

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ЦУКРОЗНИЖУЮЧОГО ПРЕПАРАТУ “ГЛІСУЛЬФАЗИД” ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

І.М.Грубник, П.Д.Пашнєв, П.П.Пашнєв

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: цукровий діабет; глісульфазид; таблетовані препарати; гіпоглікемічна активність; токсичність

Наведені результати з розробки та удосконалення складу і технології отримання цукрознижуючого препарату у формі таблеток. Досліджені фармакотехнологічні та фізико-хімічні властивості субстанції — глісульфазиду. Вивчено вплив виду і концентрації зволожувачів та допоміжних речовин на технологічні властивості таблеткових мас і показники якості одержаних таблеток. Запропоновано кишковорозчинне покриття із застосуванням водної дисперсії поліакрилатів. Досліджено гіпоглікемічну активність таблеток глісульфазиду порівняно із глібенкламідом. Встановлено, що при тривалому введенні запропонований препарат краще, ніж глібенкламід нормалізує вміст цукру у крові діабетичних тварин. Дослідженнями гострої та хронічної токсичності в умовах введення препарату у високих дозах доведено його низьку токсичність. Нормальна антитоксична функція печінки наприкінці 6-ти місячного експерименту підтверджена патоморфологічними дослідженнями.

Цукровий діабет (ЦД) є надзвичайно поширеним захворюванням у світі. У 2000 р. на ЦД хворіло близько 175 мільйонів чоловік (4-5% усього населення планети), а у 2005 р. — близько 200-240 мільйонів, що свідчить про зростання захворюваності [7].

Вважається, що в Україні у теперішній час за офіційною статистикою нараховується понад один мільйон хворих на ЦД. Однак можна з впевненістю говорити про значно більшу кількість хворих у дійсності. Щодо розподілу захворювання по різних регіонах України, то найвища захворюваність реєструється у Києві, Київській та Донецькій областях. З одного боку, це результат кращої діагностики хвороби в цих регіонах, а з іншого — впливу більш несприятливих факторів довкілля [3].

Основною метою лікування діабету є компенсація порушень обміну речовин, попередження всіх

ускладнень захворювання, відновлення працездатності, соціальна адаптація хворих на ЦД та ін. [5].

Дієтотерапія є потужним лікувальним фактором, здатним іноді тривало регулювати ЦД без застосування медикаментозних засобів [1, 8].

Щодо медикаментозної терапії, то для хворих на інсулінонезалежний ЦД важливими є пероральні цукрознижуючі препарати.

Метою наших досліджень було удосконалення технології гіпоглікемічного засобу таблеток “Глісульфазид” для лікування інсулінонезалежного ЦД та дослідження його специфічної дії і токсичності.

Відомо, що вибір лікарської форми має величезне значення в реалізації процесів всмоктування діючих речовин, які визначаються фізико-хімічними та фармакологічними властивостями, а також терапевтичною дозою лікарської речовини [6]. Саме вибір таблетованої лікарської форми

зумовлений рядом переваг таблеток перед іншими лікарськими формами: точністю дозування лікарської речовини, можливістю її варіювання, зручністю застосування, повною механізацією процесу виготовлення, економічністю та портативністю, що забезпечує зручність відпуску, зберігання та транспортування [4].

Тому наші роботи були спрямовані на створення саме таблетованого препарату на основі субстанції глісульфазиду, синтезованої на кафедрі органічної хімії під керівництвом професора В.П.Черних.

Матеріали та методи

Для розробки оптимальних технологічних параметрів і режимів одержання таблеток були вивчені кристалографічні характеристики та фармакотехнологічні показники 5 серій порошку глісульфазиду за методиками, описаними в ДФУ 1 вид.

Дослідження під мікроскопом МБІ-15 при збільшенні у 640 разів показали, що субстанція глісульфазиду представляє собою полідисперсний порошок кристаліч-

Фармакотехнологічні та фізико-хімічні властивості субстанції глісульфазиду

Таблиця 1

Досліджувані параметри субстанції	Одиниці вимірювання	Показники
Насипний об'єм	мл	138,88±0,12
Насипна густина після ущільнення (m/V_{1250})	г/мл	0,8±0,06
Плинність	с/100 г зразка або (г/с)	58,8±3,9 (1,7±0,12)
Кут природного відкосу	град.	48±1,0
Пресуємість	Н	20±5,3
Сила виштовхування	МПа	12,0±0,96
Розпадання запресовки у воді	С	1380±16
Вміст вологи	%	0,8±0,28

Примітка: n=5, P=95%

ної структури, частки якого мають ізометричну форму (у вигляді пластин різної геометричної форми). Здебільшого масу порошку складають частки довжиною від 50 мкм до 160 мкм і шириною від 25 мкм до 100 мкм. Поверхня часток дещо шорсткувата.

