

8. Bixler H.J. *Recent developments in manufacturing and marketing carrageenan* / H.J.Bixler// *Hydrobiologia*. - 1996. - Vol. 326/327. - P. 35-57.

9. Falshaw R. *Structural analysis of carrageenans from the red alga, Callophyllis hombroniana Mont. K (Kallymeniaceae, Rhodophyta)* / R.Falshaw, H. Richard, D. E. Stevenson// *Carbohydr. Research*. - 2005. - Vol. 340, № 6. - P. 1149-1158.

10. Philips G.O. *Handbook of Hydrocolloids* / G.O. Philips, P.A. Williams. - Cambridge: Woodhead Publishing, 2000. - 520 p.

11. *Potential activity of carrageenan to enhance antibacterial host-defense system in mice* / K.Tadeta, K.Irifune, K.Tomono [et. al.]// *J. Infect. Chemother.* - 1995. - Vol. 1. - P. 59-63.

12. Yermak I.M. *Chemical structure and gel properties of carrageenan from algae belonging to the Gigartinales and Tichocarpales, collected from the Russian Pacific coast* / I.M.Yermak, Kim Yong Hwan, E.A.Titlyanov [et. al.]// *J. Appl. Phycol.* - 1999. - Vol. 11. - P. 41-48

Резюме

Грубник І.М., Гладух Є.В., Котенко О.М. *Реологічні характеристики гелів на основі капа-карагінанів.*

Наведено результати досліджень властивостей систем на основі карагінанів різних торгових марок з метою їх застосування у технології лікарських препаратів з гелеподібною структурою.

Ключові слова: карагінани, гель.

Резюме

Грубник И.М., Гладух Е.В., Котенко А.М. *Реологические характеристики гелей на основе каппа-карагинанов.*

Приведены результаты исследований свойств систем на основе карагинанов разных торговых марок с целью их применения в технологии лекарственных препаратов с гелеобразной структурой.

Ключевые слова: каррагинаны, гель.

Summary

Grubnik I.M., Gladukh Ye.V., Kotenko O.M. *Rheological properties of gels the basis of kappa-carrageenans.*

The results of researches of properties of the systems on the basis of carrageenans of different trade marks with the purpose of their application in technology of products with a gel-like structure are given.

Key words: carrageenan, gel.

Рецензент: д.фарм.н., проф. О.П.Гудзенко

УДК 615.011:616.379-008.64

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ СТВОРЕННІ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Св.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

В даний час лікування цукрового діабету (ЦД) залишається одним з найскладніших завдань теоретичної і практичної медицини. На земній кулі ЦД страждають біля 250 млн. чоловік [1,10,12,14]. Щорічно число хворих збільшується на 5-7%, тобто кожні 12-15 років воно подвоюється і, по прогнозах експертів, до 2025 р. може скласти 300 млн. чоловік. У Росії зареєстровано майже 3 млн. хворих ЦД, в Україні - близько 1 млн. хворих. У зв'язку з цим в багатьох економічно розвинених країнах ЦД став не тільки медичною, але і соціальною проблемою.

Велика соціальна значимість ЦД полягає не стільки в тому, що він приводить до ранньої інвалідності, обумовленої розвитком судинних ускладнень (діабетичних ангіопатій). ЦД спричиняє за собою високу смертність, що займає третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань [1,6,8,10,14].

Діабетичні ангіопатії є системним захворюванням, вони генералізовані і виявляються протягом усього судинного русла, в основному впливаючи на нирки, сітківку, периферичні нерви, міокард і шкіру. Ризик сліпоти у хворих на ЦД збільшений у 25 разів, імовірність ампутацій із приводу патології периферичних судин зростає в 40 разів, а розвиток ниркової недостатності спостерігається в 20 разів частіше. Судинна патологія у хворих на ЦД характеризується як функціональними, так і структурними порушеннями.

Перспективним напрямом при створенні лікарських засобів для лікування діабетичних ангіопатій є розробка нових комбінованих препаратів, які окрім антиоксидантної, репаративної та мембраностабілізуючої активності, необхідних для лікуван-

ня судинної патології, також проявляли гіпоглікемічну дію [2,6,7,8,14]. Найбільш придатними діючими речовинами для створення на їх основі лікарських засобів для лікування діабетичних патологій судин є тіоктова кислота та таурин [2,6,7,9,14,15]. Співвідношення та кількісний вміст обраних діючих речовин нами досліджено та встановлено

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету і є фрагментом теми "Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах" (№ державної реєстрації 0108U009174).

