: Вища шк., 1992. - 187с.
2. Государственная фармакология. Вып. 2. 11 изд. - М.: Медицина, 1990. - 158с.
3. Михайлов С.М. Основы таблеточного производства. - Ташкент. - 2004. - 146с.

Kh.G. Yunuskhodjaeva, G.M. Tureeva

RESEARCH OF OPTIMAL COMPOSITION OF TABLETS CARDIOTONIC

The purpose of researches to select optimal excipients for Cardiotonic tablets, which contains potassium and magnesium aspartate and hawthorn powder, which is grinded. For this purpose several adhesive ingredients (water, starch paste, Na-CMS solution) and antifricition (calcium stearate, stearic acid, magnesium stearate) have been researched, in order to increase efficiency of process of selection of optimal excipients for Cardiotonic tablets, the tests have been run by mathematic planning method (3 X 3 latin square planning basic), based on the results of tests, we have selected as optimal expients for Cardiotonic, such as for an adhesive excipients water and starch paste and for anti fraction ingredient we selected calcium stearate.

Х.Г. Юнусходжаева, Г.М. Туреева

КАРДИОТОНИК ТАБЛЕТКАЛАРИНИНГ МУЪТАДИЛ ТАРКИБИНИ ИШЛАБ ЧИКИШ

Тадқиқотнинг мақсади, таркибда калий ва магний аспарагинат ҳамда дўлананинг мийдаланган кукунини сақлаган Кардиотоник номли таблеткаларга қўпиладиган муътадил ёрдамчи моддаларни танлашдан иборат. Бунинг учун қатор боғловчи (сув, крахмал клейстери, Na-КМЦ эритмаси) ва антифрикцион (кальций стеарат, стеарин кислота, магний стеарат) моддалар ўрганилди. Кардиотоник таблеткалар таркибига киритилган муътадил ёрдамчи моддаларни танлаш жараёнининг самарадорлигини ошириш мақсадида тажрибалар математик режалаштириш усулида (3 X 3 латин квадрати режаси бўйича) олиб борилди. Утказилган тажрибалар натижаларига кўра, муътадил боғловчи моддалар сифатида сув ва крахмал клейстери, антифрикцион модда сифатида эса кальций стеарат танлаб олинди.

Тошкент фармацевтика
институтини

07.01.2013 й.
қабул қилинди

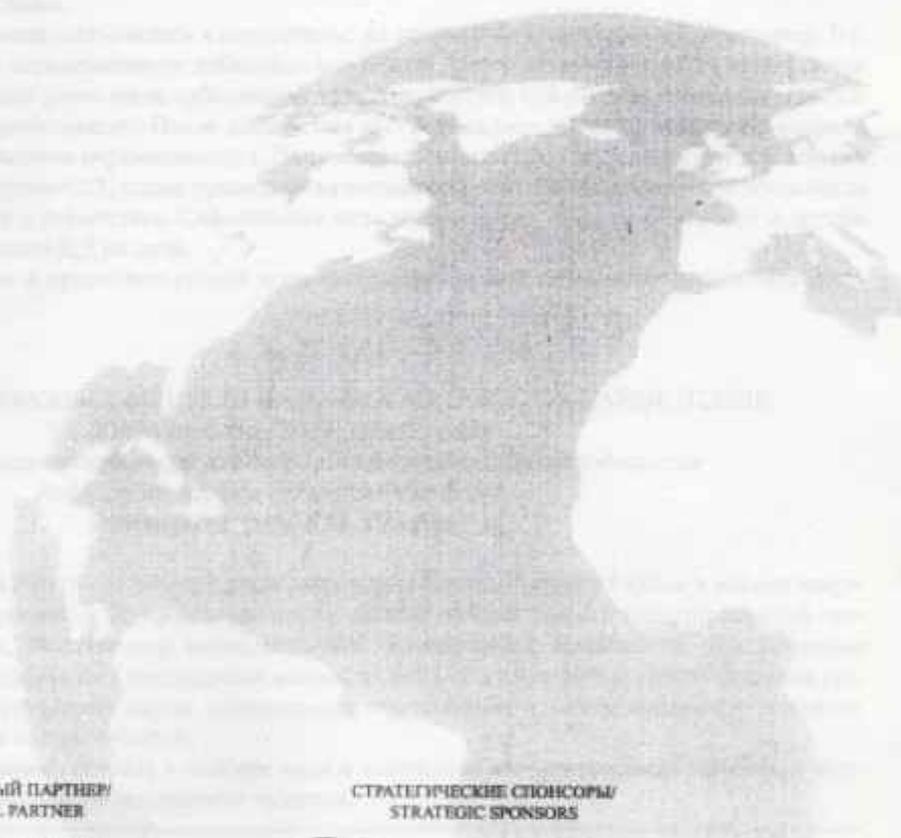
III ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

III ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC CONFERENCE
OF STUDENTS AND POSTGRADUATES WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION
«YOUNG PHARMACY – POTENTIAL OF THE FUTURE»



**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ/
PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE**

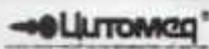
25-26 АПРЕЛЯ 2013 ГОДА



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР
GENERAL SPONSOR



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР
GENERAL PARTNER



СТРАТЕГИЧЕСКИЕ СПОНСОРЫ/
STRATEGIC SPONSORS



**III ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
СТУДЕНТОВ И АСПИРАНТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»**

При проведении качественного анализа выявлено наличие в заготовленном сырье сапонинов, флавоноидов, кумаринов, антраценпроизводных и дубильных веществ. Проведено также обнаружение и идентификация сапонинов методом ТСХ, как основных БАВ грыжника голого травы. Проведен выбор метода количественного определения сапонинов. Подобраны условия экстрагирования БАВ из грыжника голого травы и разработана технологическая схема выделения и очистки сапонинов.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ САФИНОЛОВОЙ МАЗИ

Х.Ш. Эргашов – докт. 1 года обучения

Ташкентский Фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Кафедра биотехнологии

Руководитель: М.А. Худойбердиев

Расширение ассортимента препаратов для лечения тромбозов и тромбоземболии является актуальной задачей. Сафинол, является продуктом конденсации салициловой кислоты, формалина и ϵ -аминозвонтовой кислоты, обладает выраженным антикоагулирующим действием. Потому разработка различных лекарственных форм на основе сафинола позволит получить препараты для профилактики и лечения тромбоземболитических осложнений при различных заболеваниях, при тромбоземболиях конечностей и т.д.

Целью настоящих исследований является разработка состава и технологии сафиноловой мази. Очищенный сафинол, является гигроскопичным порошком светло-жёлтого цвета со слабым специфическим запахом. Он хорошо растворим в воде и практически не растворим в ацетоне, хлороформе, в серном эфире. В качестве мазевой основы применили перизтерификаты жиров и масел, полученных с использованием фермента липазы. Для основы брали перизтерификат, полученный из животного жира и растительного масла в соотношении 1:1 и фермента липазы. Полученный перизтерификат, имел температуру плавления 34-34,5°C, йодное число равнялось 61,29 и кислотное число - 0,1. Для повышения устойчивости основы добавили эмульгатор Т-1 и безводный ланолин в качестве 2% от общей массы основы. Экспериментально установлено, что содержание эмульгатора в количестве 3% обеспечивает необходимые технологические свойства основы.

Технология сафиноловой мази заключалась в следующем: на водяной бане расплавляли эмульгатор Т-1. Затем к нему при постоянном перемешивании добавляли основание. Массу перемешивали 30 минут. Затем в минимальном количестве воды растворяли субстанцию сафинола раствор постепенно добавляли к массе. При этом массу постоянно перемешивают. После добавления раствора сафинола, массу снимают с водяной бани и охлаждают при непрерывном перемешивании. Полученную гомогенную массу заливают в пластмассовую тару. рН готовый мази равно 6,25, также проводили качественную реакцию на сафинол. Стабильность мази проверяли на центрифуге и термостате. Сафиноловая мазь по внешнему виду, стабильности и другим показателям отвечает требованиям НД на мази.

Выводы: Разработан состав и предложен способ получения сафиноловой мази, являющийся антикоагулянтом крови.

ВЛИЯНИЕ РАЗРЫХЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ НА КАЧЕСТВО ТАБЛЕТОК КАРДИОТОНИК

Х.Г. Юнусходжаева - магистрант 2 курса

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Кафедра технологии лекарственных форм

Руководитель: доц. Г.М. Туреева

Для улучшения функционального состояния сердца широкое применение находят калия и магния аспрагинат, а также препараты боярышника. Представляло определённый интерес создать таблетированный препарат комплексного действия, включающий вышеуказанные лекарственные компоненты, под условным названием «Кардиотоник». Результатами предыдущих исследований были обоснованы способ (влажное гранулирование) получения таблетлируемой массы, оптимальные связывающие и антифрикционные вспомогательные вещества, вводимые в состав таблеток.

Цель настоящего исследования состояла в подборе вида и количества вспомогательных веществ, в частности разрыхлителей для улучшения распадаемости таблеток.