Результати та їх обговорення

Аналіз проведених мікроскопічних досліджень дає можливість припустити, що субстанція глісульфазиду завдяки складній поверхні часток має їх постійне зчеплення, а отже недостатні фармакотехнологічні показники, а саме плинність.

Результати вивчення фармакотехнологічних та фізико-хімічних властивостей: плинність, кут природного відкосу, насипна густина та насипний об'єм, пресує-

мість, вміст вологи тощо наведені у табл. 1.

Аналіз фармакотехнологічних властивостей досліджуваної субстанції показав, що субстанція глісульфазиду має недостатні значення плинності, про що свідчить також кут природного відкосу та дрібнодисперсність часток порошку. Пресуємість субстанції також незадовільна.

Були проведені спроби одержання таблетованої лікарської форми методом прямого пресування з додаванням допоміжних речовин, що взмозі покращити плинність та пресуємість таблеткової маси.

Для розробки технології одержання таблеток "Глісульфазид" методом прямого пресування необхідно було із арсеналу допоміжних речовин вибрати такі, що забезпечують високий ступінь пресуємість, тобто достатню стійкість

одержаних таблеток до роздавлювання і оптимальний час їх розпадання. Окрім перелічених вимог для одержання таблеток методом прямого пресування необхідно, щоб таблеткова маса мала достатню плинність (не більше ніж 35-40 с/100 г зразка). Всі ці показники можна покращити введенням до складу таблеткової маси таких допоміжних речовин як: цукор молочний, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), крохмаль картопляний, кальцію стеарат.

Проведені дослідження показали, що плинність маси для таблетування з вмістом цукру молочного (50,0%), аеросилу (1%), МКЦ (5,7%), крохмалю картопляного (3,8%) та кальцію стеарату (1%) складає 30 с/100 г, що є оптимальним для одержання якісних таблеток. Маса таблетки при цьому повинна складати 0,65 г. Однак використовувати таку значну кількість допоміжних речовин недоцільно. Тому подальші дослідження були спрямовані на поліпшення важливого показника таблеткової маси — плинність з мінімальною кількістю допоміжних речовин. З цією метою застосовували метод вологого гранулювання.

Як показали попередні дослідження, для забезпечення оптимального часу розпадання до складу таблеток повинен входити крохмаль картопляний. Тому доцільним було зволоження маси для таблетування саме крохмальним клейстером. Кількість компонентів розраховували на масу таблетки, яка складає 0,29 г.

Експериментальні дані з вивчення впливу концентрації зв'я-

Таблиця 2

Результати вивчення фармакотехнологічних властивостей грануляту з крохмальним клейстером різної концентрації

Параметри	Одиниці вимірювання	Концентрація крохмального клейстера для одержання гранул, %		
		1	3	5
Об'ємна густина до/після утруски ($m/V_{1250/1250}$)	г/мл	0,68±0,012/ 0,69±0,005	0,67±0,009/ 0,68±0,004	0,67±0,008/ 0,68±0,005
Плинність	с/100 г зразка або (г/с)	15,67±0,26 6,38±0,11	15,58±0,32 6,42±0,13	15,5±0,23 6,45±0,10
Пресуємість	Н	45±5,3	50±4,8	50±5,5
Сила виштовхування	МПа	10,0±1,2	9,8±1,0	9,7±0,96