Мета роботи : вибір та обґрунтування переліку допоміжних речовин при розробці таблетованої лікарської форми на основі таурину та тіоктової кислоти для лікування діабетичних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження

В якості об'єктів дослідження при розробці складу твердої лікарської форми нами були використані допоміжні речовини, які традиційно входять до складу таблеток та забезпечують їх якість.

Для визначення оптимальних технологічних параметрів використовували лабораторне обладнання (змішувач, гранулятор, таблетпрес тощо). Вологовміст встановлювали за допомогою експрес вологоміру ВТ-500. Плинність і кут природного укусу визначали на приладу ВП-12-А (Україна), насипну густину та насипний об'єм вимірювали на установці моделі RT-TD фірми PHARMA TEST (Німеччина), здатність до пресування визначали за стійкістю до роздавлювання з використанням приладу моделі РТВ 311 Е фірми PHARMA TEST (Німеччина). Розчинення визначали за допомогою приладу "PTDT-70" та розпадання перевіряли на приладі моделі "PTZ-S" фірми PHARMA TEST (Німеччина). Технологічні властивості субстанцій досліджували за загальноприйнятими методиками [3,4,5,11,13].

Отримані результати та їх обговорення

Склад допоміжних речовин підбирався з урахуванням забезпечення відповідності основних показників якості таблеток (розпадання, розчинення, однорідність дозування, стиранисть) і

можливості використання технологічного обладнання для проведення технологічного процесу отримання таблеток.

Допоміжні речовини, що входять до складу таблеток на основі тіоктової кислоти і таурину, входять в перелік дозволених до застосування у фармацевтичній промисловості речовин та описані в Європейській фармакопеї, ДФУ, Американській фармакопеї і включені в "Перелік назв допоміжних речовин, які входять до складу лікарських засобів", затверджений Наказом МОЗ України від 19.06.2007 р. № 339.

Для вибору оптимального складу комбінованої лікарської твердої форми з вище вказаними субстанціями нами проводилися дослідження з допоміжними речовинами, які мають різні функціональні призначення. В якості наповнювачів та формотворювачів з метою регулювання деяких технологічних показників таблеток (міцність, розпадання тощо) нами вивчалися: целюлоза мікрокристалічна (МЦК), крохмалі (картопляний та кукурудзяний), лактоза, метилцелюлоза (МЦ).

Для поліпшення розпадання або розчинення нами застосовувалися різні розпушувальні речовини, які забезпечують механічну руйнацію таблеток у рідкому середовищі, що необхідно для як найшвидшого вивільнення діючої речовини. Деякі розпушувачі, нами додавалися у таблеточну масу: натрію кроскармелоза або натрію крохмаль гліколят.

Для досягнення необхідної сили зчеплення при порівняно невисокому тискові до таблетованих мас додають зв'язувальні речовини. Вони збільшують контактну поверхню частинок, заповнюючи міжчастинковий простір та їх здатність до когезії. В якості зв'язувальних речовин нами досліджувалися такі: вода очищена, етиловий спирт різних концентрацій, розчин полівінілпірролідону (ПВП), розчин гідроксіпропілметилцелюлози (ГПМЦ). Ковзаючи речовини адсорбуючись на поверхні частинок усувають або зменшують їхню шерохватість і тим самим підвищують плинність. Нами вивчалися такі ковзаючи речовини: тальк, аеросил, кислота стеаринова, ПЕГ 6000, магнію та кальцію стеарат.

В результаті проведених фармако-технологічних досліджень як наповнювач та формотворювач вибрано мікрокристалічна целюлоза і крохмаль кукурудзяний.

Натрію кроскармелоза у складі таблетки сприяє розпаданню і виконують роль розпушувача і вводяться на стадії змушування компонентів. Опудрювання таблеткової маси проводили кремнію діоксидом (аеросилом) і магнію стеаратом, які використовуються як ковзаючі речовини, а також зменшують адгезію таблеток до прес-інструменту при пресуванні.

