

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК 615.453.6:638.138.1:638.16:621.793

ВИБІР ЗАХИСНОГО ПОКРИТТЯ ДЛЯ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР “ПОЛЕМЕЛІН”

О.І.Тихонов, І.А.Сокурєнко, А.А.Січкає

Національний фармацевтичний університет

Розроблено кількісний та якісний склад захисного покриття на основі 2% спиртового розчину метилцелюлози. Досліджено час розпадання таблеток “Подемелін” у штучному шлунковому соку, який складає $24,0 \pm 1,24$ хв. Вивчено вплив вологості навколишнього середовища на якість таблеток “Подемелін” в залежності від зберігання їх у різних видах упаковок. Встановлено негативний вплив підвищеної вологості на якість таблеток “Подемелін”. При 90% вологості навколишнього середовища через 90 днів зберігання в усіх видах вибраної упаковки міцність таблеток зменшувалась у результаті поглинання ними вологи. Встановлено, що таблетки доцільно зберігати при значеннях вологості не більше 79%.

Особливістю умов життєдіяльності сучасної людини є насиченість навколишнього середовища факторами, що чинять несприятливий вплив на її фізичний стан, психіку, працездатність і стійкість до хвороб [13].

Результати гігієнічних і екологічних спостережень за станом навколишнього середовища та його основних об'єктів — повітря, ґрунту, води, харчових продуктів, забруднених техногенними агентами, свідчать про те, що складається ситуація, яка може бути кваліфікована як екстремальна [16].

Усе це призводить до змін імунної системи дітей і дорослих, формування імунодефіцитних станів і хронізації патологій [3].

Пригнічення природних і штучних факторів імунітету різко знижує резистентність організму до інфекцій екзогенного та ендogenous походження [14, 15].

Вплив ушкоджуючих факторів зовнішнього середовища проявляється у вигляді зростання алергічних станів і захворювань, підвищенні онкопатологій і хвороб органів дихання, травлення тощо [2]. Зростає поширеність захворювань печінки,

нирок, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця [10].

У зв'язку з цим останнім часом при лікуванні різних захворювань усе більша увага приділяється засобам, які забезпечують біологічний захист організму [7, 12]. У світлі даної проблеми великий інтерес представляють дослідження та розробка препаратів з адаптогенною активністю на основі обніжжя бджолиного меду, які є ефективними засобами, котрі стимулюють неспецифічні захисно-приспосувальні реакції організму [6].

Проведені раніше дослідження з вивчення технологічних властивостей, кристалографічних характеристик субстанцій обніжжя бджолиного та сублімованого меду дозволили розробити оптимальний склад і технологію виготовлення на їх основі таблеток методом вологого гранулювання. Одержані таблетки-ядра “Подемелін” з обніжжям бджолиним і сублімованим медом мали двоопуклу форму, коричневий колір та неоднорідну поверхню [5]. Експериментально було встановлено, що при зберіганні збільшувався їх вологовміст, що негативно впливало на якість: зменшувалась міцність таблеток, збільшувався час розпадання [4, 11]. Враховуючи те, що біологічно активні речовини, які містяться в субстанціях, чутливі до вологи та інших факторів середовища (таких як кисень, світло), виникла необхідність нанесення на таблетки-ядра захисного покриття.

Матеріали та методи

Для покриття таблеток “Подемелін” полімерною оболонкою застосували спиртоводні розчини метилцелюлози (ТУ 6-05-1857-78). Для пігментування полімерної плівки використовували титану діоксид (ОСТ 98-08-84). Як барвники додавали кислотний червоний 2 С (ТФС 42-1446-84), тропеолін ОО (ТУ 6-09-07-1651-87).

Визначення міцності до роздавлення проводили на приладі ТВТ комплекту “Ервека” (Німеччина)[8].