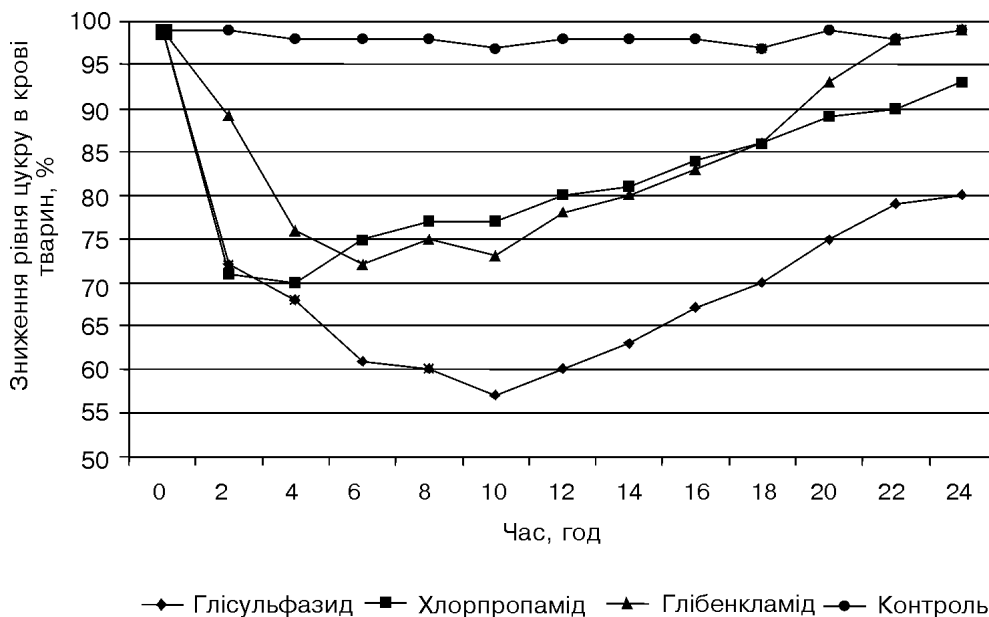


Рис. 1. Рівень глюкози у крові інтактних кролів при одноразовому введенні глісульфазиду в порівнянні з іншими пероральними антидіабетиками, n=10

зуючої речовини на фармакотехнологічні властивості гранулятив та показники якості одержаних таблеток наведені в табл. 2.

Із табл. 2 видно, що технологічні показники гранул, одержаних з крохмальним клейстером різної концентрації, сильно не різняться між собою. Було досліджено час розпадання таблеток, одержаних на основі цього зволожувача різної концентрації.

Проведені дослідження показали, що час розпадання таблеток дещо збільшується з підвищенням концентрації крохмального клейстера. Це обумовлюється тим, що зі збільшенням концентрації крохмального клейстера збільшується гельовий шар навколо часток гранул, що ускладнює проникнення води в таблетку. Таким чином, було встановлено, що 1% крохмальний клейстер забезпечує необхідні технологічні показники як таблеткової маси, так і таблеток, одержаних на її основі.

Однак подальші напрацювання таблеток для клінічних випробувань показали, що необхідно збільшити міцність таблеток, тобто стійкість таблеток до роздавлювання та стирання. З цією метою до складу таблеток було введено полівінілпіролідон (ПВП) як речовину з кращими зв'язуючи-

ми властивостями. Кількість зволожувача та його концентрацію визначали експериментальним шляхом. Були досліджені таблеткові маси, зволожені 5-20% розчином ПВП. Встановлено, що оптимальною є 10% концентрація ПВП.

Крім того, у зв'язку з вологoadсорбційними властивостями субстанції виникла необхідність покриття таблеток захисною оболонкою. А проведені клінічні дослідження показали, що у ряді випадків таблетки викликають диспептичні явища. Виникла загальна необхідність нанесення на таблетки ентеросолюбільного покриття. Спочатку таблетки покривали кишковорозчинною плівкою на основі ацетилфталілцелюлози (АФЦ). Однак застосування цього плівкоутворювача пов'язане зі створенням безпечних умов проведення технологічного процесу нанесення покриття на основі органічного розчинника — ацетону та спеціального обладнання для його уловлювання та регенерації. Тому було удосконалено склад і технологію нанесення кишковорозчинного покриття із застосуванням водної дисперсії Eudragit L 30 D-55 або її аналога Collicoat MAE 30 DP. Одержане на основі поліакрилату покриття масою 30 мг/таблетку задовольняє усім вимогам, які пред'являються

ДФУ 1 вид. до кишковорозчинних таблетованих лікарських форм.

Таким чином, на основі проведених досліджень було удосконалено склад і технологію одержання таблеток "Глісульфазид" по 0,25 г, вкритих кишковорозчинною оболонкою.

