

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашнєвим

УДК 615. 322: 615.453.6: 615.072

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА СКЛАДУ ТАБЛЕТОК “СИЛІБОР 35”

Т.М.Зубченко, Т.Г.Ярних, М.В.Штейнгарт

Національний фармацевтичний університет

Вивчені фармакотехнологічні властивості субстанцій рослинного походження виробництва ТОВ ФК “Здоров’я” та фірми “IVAX”. Розроблено склад і технологію таблеток “Силібор 35” з уточненням дозування субстанцій, стандартизованих за міжнародними вимогами по стандарту силібініну, із заміною цукрової оболонки на оболонку з плівкоутворюючих речовин. Досліджено вплив допоміжних речовин дезінтегрантів на технологічні показники якості таблеток.

Глобальне і прогресуюче погіршення стану на-
вколишнього середовища, посилення негативно-
го екологічного пресу на людину; неправильний
режим харчування, смажена та гостра їжа, зловживання
алкоголем; стреси; інфекційні захворюван-
ня; вживання деяких лікарських засобів — все це
врешті решт призводить до порушення фермента-
тивної і детоксикаційної функції гепатоцитів [5].

Ослаблений екологією, стресами та хворобами
організм з різноплановими метаболічними і регу-
ляторними порушеннями не взмозі витримати
полідекаментозний натиск синтетичних лікарсь-
ких засобів [7].

Тому розробка високоефективних препаратів
рослинного походження з метою збільшення ефек-
тивності лікування є актуальною проблемою віт-
чизняної фармацевтичної промисловості.

З цієї точки зору на особливу увагу заслугову-
ють гепатопротектори рослинного походження,
що мають комплексний терапевтичний ефект і
характеризуються високою безпекою. Провідне
місце в терапії внутрішніх хвороб займають пре-
парати з вмістом екстракту плодів розторопші
плямистої (*Silybum marianum*) [2].

Силібор, силімарин — сумарні очищені екстракти із плодів розторопші плямистої. Основний дію-
чий початок екстрактів — сукупність флаволігнанів, що
мають фенілхроманову структуру і чинять гепа-
топротекторну дію. Для цієї групи флаволігнанів
було прийнято загальну назву “Силімарин” (*Sili-
marin*) [8, 11, 12, 13, 15, 16].

Таблетки “Силібор” по 0,04 г виробництва ТОВ
“Фармацевтична компанія “Здоров’я” випуска-

ються з 1982 р. у лікарській формі “драже” за
технологією, розробленою Державним науковим
центром лікарських засобів.

Недоліком такої технології є дозування суб-
станції за фізичною масою — 0,04 г силібору на 1
таблетку без перерахування на суму флаволігнан-
ів. Екстракти розторопші стандартизують по сумі
флаволігнанів методом, описаним у Німецькій
фармакопеї 10 вид. Метод заснований на утвор-
енні пофарбованих продуктів взаємодії флаво-
лігнанів з 2,4-динітрофенілгідразином. Як стан-
дарт використовують силібінін-стандарт. Для роз-
рахунків застосовують питомий показник поглинан-
ня пофарбованого продукту взаємодії силібініну з
2,4-динітрофенілгідразином. Цей метод використо-
вується також для стандартизації сировини —
плодів розторопші і готових лікарських препаратів
“Карсил”, “Легалон” і т.п. За даними літератури
найбільш специфічна по відношенню до фла-
волігнанових сполук фенілгідразинова методика
[14]. До 2006 р. силібор, на відміну від усіх закор-
донних субстанцій з розторопші та готових лікарсь-
ких препаратів на основі цих субстанцій, був
стандартизований за методикою утворення ком-
плексів флаволігнанів з алюмінію хлоридом, при-
цьому в якості стандартної речовини використо-
вували стандарт силідіанін. Але стандартизація
вмісту флаволігнанів за реакцією комплексуто-
рення з алюмінію хлоридом є причиною занижен-
ня дози флаволігнанів. Крім того, таблетка “дра-
же” силібору за зовнішнім виглядом не завжди
витримує порівняння з таблетками, вкритими плів-
ковою оболонкою. Як наслідок маємо багатоста-
дійну технологію, за якою дуже складно витриму-
вати всі вимоги до якості препарату.

Метою нашої роботи стало дослідження, спря-
моване на розробку оптимального конкурентоспро-
можного складу та технології одержання препара-
ту “Силібор 35”, таблеток, вкритих плівковою
оболонкою.

Матеріали та методи

Об’єктом дослідження були субстанції: силібор
виробництва ТОВ “Фармацевтична компанія “Здо-
ров’я” та силімарин фірми “IVAX”.

