

რევაზ ზაზაძე¹, ლაშა ბაკურიძე¹, დალი ბერაშვილი², ალიოშა ბაკურიძე¹
 რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფნარმომქმნელი
 ტაბლეტების ფორმულაციის განსაზღვრა

¹ თსსუ ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, ² თსსუ ფარმაცევტული ბოტანიკის დეპარტამენტი

REVAZ ZAZADZE¹, LASHA BAKURIDZE¹, DALI BERASHVILI², ALIOSHA BAKURIDZE¹
 DETERMINATION OF STOMACH SOLUBLE AND FOAMING RABEPRAZOLE AND
 METRONIDAZOLE TABLETS FORMULATION

¹TSMU Department of Pharmaceutical Technology, ²TSMU Department of Pharmaceutical Botany

SUMMARY

Since the discovery of Helicobacter pylori, numerous studies have been performed on its effective eradication, both in vitro and in vivo. Proton pump inhibitors, antibiotics of different groups, their modified drug form, etc. were tested. However, studies confirm that using these remedies does not achieve the desired pharmacotherapeutic effect.

Foams - are light systems, have a large touch surface, completely cover the mucous membrane and penetrate into it. Concentrated solutions are not taken at the place of foam formation, which does not cause irritation of the mucous membrane. Characterized with high bioavailability and rapid therapeutic effect.

The aim of the study was to determine the targeted delivery of H. pylori's eradication "gold standard" ingredients - rabeprazole and metronidazole, gastric soluble and foaming tablets.

Taking into account the physico-chemical and technological properties of the active pharmaceutical ingredients, excipients are selected, their quantitative ratios are established, and the composition of rabeprazole and metronidazole foaming and gastric-soluble tablets is determined.

Rabeprazole stomach-soluble and foaming tablets were prepared by direct compression with the use of excipients, including the antacid sodium bicarbonate, and metronidazole with the classic wet granulation.

Keywords: Helicobacter pylori, Rabeprazole, Metronidazole, Foaming tablets

გასტროდუოდენალური დაავადებების ძირითად გამომწვევ მიზეზად ითვლება ჰელიკობაქტერია - Helicobacter Pylori (H. pylori). ბაქტერია, რომელსაც შეუძლია შეაღწიოს ადამიანის ორგანიზმში, იცხოვროს საჭმლის მომწელებელ ტრაქტში, გამოიწვიოს კუჭის გარსის ან წვრილი ნაწლავის ზედა ნაწილში წყლული, რაც თავის მხრივ კუჭის კიბოს განვითარების მიზეზი შეიძლება გახდეს. დადასტურებულია, რომ მსოფლიოს მოსახლეობის თითქმის ნახევარი H. Pylori-ით არის ინფიცირებული, ხოლო განვითარებად ქვეყნებში 80%-ზე მეტი [1,2,3].

ჰელიკობაქტერიის ერადიკაციისათვის მრავალრიცხოვანი მეთოდია მოწოდებული. შემუშავებულია რამდენიმე საერთაშორისო გაიდლაინი, აქტიურად გამოიყენება სამშავი თერაპია, ე.წ. „ოქროს სტანდარტი“, რომელიც აერთიანებს ორი ანტიბიოტიკის (ამოქსიცილინი /ლევო-ფლოქსაცინი ან კლარიტრომიცინი/მეტრონიდაზოლი) და პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორის (ჰტი) (ომეპრაზოლი/ლანსოპრაზოლი/პანტოპრაზოლი/რაბეპრაზოლი) კომბინაციას. ჩამოთვლილი აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტები სერიულად მზადდება და ფართოდ გამოიყენება ტაბლეტების და კაფსულების სახით.

დღეისათვის ასევე მოწოდებულია „ოქროს სტანდარტის“ ინოვაციური წამლის მინოდების სისტემები, როგორცაა: მსურავი, მაღალი და დაბალი სიმკვრივის, მუკოაღმეზიური / ბიოაღმეზიური, გაჯირჯებადი და ა.შ. სისტემები. სამწუხაროდ, როგორც ტრადიციული წამლის ფორმების, ასევე აღნიშნული სისტემების გამოყენება არ არის საკმარისი, ეფექტურობის თვალსაჩინო შედეგის მისაღებად [4,5].

აღნიშნულიდან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია ადგილობრივი მოქმედების, მიზანმიმართული მინოდების წამლის ფორმების შემუშავება, რომლებიც უზრუნველყოფს

ანტიბაქტერიული მოქმედების აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტების შეღწევალობას კუჭის ლორწოვან გარსში, H. Pylori-ის ლოკაციის ადგილამდე.