Фармакологічні дослідження таблеток "Глісульфазид" проведені на кафедрі біологічної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом доктора біологічних наук професора Л.М.Вороніної.

Специфічна активність таблеток "Глісульфазид" та їх гостра і хронічна токсичність вивчалися порівняно з глікемічною активністю глібенкламіду, який найбільш широко застосовується в клініках для лікування цукрового діабету легкої та середньої тяжкості, перорального антидіабетика вітчизняного виробництва та хлорпропаміду (фірма "Polfa", Польща) — перорального гіпоглікемічного засобу — похідного сульфонілсечовини, механізм дії якого пов'язаний зі стимуляцією секреції інсуліну у клітинах підшлункової залози.

Одержані в результаті проведених досліджень дані представлені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, одноразове введення глісульфазиду здоровим

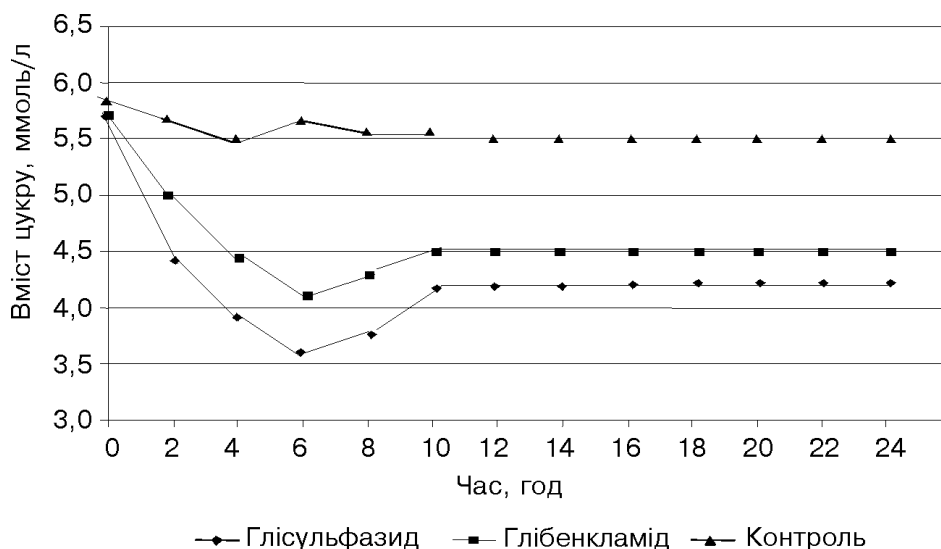


Рис. 2. Рівень цукру у крові здорових кролів при однократному введенні в порівнянні з глібенкламідом, n=10

кроликам вже через дві години викликало зниження концентрації глюкози у крові піддослідних тварин на 25% порівняно з початковим рівнем. Введення хлорпропаміду та глібенкламідом знижувало рівень цукру у крові через дві години після введення на 12,6% та 27% відповідно.

Через 4,6,8,10 та 12 годин після введення глісульфазиду зниження складало 34,3%, 40%, 41,3%, 46,2%, 45,4%.

Порівняльний аналіз гіпоглікемічної активності глісульфазиду, глібенкламідом, хлорпропаміду після одноразового введення показує, що найбільш високим цукрознижуючим ефектом володіє новий пероральний антидіабетик — глісульфазид. Це особливо наглядно проявляється через 6, 8 та 10 год після введення препарату.

Вивчення довготривалості дії глісульфазиду показало, що після одноразового введення вміст глюкози в крові наближається до початкового рівня через 30 год. Мінімальною ефективною дозою для глісульфазиду є 20 мг/кг. Однак гіпоглікемічна активність препарату в цій дозі виражена слабо.

Ефективною дозою для глісульфазиду є 50 мг/кг. Динаміка концентрації глюкози у крові здорових тварин при одноразовому введенні глісульфазиду порівняно з глібенкламідом представлена на рис. 2.

Через 2 год після введення процент зниження цукру у крові під впливом глісульфазиду склав 30,6%, під впливом глібенкламідом — 15,6%. Через 4 год зниження склали 41,8% та 30,7%, через 6 та 8 год — 48,1% і 38,8% та відповідно 43,5% і 32,2%.

Середнє зниження цукру крові за 24 год під впливом глісульфазиду склали 38,4%, під впливом глібенкламідом — 24,3%.