Таблиця 1

Залежність часу розпадання і зовнішнього вигляду таблеток "Подемелін" від кількості нанесеного покриття

| Кількість покриття, % | Зовнішній вигляд таблеток | Час розпадання, хв |
|-----------------------|----------------------------------------|--------------------|
| 1,0 | Незадовільний з видимими вкрапленнями | 22,5±0,72 |
| 2,0 | Незадовільний з видимими вкрапленнями | 22,8±0,52 |
| 3,6 | Задовільний, таблетки рожевого кольору | 24,0±1,24 |
| 4,5 | Задовільний, таблетки рожевого кольору | 26,1±0,81 |
| 7,0 | Задовільний, таблетки рожевого кольору | 27,2±1,26 |

Процес покриття таблеток оболонкою складався з наступних операцій:

1. Приготування плівкоутворюючої системи.
2. Приготування забарвленої пасти.
3. Покриття таблеток-ядер оболонкою.

На вагах зважували метилцелюлозу марки (МЦ8), засипали в скляний реактор, додавали очищену воду і залишали до повного розчинення МЦ. Відміряли 95% етиловий спирт і вливали в балон з розчиною МЦ. Одержаний розчин перемішували за допомогою мішалки протягом 5-7 хв. Для приготування забарвленої пасти на вагах відважували кислотний червоний, тропеолін і висипали в скляний стакан, до якого додавали очищену воду і перемішували до повного розчинення барвників. До титану діоксиду в ступку при розтиранні додавали розчин барвників. Одержану забарвлену пасту змішували при розтиранні з розчином метилцелюлози, проціджували крізь марлю і перемішували за допомогою мішалки на протязі 1-2 хв.

В дражирувальний котел завантажували таблетки-ядра і обдували їх теплим повітрям (до +40°C). За допомогою фарборозпилювача зі швидкістю 10-15 мл/хв, додавали плівкоутворюючий розчин. Таблетки підсушували теплим повітрям. Процес проводили до одержання таблеток з середньою масою 0,58 г і рівномірною поверхнею.

Отримані зразки таблеток в оболонці досліджували на розпадання на приладі "обертвий кошик" у штучному шлунковому соку складу: хлористий натрій — 2,8 г, хлористий калій — 1,0 г, хлористий кальцій б/в — 0,12 г, хлористоводнева кислота конц. — 13,888 г, пепсин — 6,4 г, вода очищена — до 2000 мл, показник рН соку = 1,2±0,1 [9].

Вивчення впливу вологості навколишнього середовища на властивості таблеток "Подемелін" проводили в ексікаторах, в яких підтримувалась вологість 58%; 79%; 90%, насиченими розчинами натрію броміду, цинку сульфату, амонію хлориду відповідно. Ексікатори знаходились у робочому

приміщенні при температурі +20± 5°C. Таблетки були упаковані: 1) в контурно-чарункову упаковку з полімерної плівки і фольги; 2) в банки з жовтогарячого скла з нагвинчуваними пластмасовими кришками. Для порівняння досліджувались таблетки без упаковки.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що якість утвореної плівки і властивості таблеток в оболонці залежать від товщини плівки, концентрації розчину полімера, температури повітря, швидкості зрошення таблеток та часу сушіння покритих таблеток. Суттєвий вплив на час розпадання покритих таблеток виявляє також природа плівкоутворювача [1]. Як плівкоутворювач застосовували розчин метилцелюлози у концентрації 2%. При збільшенні концентрації розчину метилцелюлози вище 2% і кількості кислотного червоного (для покращення зовнішнього вигляду покриття) збільшувався час розпадання таблеток, підвищувалась в'язкість плівкоутворюючого розчину, що утруднювало процес розпилювання.

При виборі плівкоутворюючого складу для покриття таблеток "Подемелін" полімерною оболонкою переслідували мету зменшити товщину плівки, зберігаючи при цьому задовільний зовнішній вигляд поверхні таблеток.

Проводилась оцінка пігментів і барвників різних відтінків, котрі застосовували різних відтінків у зв'язку з тим, що таблетки-ядра мають коричневий окрас з вкрапленнями. Приховати неоднорідну поверхню таблеток можна при введенні до складу полімерної оболонки значної кількості титану діоксиду.

Найбільший вплив на зовнішній вигляд таблеток виявляють також кількість кислотного червоного і товщина плівки, причому збільшення кількості кислотного червоного погіршує зовнішній вигляд таблеток, а при збільшенні товщини плівки її якість поліпшується.

При кількості 3,6% від маси таблеток нанесеної на них плівки препарат має задовільний вигляд. Збільшення кількості покриття вище 4% призводить до збільшення часу розпадання таблеток (табл. 1).