ამ მხრივ განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს - ქაფები. ქაფები - მსუბუქი სისტემებია, ისინი არ გამოილეეება, პირიქით, იზრდება რა მოცულობაში, აქვს დიდი შეხების ზედაპირი, სრულად ფარავს ლორწოვან გარსს და აღწევს მასში. ქაფის წარმოქმნის ადგილას არ მიიღება კონცენტრული ხსნარები, რაც არ იწვევს ლორწოვანი გარსის გაღიზიანებას. ქაფები განიხილება როგორც მყარი და თხევადი სამკურნალო ფორმების ალტერნატივა, არ საჭიროებს გემოს კორექციას, ხასიათდება კარგი ბიოლოგიური შეღწევალობით და სწრაფი თერაპიული ეფექტით [6].

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა, H. Pylori-ის ერადიკაციის „ოქროს სტანდარტის“ შემადგენელი ინგრედიენტების - რაბეპრაზოლისა და მეტრონიდაზოლისაგან მიზანმიმართული მინოდების, კუჭში ხსნადი და ქაფწარმოქმნელი ტაბლეტების რეცეპტურის განსაზღვრა.

ტაბლეტების ფორმულაციისა და ტექნოლოგიის შემუშავების პროცესში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება სუბსტანციების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური თვისებების განსაზღვრას. მიღებული შედეგების მიხედვით ხდება დამხმარე ნივთიერებების შერჩევა და ტექნოლოგიის დამუშავება.

სუბსტანციების ტექნოლოგიური თვისებები განვსაზღვრეთ სამეცნიერო ლიტერატურაში და ნორმატიულ დოკუმენტაციაში აღწერილი მეთოდების მიხედვით. სუბსტანციების ძირითადი ტექნოლოგიური მახასიათებლები მოცემულია N1 ცხრილში.

ცხრილი N1 რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის - სუბსტანციების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლების შესწავლის შედეგები (n=3)

ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლები	სუბსტანციების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლების განსაზღვრის შედეგები	
	რაბეპრაზოლი	მეტრონიდაზოლი
აღწერა	თეთრი ან ოდნავ მოყვითალო ფერის ამორფული ფხვნილი	თეთრი ან ღია ყვითელი ფერის კრისტალური ფხვნილი
ნაწილაკების ფორმა და ზომა	სფეროსებრი კრისტალებია, ზომებით 247,34-287,18 მკმ	ჰექსაგონალური ფორმის კრისტალებია, ზომებით 202,12-279,56 მკმ
დენალობა გ/წმ	4,89	3,53
გადახრის კუთხე, °	32,62±1,23	37,36±0,678
ნაყარი სიმკვრივე შემჭიდროების გარეშე, გ/სმ ³	0,520±0,05	0,342±0,004
ნაყარი სიმკვრივე შემჭიდროებით, გ/სმ ³	0,684±0,14	0,405±0,006
ტენემცველობა, %	2,24±0,20	2,18±0,20

ცხრილის (N1) მონაცემებიდან ჩანს, რომ რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ფხვნილის ნაწილაკების ზომები მაღალია, ამასთან უპირატესი ფხვიერებით ხასიათდება რაბეპრაზოლის სუბსტანცია.

რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის სუბსტანციის შემცველი ტაბლეტების ქაფის წარმოქმნის უზრუნველსაყოფად, მათ შემადგენლობაში შეტანილია ჩვენს მიერ მოწოდებული მოდელური ქაფწარმოქმნელი სისტემა, რომელიც შედგება შემდეგი ინგრედიენტებისგან: ნატრიუმის ლაურილ სულფატის, ლეციტინის და მეტოცელის E6 PLV კომბინაცია (0,75:1,25:5) – 7; ქსანტანის და გუარის გუმფისი 1:1 თანაფარდობით - 2,0; იზომალტი - 10,0. საკვლევი სუბსტანციების ფიზიკურ-ტექნოლოგიური თვისებების გაუმჯობესების მიზნით გამოყენებულია სხვადასხვა ფუნქციური დანიშნულების დამხმარე ნივთიერებები: დეზინტეგრატორად სახამებლის გლიკოლატ ნატრიუმის, გამჟობავად კი - მაგნიუმის სტეარატის შერჩევა ეფუძნება ლიტერატურის მონაცემებს, რომელთა უპირატესობა დადგენილია ექსპერიმენტული კვლევებით [7]. მეტოცელ E6 PLV შერჩეულია ორი ფუნქციური დანიშნულებით, როგორც ქაფწარმოქმნელი და როგორც შემკავშირებელი [8]. მეტრონიდაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფწარმოქმნელი ტაბლეტების მოსამზადებლად საგრანულაციო აგენტად გამოყენებულია სხვადასხვა კონცენტრაციის პოლივინილ-პიროლიდონის სპირტიანი (96%) ხსნარი.

ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის ფორმულაციებში შეტანა განპირობებულია ერთის მხრივ აქტიურ ფარმაცევტულ ინგრედიენტებზე კუჭის მჟავა არეს უარყოფითი ზემოქმედებისაგან დაცვის მიზნით, კუჭის მჟავიანობის შემცირებით [9] და მეორე მხრივ, ქაფნარმოქმნის პროცესის სტიმულირებისათვის.

რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფნარმოქმნელი ტაბლეტების ფორმულაციები შედგენილია ლიტერატურის მონაცემების და დამხმარე ნივთიერებების ხელმისაწვდომობის გათვალისწინებით. შედეგები მოცემულია N2 ცხრილში.

რაბეპრაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფნარმოქმნელი ტაბლეტები მომზადდა პირდაპირი დაწნეხვით, მეტრონიდაზოლის კი გრანულაციის მეთოდით. ტაბლეტების შეფასება განხორციელდა ტაბლეტების ქაფნარმოქმნის უნარის და ტექნოლოგიური მახასიათებლების მიხედვით (ცხრილი N2).

ცხრილი N2

რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ქაფნარმოქმნელი ტაბლეტების შემადგენლობა

ინგრედიენტები (მგ)	კონტ	F1	F2	F3	F4	F5	კონტ	F6	F7	F8	F9	F10
რაბეპრაზოლი	875	20	20	20	20	20						
მეტრონიდაზოლი							630	500	500	500	500	500
მოდელური ქაფ- ნარმოქმნელი ფხვნილი		5	10	15	20	20		90	78	68	63	40
სახამებლის გლიკო ლატ ნატრიუმი		10	10	12	15	10		10	12	15	17	20
მაგნიუმის სტეარატი		8	8	8	8	8		5	5	5	5	5
ნატრიუმის ჰიდროკარბონატი		827	817	805	792	800		20	25	27	20	40
მეტოცელი E6 PLV		5	10	15	20	17		5	10	15	25	25
პოლივინილპიროლი იდონის ხსნარი,%								3	5	7	10	12
ტაბლეტების მახასიათებლები												
ტაბლეტის წონა (მგ)	875 ±4,0	8 ±4,1	8 ±4,1	8 ±4,2	8 ±4,1	8 ±4,0	630 ±3,7	630 ±3,7	630 ±3,7	630 ±3,6	630 ±3,8	630 ±3,8
ქაფის შემცველობა,%	99,6 ±0,49	99, ±0,55	100 ±0,85	99, ±0,78	99, ±0,68	98, ±0,79	99, ±0,52	99,7 ±0,64	99,8 ±0,81	99,4 ±0,43	98,8 ±0,83	99,6 ±0,54
დიამეტრი (მმ)	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,25	12,21	12,21	12,21	12,21	12,21	12,21
სისქე (მმ)	4,48	4,41	4,41	4,41	4,41	4,41	4,10	4,06	4,06	4,06	4,06	4,06
სიმტკიცე გატეხვაზე (კგ/სმ ²)	2,2 ±0,36	7, ±0,53	11,24 ±0,46	14,1 ±0,51	19,62 ±0,49	23,56 ±0,55	2,8 ±0,42	6,8 ±0,46	10,85 ±0,52	13,8 ±0,53	18,56 ±0,52	22,74 ±0,60
სიმტკიცე ცვეთაზე (%)	3,23	0,67	0,46	0,30	0,16	0,07	3,10	0,72	0,51	0,38	0,20	0,11
დამლაღობა (წთ)	1,5 ±0,29	5,8 ±0,35	7,3 ±0,36	8,7 ±0,44	10,9 ±0,53	13,2 ±0,42	1,4 ±0,25	5,3 ±0,47	6,6 ±0,29	8,2 ±0,35	10,3 ±0,46	12,7 ±0,38
ქაფნარმოქმნელი ტაბლეტების ქაფნარმოქმნის დანყების, ქაფის მოცულობის და ქაფის ნახევრად დამლის დროის განსაზღვრის შედეგები ხელოვნურ კუჭის წვეთში pH-ით 1,2												
ქაფნარმოქმნის დანყების დრო, არა- უმეტეს 5 წთ	-	7,38	5,23	4,45	2,49	1,82	-	2,78	4,03	5,61	6,43	8,75
ქაფის მოცულობა, მლ. არანაკლებ 45 მლ	-	46,2	53,4	57,6	63,7	69,1	-	81,4	76,3	56,1	54,4	46,2
ქაფის ნახევრად დამლის დრო, წთ. არანაკლებ 40 წთ	-	44,3	49,8	57,6	60,3	65,2	-	77,3	72,4	58,3	53,1	42,2