Експериментально визначені деякі фармако-технологічні характеристики обраних допоміжних речовин для комбінованого лікарського препарату на основі таурину та тіоктової кислоти наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Функціональне призначення та фармако-технологічні характеристики допоміжних речовин

Найменування речовин	Функціонал. призначення	Нормативний документ, виробник	Найменування показників	Величина показника
Крохмаль кукурудзяний	Розпушувач, наповнювач	Фірма «AVEBE», Німеччина; EP 6.0 вид. ст. 01/2008:0344, USP 26-NF21	Насипний об'єм, г/см ³ Плинність, г/с Пресуємість, Н	0,45±0,02 0,5 40-50
Целюлоза мікрокристалічна 101	Формоутворювач та наповнювач	Фірма «minctai chemical Co., Ltd», Тайвань; EP 6.0 вид. ст. 01/2008:0316 р. 1469	Об'ємна густина, г/см ³ Плинність, г/с Пресуємість, Н	0,32±0,02 1,2 80-90
ПВП (полівінілпірролідон)	Зв'язувальна речовина	Фірма «Merck», Німеччина; ДФУ І.І. вид. с. 393	Насипний об'єм, г/см ³ Вологовміст, % Пресуємість, Н	0,23±0,02 0,4 115-140
Натрію кроскармелоза	Розпушувач	Тип А Фирми «Yung Zip Chemical Ind. Co. Ltd», Тайвань; EP 6.0 вид. ст. 01/2008: 0985	Насипний об'єм, г/см ³ Плинність, г/с Пресуємість, Н	0,62±0,02 2,0-3,0 110-120
Кремнію діоксид (аеросил)	Ковзаюча речовина	ДП «Орисил-Калуш», Україна; EP 6.0 вид. ст. 01/2008: 0434	Об'ємна густина, г/см ³ Пресуємість, Н	0,04 ± 0,02 15
Магнію стеарат	Ковзаюча речовина	НПП «Електрогазохім», Україна ТУ У 22942814.004-2000, EP 6.0 вид. ст. 01/2008:0229 р. 2323, ДФУ І, 2001г	Вологовміст, % Насипний об'єм, г/см ³	2,1 0,33 ± 0,02

У ході наукових досліджень нами проведено комплекс робіт по створенню препарату, у вигляді таблеток двоякоопуклих. Результати дослідження напрацьованих зразків представлені в таблицях 2 та 3.

Таблиця 2

Склади та спостереження при виготовленні таблеток

№ протоколу	Діюча речовина	Допоміжні речовини	Метод пресування	Діаметр та маса таблетки	Спостереження
1	Тіоктова кислота Таурин	МКЦ 101, Крохмаль картопляний Кальція стеарат Тальк	Пряме пресування	D = 13мм m = 0,7 г	Таблетки дуже погано пресувались та не була стабільною їх висота
4	Тіоктова кислота Таурин	Крохмаль картопляний Лактоза Натрію кроскармелоза Гіпромелоза (гідроксіпропил метилцелюлоза) Магнію стеарат	Вологе гранулювання	D = 13мм m = 0,8 г	Таблетки не проходили тест «Розпадання». Під час операції «Сушка маси» спостерігалось під плавлення вологої маси.
9	Тіоктова кислота Таурин	Коповідон (пласдон S-630) Крохмаль картопляний Целюлоза мікрокристалічна 101 Кремнію діоксид (аеросил) Натрію кроскармелоза Натрію крохмаль гліколят Магнію стеарат	Вологе гранулювання	D = 13мм m = 0,8 г	Зовнішній опис не відповідав вимогам ДФУ. Таблетки не проходили тест «Розпадання».
16	Тіоктова кислота Таурин	Крохмаль кукурудзяний Целюлоза мікрокристалічна 101 Полівінілпірролідон Натрію кроскармелоза Гідроксіпропил метилцелюлоза (ГПМЦ) Магнію стеарат Аеросил	Вологе гранулювання	D = 13 мм m = 0,7 г	Таблетки добре пресуються та відповідають вимогам ДФУ по показникам зовнішній опис та розпадання

З наведених даних можна зробити висновок, що склади 1,4,9 не відповідають вимогам ДФУ за фармако-технологічними показниками.