Таблиця 1

Фармакотехнологічні характеристики субстанцій

Параметри	Одиниці вимірювання	Технологічні показники	
		силібор ФК "Здоров'я"	силімарин ФК "IVAX"
1. Втрата в масі при висушуванні	%	3,1	1,8
2. Насипний об'єм -M/V ₀ -M/V ₁₂₅₀	г/мл до усадки після усадки	0,36 0,57	0,30 0,38
3. Плинність X, n = 5	с/100г або г/с	100 1,0	62,5 1,6
4. Кут природного нахилу	град.	48	50
5. Пресуемість (за стійкістю до роздавлювання)	Н	50±5	55±5

Вивчення технологічних властивостей субстанцій проводили за методиками ДФУ [3].

З метою уточнення дозування силібору (силімарину) для кількісного визначення суми флаволігнанів використовували методи спектрофотометрії та високоекспективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), викладені у Фармакопеї Чехії [9]. Прилади: спектрофотометр типу Specord 200 (Німеччина), рідинний хроматограф Agilent 1100 (США), лабораторні ваги Mettler Toledo AB-204 / A.

Експериментальна частина

Для визначення закономірностей процесу таблетування субстанцій рослинного походження для розробки вдосконаленого складу таблеток були вивчені основні фармакотехнологічні характеристики субстанцій силібор виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" та силімарин фірми "IVAX" (Чехія).

Визначення втрати в масі при висушуванні, насипна густина, плинність, пресуемість (за стійкістю до роздавлювання) здійснювалось за фармакопейними методиками [1].

Результати представлені в табл. 1. Вивчення технологічних властивостей субстанцій силібор і силімарин свідчать про недостатню плинність до-

сліджених субстанцій, кількість яких в ядрі становить більше 20%.

Дозування діючої речовини в лікарській формі з показником плинності (100-62,5) (табл. 1) як одного з найбільш важливих технологічних параметрів при розробці таблетованої лікарської форми включає можливість застосування методу прямого пресування. Метод вологої грануляції використовується в технології таблеток "Силібор" 0,04 г. Цей метод доцільно використовувати для запропонованого складу таблеток "Силібор 35" [3, 4, 6].

При розробці і виборі оптимального складу таблеток, що забезпечує необхідні технологічні параметри процесу таблетування для отримання таблеток "Силібор 35", близькими за біофармацевтичними показниками до зареєстрованого раніше складу таблеток "Силібор" по 0,04 г, використовували наступні допоміжні речовини: цукор молочний, крохмаль картопляний, тальк, натрію крохмалюгліколят, натрію кроскармелозу, кальцію стеарат.

Субстанцію вносили в таблеткову масу в передрахунку на 100% вмісту суми флаволігнанів по стандарту силібинін.

Для поліпшення технологічних властивостей комбінацію рослинної субстанції і різних допо-

Таблиця 2

Залежність основних фармакотехнологічних властивостей гранулятів від впливу зволожувача

Параметри, одиниці вимірювання	Середні значення із п'яти вимірювань таблеткових мас зволожених					
	водою	5% розчином метилцелюлози	10% розчином по- лівінілпіролідону	10% крохмаль- ним клейстером	5% розчином плаздону S-630	5% розчином по- ліплаздону XL-10
Плинність, с	35±2	26±5	26±1	14±2	14±1	15±2
Пресуемість (за здатністю до роздавлювання), Н	35±2	52±2	62±2	82±2	84±2	81±2
Вологовміст, %	3±0,1	3,5±0,2	3,7±0,1	3,5±0,1	2,9±0,1	3,2±0,1
Розпадання таблеток, С	360±10	1880±20	1920±20	270±10	340±12	250±20

Таблиця 3

Вплив дезінтегрантів на технологічні характеристики таблеткових мас

Склад маси	Вміст у таблетці, %	Технологічні характеристики			
		плинність, С	пресуємість (за стійкістю до роздавлювання), Н	стираність, %	розпадання, С
Склад 1					
Силібор або силімарин	21,55 (17)	25,9±1 21,2±1	60±4 65±2	1,05±0,05 1,05±0,05	1200±20 1260±20
Крохмаль картопляний	10				
Лактози моногідрат	66-72				
Тальк	1,0				
Кальцію стеарат	1,0				
Склад 2					
Силібор або силімарин	21,55 (17)	14,3±1 12,5±1	80±4 84±2	0,56±0,05 0,55±0,05	270±10 240±10
Крохмаль картопляний	10,0				
Лактози моногідрат	66-72				
Натрію крохмалю гліколят	1,0				
Кальцію стеарат	1,0				
Склад 3					
Силібор або силімарин	21,55 (17)	16,8±1 14,7±1	78±4 80±2	0,75±0,05 0,70±0,05	240±10 210±20
Крохмаль картопляний	10				
Лактози моногідрат	66-72				
Натрію кроскармелози	1,0				
Кальцію стеарат	1,0				

міжних речовин піддавали вологому гранулюванню [3, 4, 6].