N2 ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ ტაბლეტების კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლებისა და ქაფნარმომქმნის უნარის გათვალისწინებით ოპტიმალურია რაბეპრაზოლის ტაბლეტების F5 ფორმულაცია, მეტრონიდაზოლის კი - F7 ფორმულაცია.

ამგვარად, ჩატარებული ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე მონოდედებულია რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ოპტიმალური შემადგენლობები (ცხრილი N3).

ცხრილი N3 რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ტაბლეტების ოპტიმალური შემადგენლობები

№	დასახელება	ფორმულაციის N და ტაბლეტებში ინგრედიენტების შემცველობა, მგ	
		F5	F7
1	რაბეპრაზოლი	20	-
5	მეტრონიდაზოლი	-	500
6	მოდელური ქაფნარმომქმნელი ფხვნილი	20	78
8	სახამებლის გლიკოლატ ნატრიუმი	10	12
9	ნატრიუმის ჰიდრო კარბონატი	800	25
10	მაგნიუმის სტეარატი	8	5
12	მეტოცელი E6 PLV	17	10
14	პოლივინილპიროლიდონის ხსნარი,%	-	5
14	საერთო მასა	875	630

დასკვნები

- შესწავლილია რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის სუბსტანციების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლები. დადგენილია, რომ რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის სუბსტანციები გამოირჩევიან შედარებით დიდი ზომის ნაწილაკებით, რაბეპრაზოლი მაღალი, მეტრონიდაზოლი კი საშუალო ფხვიერებით.
- ლიტერატურის მონაცემებისა და ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე შერჩეულია დამხმარე ნივთიერებები, დადგენილია მათი რაოდენობრივი თანათარღობები და განსაზღვრულია რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ქაფნარმომქმნელი და კუჭში ხსნადი ტაბლეტების შემადგენლობა.
- რაბეპრაზოლის ქაფნარმომქმნელი ტაბლეტები მომზადდა პირდაპირი დანწეხით, დამხმარე ნივთიერებების, მათ შორის ანტაციდის - ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის გამოყენებით. მეტრონიდაზოლის - კლასიკური სველი გრანულაციით.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Mhaskar RS, Ricardo I, Azliyati A, Laxminarayan R, Amol B, Santosh W, et al. Assessment of risk factors of *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease. *J Glob Infect Dis*. 2013;5:60–7.
- Mentis A, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. (2015) 20(Suppl. 1):1–7.
- Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Future Microbiol* 2010;5:639–48.
- Streubel A, Siepman J, Bodmeier R. Gastro retentive drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3:217–33.
- Anurag Verma, Juhi Dubey, Rahul Rama Hegde, Vaibhav Rastogi, J. K. Pandit//*Helicobacter pylori*: past, current and future treatment strategies with gastro retentive drug delivery systems/*Journal of Drug Target*. 2016.Dec;24(10):897-915.
- Veerapandian Chandrasekar, John Swamy Gabriela, K. Kannan and A. Sangamithra. Effect of foaming agent concentration and drying temperature on physiochemical and antimicrobial properties of foam mat dried powder. *Asian J. Dairy & Food Res.*, 34 (1) 2015: 39-43
- ON PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF ORALLY DISINTEGRATING TABLET OF DIAZEPAM Thesis submitted to the Faculty of Pharmacy, University of Coimbra in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Medicine Technologies July 2014.

8. Granulation techniques & its updated modules/ Esratun Jannat, Abdullah Al Arif, Md. Mehdi Hasan, Abdullah Bin Zarziz and Harun Ar Rashid// The Pharma Innovation Journal 2016; 5(10): 134-141.
9. Sang-Ho Lee and Joo-Eun Kim/ Quality by Design Applied Development of Immediate-Release Rabeprazole Sodium Dry-Coated Tablet // Pharmaceutics 2021, 13, 259. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020259>.