Виходячи з викладеного вище, запропоновано склад плівкоутворюючого розчину для покриття таблеток-ядер "Подемелін" оболонкою: метилцелюлози — 0,01498 г, титану діоксиду — 0,00460 г, тропеоліну ОО — 0,00040 г, кислотного червоного 2С — 0,00002 г (в розрахунку на одну таблетку).

Техніка нанесення полімерної оболонки залежить від властивостей поверхні таблеток, їх форми і розміру та механічних характеристик.

Таблетки "Подемелін" масою 0,58 г рожевого кольору мали задовільний зовнішній вигляд, міцність таблеток складала 65,2 Н, час розпадання — 24±1,24 хв.

При нерегульованому вологообміні повітря можливе вологопоглинання, деструктивні зміни в масі таблеток. Все це порушує стабільність фізико-

Таблиця 2

Вплив вологості навколишнього середовища на показники якості таблеток "Подемелін"

| Вид упаковки | Термін зберігання, днів | Відносна вологість навколишнього середовища, % | | | | | | | | |
|-----------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|-------------|-----------------|-----------------------|-------------|-----------------|-----------------------|-------------|-----------------|
| | | 58 | | | 79 | | | 90 | | |
| | | Показники якості таблеток | | | | | | | | |
| | | Зовнішній вигляд | Міцність, Н | Час розпаду, хв | Зовнішній вигляд | Міцність, Н | Час розпаду, хв | Зовнішній вигляд | Міцність, Н | Час розпаду, хв |
| Без упаковки | 3 | задовільний | 58,8±0,01 | 24,1±0,1 | задовільний | 60,76±0,01 | 23,7±0,2 | не відповідає вимогам | 7,35±0,04 | 10,5±0,1 |
| | 6 | те ж | 56,35±0,02 | 24,0±0,2 | не відповідає вимогам | — | — | те ж | — | — |
| Контурно-чарункова упаковка | 30 | задовільний | 65,17±0,04 | 24,5±0,3 | задовільний | 63,7±0,04 | 24,0±0,1 | задовільний | 60,76±0,03 | 23,5±0,03 |
| | 60 | те ж | 65,12±0,01 | 24,4±0,1 | те ж | 62,72±0,02 | 23,9±0,1 | те ж | 60,51±0,03 | 23,5±0,02 |
| | 90 | те ж | 65,0±0,02 | 24,1±0,3 | те ж | 62,73±0,02 | 24,0±0,2 | те ж | 60,3±0,02 | 23,5±0,02 |
| Банки з жовтогогарячого скла з кришками | 30 | задовільний | 65,17±0,01 | 24,0±0,1 | задовільний | 62,71±0,03 | 24,0±0,2 | задовільний | 59,78±0,02 | 23,2±0,4 |
| | 60 | те ж | 63,7±0,01 | 24,0±0,2 | те ж | 61,74±0,03 | 23,9±0,4 | те ж | 59,70±0,03 | 23,5±0,2 |
| | 90 | те ж | 63,5±0,02 | 24,0±0,2 | те ж | 61,74±0,04 | 23,9±0,4 | не відповідає вимогам | — | — |

механічних і хімічних характеристик таблеток, які досліджуються, змінює їх якісні показники, в результаті чого не визначаються кількісно діючі речовини за методиками.

Проведені впродовж 90 днів через визначені проміжки часу спостереження і визначення показників якості одержаних таблеток (зовнішнього вигляду, міцності і часу розпадань) виявили, що таблетки "Подемелін" при вологості повітря 58% і 79% в усіх видах упаковки залишались стабільними за своїми фізико-механічними показниками (табл. 2). Таблетки "Подемелін" без упаковки втрачали міцність на різних стадіях зберігання. При вологості 90% таблетки втрачали товарний вигляд вже через 70 днів зберігання.

Одержані результати свідчать про негативний вплив підвищеної вологості на якість таблеток "Подемелін".

ВИСНОВКИ

1. Розроблено склад плівкоутворюючого розчину для покриття таблеток-ядер "Подемелін" оболонкою. Досліджено час розпадань таблеток "Подемелін" в оболонці, який складає у межах $24 \pm 1,24$ хв.