При вивченні впливу зв'язувальних речовин на фізико-хімічні властивості грануляту та показники якості таблеток в лабораторних умовах нами використовувались як зволожувачі агенти: 5% розчин метилцелюлози, 10% крохмальний клейстер, воду очищено, 10% водний розчин ПВП, 5% розчин плаздону S 630 та поліплаздону XL 10. Кількість зволожувача у кожному випадку визначали експериментально до отримання маси, що вільно гранулюється. Грануляцію проводили шляхом протирання зволоженої (заздалегідь перемішаної протягом 10 хв до рівномірного розподілу компонентів) маси через сито плетене з діаметром отворів сітки 1 мм.

Результати представлені в табл. 2.

Після висушування та сухої грануляції маси її опудрювали та передавали на таблетування до лабораторної таблеткової машини типу РТМ-12.

Ядра таблеток діаметром 9 мм і середньою масою 0,29 г аналізували за показниками: пресуємість (за стійкістю до роздавлювання), розпадання, стираність [1]. Результати наведені в табл. 3.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень впливу зволожувачів на основні фармакотехнологічні властивості гранулятів (табл. 2) показали, що використання води очищеної виключає одержання якісного грануляту, залишається мала плинність грануляту, висока стираність ядер, недостатня стійкість до роздавлювання. При використанні водних розчинів полівінілпіролідону та метилцелюлози для зволоження маси спостерігається залипання маси до прес-інструменту. Крім того, при зволоженні 10% розчином полівінілпіролідону ядра таблеток не витримують вимоги ДФУ щодо розпадання. Час розпадання перевищує 30 хв. При зволоженні 5% розчином метилцелюлози відбувається ущільнення каркасу таблеток у процесі зберігання, час розпадання має тенденцію до збільшення.

Найкращі результати дає зволоження 5% розчином плаздону S-630, поліплаздону XL-10, крохмального клейстеру 10% (табл. 2).

Склад допоміжних речовин для ядра таблетки було підібрано за наступним принципом: для збереження маси таблетки із плівковою оболонкою, ідентичною масі таблетки попереднього складу —

300 мг, в якому 50% від маси таблетки становила цукрова оболонка, було збільшено масу ядра за рахунок лактози моногідрату, що входила в по-передній склад оболонки, а в якості розпушувача залишили крохмаль картопляний. При цьому його кількість у складі ядра не змінилася, а процентний вміст крохмалю зменшився до 10% замість 20% у попередньому складі, що призвело до погіршення розпадання таблеток. У цьому співвідношенні крохмаль як дезінтегрант не забезпечує необхідне розпадання. Проведені дослідження по заміні тальку на стадії опудрювання еквівалентною кількістю натрію крохмалю гліколят або натрію кроскармелози, що мають кращі розпушуючі властивості та надають ядру більшої стійкості до роздавлювання і одночасно виконують функцію тальку як ковзного, матеріали показали, що при цьому розпадання таблеток істотно поліпшилось (табл. 3). Натрію крохмалю гліколят та натрію кроскармелози допоміжні речовини мають властивості супердезінтегрантів та забезпечують оптимальну плинність таблеткової маси. Завдяки великій дисперсності часток останніх вони сприяють вирівнюванню жорсткості поверхні гранул, поліпшуючи плинність таблеткової маси. Разом з тим введення у склад ядра як допоміжних речовин натрію крохмалю гліколят або натрію кроскармелози навіть у кількості 1% сприяє проникненню вологи в середину таблетки, руйнуючи її структуру завдяки властивості сильно набухати (табл. 3) (тест на розпадання). Ефект змазування маси для таблетування забезпечує кальцію стеарат у кількості 1%. Плинність отриманих таблеткових мас склада 14,3с – 16,8с, що є достатнім показником для одержання таблеток однорідних за масою.

Аналізуючи склад ядра таблеток “Силібор 35”, приходимо до висновку, що оптимальним зволожувачем можна вважати 10% крохмальний клейстер, тому що крохмаль картопляний використовується і в якості розпушувача, а на стадії опуд-

рювання замість тальку вводять до складу натрію крохмалю гліколят або натрію кроскармелозу.

Масу ядра необхідно було збільшити, щоб зберегти масу таблетки із плівковою оболонкою, рівною масі попереднього складу таблетки – 300 мг.