Гіпоглікемічна активність вивчених препаратів при експериментальному алоксановому діабеті [2] у кролів досліджувалась як при однократному, так і при тривалому застосуванні.

Препарати вводили per os у дозі 50 мг/кг. При однократному введенні препаратів кров для аналізу брали через 2-10 та 24 год після введення. При тривалому застосуванні препарати вводили кожного дня о 9 годині ранку. Аналіз крові проводився один раз на 2-5 днів.

Порівняльна оцінка гіпоглікемічної активності глісульфазиду і глібенкламідом у тварин з експериментальним алоксановим діабетом показала, що глісульфазид при однократному введенні нормалізує вміст цукру у крові діабетичних кроликів протягом 8-10 год, в той час як глібенкламід, знижуючи концентрацію глюкози на 32,5%, не доводив її до нормального рівня. При тривалому введенні глісульфазид раніше, ніж глібенкла-

мід нормалізує вміст цукру у крові діабетичних кроликів.

Для визначення гострої токсичності використовували безпородних білих щурів (n=35) та мишей (n=42). Препарат вводили перорально і внутрішньоочеревинно. LD₅₀ визначали за Кербером. Мишам препарат вводили у дозах 500-6000 мг/кг. При пероральному введенні жодна доза не була абсолютно смертельною. Тому LD₅₀ при пероральному введенні глісульфазиду мишам визначити не вдалось. При внутрішньоочеревинному введенні абсолютно смертельною дозою була доза 4000 мг/кг.

Для визначення гострої токсичності на щурах глісульфазид вводили у дозах 1000-10000 мг/кг перорально, а при внутрішньоочеревинному введенні — 1000-6000 мг/кг. При внутрішньоочеревинному введенні абсолютно смертельною дозою була доза 6000 мг/кг, LD₅₀ — 2917 мг/кг.

Визначення гострої токсичності глісульфазиду на двох видах тварин підтвердило його низьку токсичність.

Проведені дослідження хронічної токсичності на кроликах та щурах показали також, що довготривале введення (протягом 6 міс.) різних доз глісульфазиду не викликало змін у добовій кількості сечі. Як до введення, так і на фоні довготривалого введення досліджуваного препарату добовий діу-

рез у піддослідних тварин коливався у межах 120-160 мл. Питома вага сечі на усіх етапах досліджень знаходилась у межах норми і складала у середньому 1,010-1,020. Білок у сечі тварин жодної групи знайдений не був.

Нормальна антитоксична функція печінки наприкінці 6-місячного експерименту підтверджена патоморфологічними дослідженнями. Не виявлено патологічних змін у

структурі печінкової паренхіми піддослідних тварин.

Таким чином, низька токсичність глісульфазиду підтверджується результатами гострого та хронічного експерименту в умовах введення препарату у високих дозах.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведених досліджень оптимізовано раціональний склад і технологію одержан-

ня протидіабетичного препарату у вигляді таблеток.

2. Експериментально вивчено гіпоглікемічну активність і доведено, що в дозі 50 мг/кг досліджуваний пероральний антидіабетик має найбільш високий цукрознижуючий ефект.

3. Вивчено гостру та хронічну токсичність таблеток "Глісульфазид" та доведено, що препарат відноситься до практично нетоксичних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. *Диабетология*. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
3. Ефимов А.С. // *Эндокринология*. — 1996. — Т. 1, №1. — С. 64-72.
4. Пашинев П.П., Крамаренко О.О. // *Вісник фармації*. — 2002. — №3 (31). — С. 51-54.
5. Полторак В.В., Горбенко Н.І. // *Клінічна фармація*. — 1999. — Т. 3 (2). — С. 31-35.
6. *Промислова технологія ліків: Підруч. у 2-х т.* / За ред. В.І. Чуєшова. — Х.: Основа; Вид-во УкрФА, 1999. — Т. 2. — 704 с.
7. Amos A.F., McCarthy D.J., Zimmet P.Z. // *Diabet. Med.* — 1997. — Vol. 14, Suppl. S. — P. 1-85.
8. Howey D.C., Woodworth J.R., Bowsher R.R., Revi ergo J. // *Diabetologia*. — 1997. — Vol. 40 (Suppl. 1). — P. A354.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 67-88-52.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 05.07.2006 р.