В процессе исследований были изучены различные разрыхляющие вещества, такие как крахмал кукурузный, МКЦ, натрий крахмал бггликолят, с использованием которых были приготовлены таблетки методом влажной грануляции.

Таблетки прессовали средней массой 0,4 г, диаметром 10 мм при давлении прессования 120 МПа. Распадаемость и прочность таблеток определяли согласно методикам, приведенным в ГФ XI.

Результаты изучения прочности на истирание и распадаемости полученных таблеток показали, что из примененных разрыхляющих веществ, лучшее время распадаемости отмечено в случае использования МКЦ и составило 590 с. На показатель прочности таблеток изученные разрыхлители существенное влияние не оказали. Показатель истираемости был в пределах 98,5-99%. При этом наибольшее значение прочности отмечено также в случае использования МКЦ.

Исходя из полученных результатов, МКЦ была выбрана в качестве оптимального разрыхлителя для таблеток Кардиотоник и в дальнейшем были проведены исследования по установлению оптимального его количества. Для этого были приготовлены таблетлируемые массы с различным содержанием разрыхлителя МКЦ. Из указанных масс по выше приведенному способу были приготовлены таблетки, которые были изучены по показателям распадаемости и прочности.

Результаты исследований показали, что увеличение количества разрыхлителя МКЦ улучшает распадаемость таблеток. Так, в случае содержания 0,021 г МКЦ в одной таблетке их распадаемость составляла 590 с, при увеличении МКЦ до 0,053 г показатель распадаемости таблеток значительно улучшился и составил 500 с. Лучшие результаты по этому показателю отмечены при содержании МКЦ 0,071 г в таблетке, которые составили в среднем 480 с.

Было изучено также влияние количества МКЦ на показатель прочности таблеток и сыпучесть таблетлируемой массы. Результатами исследований установлено, что сыпучесть таблетлируемых масс, приготовленных по всем трем изученным составам, имеет удовлетворительные показатели и находится в пределах $6,0-6,5 \times 10^3$ кг/с.

Результаты изучения прочности таблеток на излом (по методике, приведенной в монографии С.М. Махкамова) показали, что по показателю прочности таблетки, содержащие различное количество МКЦ, существенно не отличаются. Средние значения прочности таблеток находятся в пределах 50-60 Н.

С целью улучшения распадаемости таблеток Кардиотоник изучены различные разрыхляющие вещества. На основании полученных результатов был выбран наиболее оптимальный разрыхлитель МКЦ и экспериментально установлено оптимальное его количество в составе таблеток.

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ МАЗИ С ГИПОКСЕНОМ

Ю.М. Янченкова – студ. 4 курса

Смоленская государственная медицинская академия, г. Смоленск

Кафедра фармацевтической технологии, кафедра медицинской и биологической физики

Руководители: асс. К.И. Максименкова, доц. С.О. Лосенкова, проф. С.К. Кириллов

Гипоксен (натриевая соль полидигидроксибензилтиосульфокислоты, ЗАО «Олифен») обладает выраженными антиоксидантными и антигипоксантами свойствами. Препарат применяется перорально и внутривенно при тяжелых травмах, синдроме хронической усталости, ожогах, хирургических вмешательствах. В связи с этим, создание дерматологической мази с натрия полидигидроксибензилтиосульфокислотой, которая позволит наиболее эффективно воздействовать на пораженные участки кожи и ожоги, актуально и значимо.

Согласно технологической схемы были сконструированы 3 состава дерматологической мази с гипоксеном. Состав № 1 включал глицерин, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, натрия полидигидроксибензилтиосульфокислоту и воду очищенную. Состав № 2 включал ПЭО-4000, ПЭО-400, пропиленгликоль-1,2, натрия полидигидроксибензилтиосульфокислоту и вода очищенную. Состав № 3 включал метилцеллюлозу, натрия полидигидроксибензилтиосульфокислоту и воду очищенную. Готовую мазь для гомогенизации и обеспечения стерильности обрабатывали ультразвуком при помощи установки медицинской УРСК-7н, снабженной волноводом-концентратором, в течение 30 секунд на частоте 25 кГц. Аналогично готовили контрольные образцы мази (без лекарственного вещества (ЛВ)).

РЕЦЕНЗИЯ

на магистерскую диссертационную работу магистранта 2-го курса
Х.Г. Юнусходжаевой на тему «Разработка технологии таблеток «Кардиотоник»»

Создание комплексных препаратов, предназначенных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время является актуальным вопросом.

Представляют интерес лекарственные средства, содержащие наряду с синтетическими лекарственными средствами, препараты растительного происхождения.