2. Вивчено вплив вологості навколишнього середовища на властивості таблеток "Подемелін". Таблетки "Подемелін" доцільно зберігати у контурно-чарунковій упаковці і в банках з жовтогогарячого скла з кришками при значеннях вологості навколишнього середовища не більше 79%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гагарінова В.М., Островская С.А., Астафьев О.М. и др. // Педиатрия. — 1990. — №9. — С. 108.
2. Ласкова И.Л., Утешев Б.С. // Экспер. и клин. фармакол. — 1995. — Т. 58, №2. — С. 44-47.
3. "Растворение" // Ведомости Фармакопейного комитета. — 1998. — №2. — С. 7-9.
4. Сокурено І.А., Тихонова С.О. // Вісник фармації. — 1998. — №1 (17). — С. 29-32.
5. Спиродонов Н.А., Архипов В.В. // Пчеловодство. — 1994. — №3. — С. 63-64.
6. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. — М.: Медицина, 1974. — 336 с.
7. Чернушенко К.Ф., Підгайна О.А., Круглова І.Ф., Кадан Л.П. // Фармац. журн. — 1994. — №3. — С. 78-81.
8. British Pharmacopoeia. — London, 1998. — Vol. 2. — Appendix XIII A 203.
9. FIP guillotine for dissolution Testing of solid oryae Products // Final Draft. — 1995. Pharmaceutical Forum. — Vol. 21, №5. — P. 1371-1379.
10. Fukui S., Shimoyama T., Tamura K. et al. // J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 32, №4. — P. 464-471.
11. Howe S.R., Dimick P.S., Benton A.V. // J. Apicultur. Res. — 1985. — Vol. 24, № 1. — P. 52-61.
12. Immunology and inflammation: Basic mechanisms and clinical consequences / Eds. L.H. Sigal, Y. Ron. — New York: McGraw — Hill, 1994. — XXIV. — 805 p.

13. Leatz Christine A., Stolar Mark W. *Career success/ personal stress: How to stay healthy in a high-stress environment.* — New York.: McGraw — Hill, 1993. — XI. — 356 p.
14. Natelson, Benjamin H. *Facing and fighting fatigue: A practical approach.* — New Haven; London: Yale Univ. Press, 1998. — XI, 211 p.
15. *The International Pharmacopoeia / Third Ed.* — World Health Organization. — Geneva, 1995. — 2532 p.
16. *Theoretical and experimental insights into immunology / Ed. S. A. S. Perelson, G. Weisbush.* — Berlin: Springer, 1992. — XV. — 480 p.

УДК 615.453.6:638.138.1:638.16:621.793

ВЫБОР ЗАЩИТНОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР "ПОЛЕМЕЛИН"

А.И.Тихонов, И.А.Сокуренок, А.А.Сичкарь

Разработан количественный и качественный состав защитного покрытия на основе 2% спиртового раствора метилцеллюлозы. Исследовано время распадаемости таблеток "Полемелин" в искусственном желудочном соке, которое составило $24,0 \pm 1,24$ мин. Изучено влияние влажности окружающей среды на качество таблеток "Полемелин" в зависимости от хранения в различных видах упаковки. Установлено негативное влияние повышенной влажности на качество таблеток "Полемелин". При 90% влажности окружающей среды через 90 дней хранения во всех видах выбранной упаковки прочность таблеток уменьшалась (таблетки поглощали влагу). Установлено, что таблетки целесообразно хранить при значениях влажности не более 79%.

UDC 615.453.6:638.138.1:638.16:621.793

PROTECTIVE COATING SELECTION FOR "POLEMELIN" TABLETS-NUCLEUS

A.I.Tikhonov, I.A.Sokurenko, A.A.Sichkar

The quantitative and the qualitative compounds of the protective covering on the basis of 2% spirituous solution of methylcellulose have been worked up. We have examined the decomposition time of "Polemelin" tablets in artificial gastric juice, which had $4 \pm 1,24$ min. We have learned the influence of moisture of surroundings on the quality of "Polemelin" tablets depending on their keeping in different kinds of packing. Settled a negative influence of heightened moisture on a quality "Polemelin" tablets. On 90 percent moisture of surroundings, after 90 days keeping in all chosen kinds of packing, firmness of tablets reduced (tablets absorbed moisture). Settled that tablets expedient to keep on meanings of moisture is not more 79 percent.