ками: розпадання та стиранність. Склад 16, який відповідає усім вимогам та можуть бути використані для подальших досліджень.

Таблиця 3

Фармако-технологічні показники якості таблеток-ядер

Параметри для таблеток	Вимоги	Склад 1	Склад 4	Склад 9	Склад 16	Примітка
	ДФУ 13 мм					
h, мм	(3,8 – 4,6) ± 0,5	2,60	3,51	3,86	4,47	Не відпо- відає склад 1
D, мм	13 ± 0,3	13,01	13,05	13,0	13,0	Відповідає
Середня маса, г	0,7-0,8	0,73	0,85	0,82	0,71	Відповідає
Міцність, Н	> 50	51,0	53,0	51,05	63,06	Відповідає
Розпадання, хв.	30	13,0	45,0	42,0	18,0	Не відпові- дає склад 4,9
Стиранність, %	< 1 < 1	5,70	3,89	1,20	0,80	Не відповідає ДФУ склад 1,4

Таким чином, комплекс проведених досліджень дозволив обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі нового лікарського препарату для лікування діабетичних ускладнень на основі тіоктової кислоти та таурину та визначити їх оптимальний вміст на одну таблетку масою 0,7 г : целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, полівінілпіролідон (ПВП), магнію стеарат, натрію кроскармелоза, аеросил та гідроксіпропілметілцелюлоза (ГПМЦ).

Ці дані будуть використані при напрацюванні таблеток для аналітичних, фармакологічних досліджень.

Висновки

1. Проведено комплекс фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень щодо вибору допоміжних речовин при розробці складу таблетованої лікарської форми на основі таурину та тіоктової кислоти для лікування діабетичних ускладнень.

2. Вивчено фармако-терапевтичні показники обраних допоміжних речовин.

3. Експериментально обґрунтовано доцільність введення та оптимальна кількість допоміжних речовин нового комбінованого оригінального препарату у твердий лікарської форми.

4. Напрацьовані таблетки для подальшого вивчення фармакологічної активності та розробці методів контролю якості лікарської форми.

Література

1. Бахарев И.В. Профилактика осложненной сахарного диабета / И.В.Бахарев, Ю.А.Редькин // Сахарный диабет. - 2003. - № 1. - С. 24-27.

2. Бурова И.И. Гипогликемическое действие таурина / И.И.Бурова, Г.Я.Докушина, Т.И.Шустова // Всп. мед. химии. - 1994. - Т. 30, вып. 6. - С. 15-17.

3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во "Науково-експертний фармакопейний центр". - [1-е вид.]. - Харків: РІРЕР, 2001. - 556 с.

4. Державна Фармакопея України. Допов. 2 / Держ. л-во "Науково-експертний фармакопейний центр". - [1-е вид.]. - Харків: РІРЕР, 2001. - 620 с.

5. Державна Фармакопея України. Допов. 3 / Держ. п-во "Науково-експертний фармакопейний центр". - [1-е вид.]. - Харків: РІРЕР, 2001. - 280 с.

6. Коваленко Св.М. Актуальність створення сучасних препаратів для лікування і профілактики ускладнень цукрового діабету на основі таурину / Св.М.Коваленко // Український вісник психоневрології. - 2010. - Т.18, вип.2 (63). - С.85-86.

7. Коваленко Св.М. Обґрунтування актуальності розробки комбінованих лікарських засобів на основі тіоктової кислоти / Св.М.Коваленко // Мат. Всеукраїнської наукової конференції. - Харків: Вид-во НФаУ, 2011. - С.203.

8. Коваленко Св.М. Розробка нових лікарських засобів як важливий елемент діяльності фармацевтичного підприємства / Св.М.Коваленко, В.С.Портянко // Мат. V науково-практичної конференції "Управління якістю у фармації", м. Харків, 27 травня 2011. - Харків: Вид-во НФаУ, 2011. - С.32.

9. Корпачев В.В. Тиоктовая кислота: проблемы и перспективы использования / В.В.Корпачев, А.С.Щербак // Вісник фармакології та фармації. - 2003. - № 3. - С. 28.

10. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу / В.П. Черних, Л.М. Малоштан, Н.І. Горбенко [та інші.]. - Харків: Буркун і Ко, 2010. - 205 с.

11. Чуешов В. И. Промышленная технология лекарств: в 2-х т. / В. И. Чуешов, А. И. Зайцев, С. Т. Шебанова; под. ред. В. И. Чуешова. - Харьков: Изд-во НФаУ, 2002. - Т. 1. - 560 с.; Т. 2. - 761 с.

12. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2008 // *Diabetes Care*. - 2008. - Vol. 31, Suppl. 1. - P. 12-54.

13. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* / ed. J. Swarbrick, J. C. Boylan. - New York: Marcel Dekker, 2002. - Vol. 3. - P. 3005 - 3019.

14. Huizinga M. *Weight-loss pharmacotherapy: a brief review* / M. Huizinga // *Clinical Diabetes*. - 2007. - Vol. 25, № 4. - P. 135-140.

15. Melhem M.F. *Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes* / M.F. Melhem, P.A. Craven, J. Liachenko // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2002. - P. 108-116.

Резюме

Коваленко Св. М. Вибір допоміжних речовин при створенні комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень.

На підставі комплексних фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень обрано склад та оптимальна кількість допоміжних речовин нового комбінованого оригінального препарату для лікування діабетичних ускладнень.

Ключові слова: діабетичні ускладнення, допоміжні речовини, таурин, тиоктова кислота, таблетки.

Резюме

Коваленко Св. Н. Выбор вспомогательных веществ при создании комбинированных таблеток для лечения диабетических осложнений.

На основании комплексных физико-химических и фармако-технологических исследований подобран состав и оптимальное количество вспомогательных веществ нового комбинированного оригинального препарата для лечения диабетических осложнений.

Ключевые слова: диабетические осложнения, вспомогательные вещества, таурин, тиоктовая кислота, таблетки.

Summary

Kovalenko Sv. M. A choice of auxiliary matters is at creation of the combined pills for treatment of diabetic complications.

On the basis of complex physical, chemical, pharmacy and technological researches it is select composition and optimum amount of auxiliary matters of the new combined original preparation for treatment of diabetic complications.

Key words: diabetic complications, auxiliary matters, taurine, thioctic acid, pills.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Й. Трескач

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ ПОЛІОКСИДОНІЮ ТА ЛІКОПІДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕТИЧНОГО СТОМАТИТУ

В.А.Макаревич

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Останнім часом все частіше діагностуються герпетичні ураження слизових оболонок ротової порожнини, зокрема герпетичний стоматит (ГС) [4]. При зараженні вірусами герпетичної групи загальну захисну роль в організмі виконують неспецифічні та специфічні фактори імунітету при участі макрофагів, лімфоцитів, інтерферонів, тощо [4,6]. Ослаблення імунного гомеостазу є причиною розвитку рецидивів вірусної інфекції слизових оболонок із формуванням вторинного імунодефіциту [4]. Неминучість клінічних рецидивів хвороби, резистентність до існуючих методів лікування, тенденція до зростання захворюваності все це необхідно враховувати в пошуках ефективних засобів лікування ГС.

Загалом під впливом поліоксидонію активується вся імунна система організму і ця активація відповідає фізіологічному перебігу імунної відповіді, що дозволяє вважати вказаний препарат природним чинником стимуляції імунної системи [1, 2]. Встановлено, що курсове призначення поліоксидонію сприяє ліквідації Т-лімпопенії, відновленню субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, активує фагоцитарні реакції при їх початковому зниженому рівні, в тому числі прискорює фагоцитоз ЦІК, що обумовлює зниження кількості патогенних ЦІК у сироватці крові [4, 7]. Було показано, що в умовах *in vivo* ПО володіє вираженою здатністю стимулювати гуморальну імунну відповідь - істотно підвищення синтезу антитіл до відповідного антигену [6, 7]. Для лікування гострих (грипу та ГРВІ) та хронічних інфекцій ЛОР-органів, поліоксидонію призначають для посилення регенераторних процесів у слизових оболонках, а також для профілактики ускладнень і рецидивів захворювань [6].