РЕВАЗ ЗАЗАДЗЕ¹, ЛАША БАКУРИДZE¹, ДАЛИ БЕРАШВИЛИ², АЛЕША БАКУРИДZE¹
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФОРМУЛЯЦИИ ЖЕЛУДКОРАСТВОРИМЫХ И ПЕНООБРАЗОВАННЫХ
 ТАБЛЕТОК РАБЕПРАЗОЛА И МЕТРОНИДАЗОЛА**

¹TSMU Департамент фармацевтической технологии, ² Департамент фармацевтической ботаники
 TSMU

РЕЗЮМЕ

После открытия *Helicobacter pylori* были проведены многочисленные исследования по его эффективному уничтожению, как *in vitro*, так и *in vivo*. Были протестированы ингибиторы протонного насоса, антибиотики различных групп, их модифицированная форма лекарственного средства и т. д. Тем не менее, исследования подтверждают, что использование этих средств не достигает желаемого фармакотерапевтического эффекта.

Пены имеют большую сенсорную поверхность, полностью покрывают слизистую мембрану и проникают в нее. Концентрированные растворы не принимаются на месте образования пены, что не вызывает раздражения слизистой оболочки. Характеризуется высокой биодоступностью и быстрым терапевтическим эффектом.

Цель исследования состояла в том, чтобы определить целевую доставку ингредиентов «Золотой стандарт» *H. pylori* - рабепразол и метронидазол, растворимый в желудке и пена.

Принимая во внимание физико-химические и технологические свойства активных фармацевтических ингредиентов, выбираются наполнители, определяются их количественные соотношения и определяется состав рабепразола и метронидазола.

Рабепразол растворимый в желудке и пенистые таблетки готовили путем прямого сжатия с использованием наполнителей, включая антацидный бикарбонат натрия, и метронидазол с классической влажной грануляцией.

რევაზ ზაზადze¹, ლაშა ბაკურიძე¹, დალი ბერაშვილი², ალेशა ბაკურიძე¹
**რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფნარმომქმნელი
 ტაბლეტების ფორმულაციის განსაზღვრა**

¹ თსსუ ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, ² თსსუ ფარმაცევტული ბოტანიკის დეპარტამენტი

რეზიუმე

Helicobacter pylori-ის აღმოჩენიდან დღემდე ჩატარებულია მრავალრიცხოვანი კვლევები, როგორც *in vitro*, ასევე *in vivo* ცდებში, მის ეფექტურ ერადიკაციასთან დაკავშირებით. გამოიცადა პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები, სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკები, მათი მოდიფიცირებული წამლის ფორმები და სხვა. თუმცა, კვლევებით დასტურდება, რომ აღნიშნული საშუალებების გამოყენებით არ მიიღწევა სასურველი ფარმაკო თერაპიული ეფექტი.

ქაფები - მსუბუქი სისტემებია, აქვთ დიდი შეხების ზედაპირი, სრულად ფარავენ ლორწოვან გარსს და აღწევენ მასში. ქაფის წარმოქმნის ადგილას არ მიიღება კონცენტრული ხსნარები, რაც არ ინეგეს ლორწოვანი გარსის გაღიზიანებას. ხასიათდება კარგი ბიოლოგიური შეღწევალობით და სწრაფი თერაპიული ეფექტით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა, *H. Pylori*-ის ერადიკაციის „ოქროს სტანდარტის“ შემადგენელი ინგრედიენტების - რაბეპრაზოლისა და მეტრონიდაზოლისაგან მიზანმიმართული მიწოდების, კუჭში ხსნადი და ქაფნარმომქმნელი ტაბლეტების რეცეპტურის განსაზღვრა.

აქტიური ფარმაცევტული ინგრედიენტების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური თვისებების გათვალისწინებით, შერჩეულია დამხმარე ნივთიერებები, დადგენილია მათი რაოდენობრივი თანაფარდობები და განსაზღვრულია რაბეპრაზოლის და მეტრონიდაზოლის ქაფნარმომქმნელი და კუჭში ხსნადი ტაბლეტების შემადგენლობა.

რაბეპრაზოლის კუჭში ხსნადი და ქაფნარმომქმნელი ტაბლეტები მომზადდა პირდაპირი დაწნეხით, დამხმარე ნივთიერებების, მათ შორის ანტაციდის - ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის გამოყენებით, მეტრონიდაზოლის კი კლასიკური სველი გრანულაციით.