Магистерская диссертация Х. Юнусходжаевой также посвящена решению этого актуального вопроса, поскольку целью работы явилось разработка технологии таблеток, включающих калия и магния аспарагинат, а также плоды боярышника под условным названием «Кардиотоник».

Для достижения цели магистрантом планировалось решение следующих задач:

- изучить физико-химические и объёмно-технологические свойства действующих веществ таблеток Кардиотоник;
- выбрать вспомогательные вещества, обеспечивающие получение качественных таблеток;
- изучить объёмно-технологические свойства таблетированной массы;
- установить оптимальные условия таблетирования;
- разработать технологию покрытия таблеток плёночной оболочкой;
- изучить свойства полученных таблеток;
- разработать методы определения количественного содержания действующих веществ таблеток Кардиотоник;
- изучить скорость растворения лекарственных веществ из таблеток.

Магистерская диссертационная работа Х.Юнусходжаевой состоит введения, обзора литературы, экспериментальной части, состоящей из 4-х глав, выводов, списка использованной литературы и приложений.

Во введении приведены актуальность, цель и задачи исследования, характеристика объектов и предмета исследований, степень изученности проблемы, характеристика методов исследования, научная и практическая значимость результатов исследований, научная новизна работы.

В литературном обзоре освещены вопросы о значении калия и магния аспарагината, а также препаратов боярышника в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, взаимосвязи физико-химических, технологических свойств таблетлируемых веществ и качества таблеток, путях совершенствования таблеток как лекарственной формы.

В экспериментальной части работы приведены характеристика объектов и методов исследования, результаты исследований по разработке технологии таблеток Кардиотоник, методов количественного анализа лекарственных компонентов таблеток, оценки их физико-механических показателей и их биодоступности.

Следует отметить, что магистрант выполнил достаточный объем исследований, успешно решил все поставленные задачи. Диссертантом обоснованы состав и рациональная технология таблеток Кардиотоник, всесторонне изучены показатели качества полученных таблеток. Предложенная технология таблеток апробирована в заводских условиях.

Однако в работе были выявлены некоторые технические ошибки в оформлении списка литературы, кроме того, следовало бы привести сведения о таком параметре таблеток как их высота.

Указанные выше замечания не снижают научной значимости работы, магистерская диссертационная работа Х. Юнусходжаевой по актуальности, объему выполненных исследований, их новизне и полученным результатам отвечает всем требованиям, предъявляемым к магистерским диссертационным работам и заслуживает высокой оценки.

Зав кафедрой промышленной
технологии лекарственных средств
канд.фарм.наук, доцент

В.Р. Хайдаров



Хайдаров
Toshfanni XB boshlig

РЕЦЕНЗИЯ

на магистерскую диссертационную работу резидента магистратуры
Кар. Х. Юнусходжаевой, выполненную на тему «Разработка технологии

Следует отметить, таблеток Кардиотоник»

Повышение эффективности лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний во многом связана с использованием комбинированных препаратов, содержащих лекарственные вещества, оказывающие разностороннее действие.

Использование наряду с синтетическими лекарственными средствами, препаратов растительного происхождения является перспективным, особенно сочетание необходимых для улучшения функционального состояния сердца макроэлементов с биологически активными веществами растительного происхождения является.

В связи с этим актуальными являются исследования, проведенные магистрантом Х. Юнусходжаевой поскольку они направлены на разработку технологии таблеток, включающих калия и магния аспарагинат, а также измельченные плоды боярышника, под условным названием «Кардиотоник».

В процессе выполнения магистерской диссертационной работы диссертантом изучены физико-химические и объёмно-технологические свойства лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник, обоснована композиция оптимальных вспомогательных веществ, включаемых в состав таблеток, изучены технологические свойств таблетлируемой массы и выбраны оптимальные условия таблетирования. Также изучены физико-механические показатели полученных таблеток, разработана технология покрытия таблеток плёночной оболочкой, разработаны методы определения количественного содержания лекарственных компонентов в рекомендуемых таблетках, исследованы скорость высвобождения лекарственных веществ из таблеток.

При выполнении исследований Х. Юнусходжаевой были использованы современные физико-химические, технологические методы

исследований. Кроме того, автором применены методы математического планирования эксперимента при разработке оптимального состава таблеток Кардиотоник.

Следует отметить, что магистрантом составлен критический обзор литературы, в котором освещены вопросы о значении калия и магния аспарагината, а также препаратов боярышника в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, взаимосвязи физико-химических, технологических свойств таблетлируемых веществ и качества таблеток, путях совершенствования таблеток как лекарственной формы.