Ядро таблетки виготовлене за новою технологією і відповідає вимогам ДФУ за показниками стираності та стійкості до роздавлювання, що дає можливість нанесення оболонки з водної дисперсії плівкоутворюючих речовин [10]. Нова оболонка таблеток “Силібор 35” зазнала істотних змін, але при цьому цукор у складі оболонки було замінено лактозою, введеною в ядро. Крім того, плівкова оболонка дозволила значно знизити енергозатрати на проведення цієї стадії, а головне підвищити стабільність діючих речовин у процесі зберігання таблеток. Введення як розпушувача натрію крохмалю гліколят або натрію кроскармелози в кількості до 1% додатково до крохмалю дозволило одержати зрівнюване розпадання меншого ядра зареєстрованого складу та більшого ядра запропонованого складу. Одержані таблетки відповідають вимогам ДФУ за фармакотехнологічними показниками (табл. 3). Використання в якості основної сировини субстанцій силібору (ФК “Здоров’я”) та силімарину (фірми “IVAX”) на технологічні показники не впливає.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені фармакотехнологічні властивості субстанцій із плодів розторопші плямистої виробництва ТОВ ФК “Здоров’я” та фірми “IVAX” (Чехія), що дозволило вибрати допоміжні речовини для розробки нового складу таблеток “Силібор 35”.

2. Досліджено можливість заміни типу оболонки та вплив зволожувачів і розпушувачів на фармакотехнологічні властивості таблеткових мас і вибір технології виробництва таблеток “Силібор 35” із заміною цукрової оболонки на оболонку з плівкоутворюючими речовинами.

3. Вивчені показники якості таблеток “Силібор 35”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — С. 160-163; 525.
2. Дроговоз С.М., Бородіна Т.В., Гарник Т.П., Ісакова Т.І. // Фітомедична терапія в Україні. — 1988. — №2-3. — С. 13-16.
3. Казаринов Н.А., Штейнгарт М.В., Скаун Н.Н. // Фармаком. — 1999. — №3/4. — С. 47-52.
4. Пащенева Р.О. Розробка складу та технології твердих лікарських засобів серцево-судинної дії: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1997. — 160 с.
5. Сердюк А.М. // Довкілля та здоров’я. — 1998. — №2 (5). — С. 30-35.
6. Технология и стандартизация лекарственных средств: Сб. научн.тр. — Х.: ИГ “РИРЕГ”, 2000. — Т. 2. — С. 448-449.
7. Толстой М.І. // Екологія довкілля та безпека життєдіяльності. — 2002. — №2. — С. 7-9.
8. Cade D., Cole E.T., Mayer J-Ph., Wittwer F. // AstaPharm. Technol. — 1987. — Vol. 33, №2. — P. 97-100.
9. Czech. Pharmacopoeia 1997, Suppl. 1999.
10. Kazarinov N., Borisenko J., Shevchenko S., Shteingart M. Use of polymer materials in creation of oral forms with controlled physico-chemical and biopharmaceutical properties / Intern. Seminar Novel drug formulation systems and delivery devices. — Riga, May 20-24. — 1991. — P. 12.

11. Leng Peschulov E. // *Phytotherapy Res.* — 1996. — 10 (Suppl. 1). — P. 25-26.
12. Leng-Peschulov E., Strenge-Hesse A.Z. // *Phytother.* — 1991. — №12. — P. 162-174.
13. Peter A., Hansel R. // *Tetrahedron Let.* — 1968. — №25. — P. 2911-2916.
14. Shulz H.U., Schuer M., Krumbilgel G. et al. // *Forsch. Drug Res.* — 1995. — №45. — P. 61-64.
15. Wagner H., Horhammer L., Munster R. // *Forsch. Drug Res.* — 1968. — №18 (6). — P. 688-696.
16. Wagner H., Diesel P., Selts M. // *Forsch. Drug Res.* — 1980. — №24. — S. 466-471.

УДК 615.322:615.453.6:615.072

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТАБЛЕТОК "СИЛИБОР 35"

Т.Н.Зубченко, Т.Г.Ярных, М.В.Штейнгарт

Изучены фармакотехнологические свойства субстанций растительного происхождения производства ООО ФК "Здоров'я" и фирмы "IVAX". Разработаны состав и технология таблеток "Силибор 35" с уточнением дозирования субстанций, стандартизованных по международным требованиям стандарту силибинин с заменой сахарной оболочки на оболочку из пленкообразующих веществ. Исследовано влияние вспомогательных веществ дезинтегрантов на технологические показатели качества таблеток.

UDC 615.322:615.453.6:615.072

THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE "SILIBOR 35" TABLETS COMPOSITION

T.N.Zubchenko, T.G.Yarnykh, M.V.Steingart

The pharmaco-technological properties of the substances of plant origin produced by the pharmaceutical company "Zdorov'je", Ltd. and IVAX firm have been studied. The composition and the formulation of "Silibor 35" tablets have been developed with the specification of dosing of the substances standardized by the international requirements for Silibinin standard and the change of the sugar coating to coating with the film-forming substances. The influence of the auxiliary substances of disintegrators on the technological indexes of tablets' quality has been investigated.