Результаты исследований отражены в 4-х опубликованных научных работах.

В заключении следует отметить, что автором успешно решены все поставленные задачи. Предложенная технология таблеток Кардиотоник была апробирована в условиях предприятия.

Магистерская диссертационная работа Х.Юнусходжаевой по актуальности, объему выполненных исследований и полученных результатов, отвечает всем требованиям, предъявляемым к магистерским диссертационным работам, а автор заслуживает присвоения ей магистерской степени.

Руководитель доц. Туреева Г.М.



Туреева
Toshkent Fanni (XB) boshlig'i

Туреева

плёночной оболочкой, разработаны методы определения количественного содержания лекарственных компонентов в рекомендуемых таблетках, исследованы скорость высвобождения лекарственных веществ из таблеток.

При выполнении исследований Х. Юнусходжаевой были использованы современные физико-химические, технологические методы

РЕЦЕНЗИЯ

на магистерскую диссертацию на тему «Разработка технологии таблеток Кардиотоник», выполненную магистрантом 2-го курса Х.Г. Юнусходжаевой

Расширение ассортимента отечественных лекарственных средств, направленных на лечение сердечно-сосудистых заболеваний является актуальным вопросом.

Магистерская диссертационная работа Х.Юнусходжаевой направлена на решение этого актуального вопроса, так как основной целью исследования является разработка технологии таблеток под условным названием Кардиотоник, в состав которых входит калия и магния аспарагинат, а также плоды боярышника. Целесообразность создания такого комбинированного препарата заключалось в сочетании необходимых для улучшения функционального состояния сердца макроэлементов с биологически активными веществами плодов боярышника, действие которых направленно на улучшение функционального состояния сердца.

Магистрантом, в процессе разработки технологии таблеток были решены ряд задач:

- изучены физико-химических и объёмно-технологических свойств субстанций;
- выбраны наиболее подходящие вспомогательные вещества и разработана рациональная технология таблеток;
- изучение физико-механических показателей полученных таблеток, разработаны методы определения количественного содержания действующих веществ таблеток Кардиотоник;
- изучена скорость высвобождения лекарственных веществ из предложенных таблеток.

Диссертационная работа изложена на 91 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы и приложений. Результаты исследований отражены в 19 таблицах и 6

рисунках. Библиографический указатель включает 85 источников. В приложениях представлены копии опубликованных работ по теме диссертации, акт об апробации технологии таблеток в условиях предприятия.

Во введении работы приведены сведения об актуальности, цели, задачах исследования, его новизне, научной и практической значимости работы.

В обзоре литературы (глава 1) приведены литературные данные, касающиеся значения калия и магния аспарагината, а также препаратов боярышника в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, взаимосвязи физико-химических, технологических свойств таблетлируемых веществ и качества таблеток, путях совершенствования таблеток как лекарственной формы.

Экспериментальная часть работы состоит из 4- глав, первая из которых содержит сведения об объектах исследования и примененных методах исследования. Здесь же приведены результаты исследований по разработке метода количественного определения лекарственных веществ таблеток Кардиотоник.

Третья глава работы содержит результаты исследований по обоснованию композиции лекарственных компонентов таблеток Кардиотоник, изучению физико-технологических показателей субстанций и смеси лекарственных компонентов таблеток, по подбору оптимальных вспомогательных веществ с использованием метода математического планирования эксперимента.

Четвёртая глава посвящена обоснованию оптимального количества вводимых вспомогательных веществ, установлению оптимальных параметров процесса таблетирования, изучение возможности покрытия оболочкой таблеток Кардиотоник.

В пятой главе приведены сведения об оценке качества таблеток Кардиотоник и исследовании их биодоступности.

Диссертационная работа завершается общими выводами, списком

литературы и приложениями.

Следует отметить, что магистрантом в процессе выполнения работы использованы современные физико-химические, технологические методы, успешно решены все поставленные задачи. Предложенная технология таблеток прошла апробацию в условиях предприятия. Диссертантом опубликованы 4 научные работы.

Однако к работе есть некоторые пожелания:

- желательно было привести сведения о результатах изучения стабильности таблеток в процессе хранения.

Магистерская диссертационная работа Х.Г. Юнусходжаевой по актуальности, научной новизне, результатам и объёму проведенных исследований отвечает всем требованиям, предъявляемым к магистерским диссертационным работам и может быть положительно оценена.

Старший научный сотрудник
Лаборатории контроля качества
и стандартизации лекарственных
средств при Государственном центре
экспертизы и стандартизации
лекарственных средств, канд. фарм. наук

С.С.Комилова

