Рекомендована д.ф.н., професором В.Г.Дем'яненком

УДК 616.13-004.6:638.16:638.138.1:547.461.4

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З ОБНІЖЖЯМ БДЖОЛИНИМ, МЕДОМ ЛІОФІЛІЗОВАНИМ ТА КИСЛОТОЮ БУРШТИНОВОЮ

О.І.Тихонов, А.Ю.Тимченко

Національний фармацевтичний університет

Вивчені фізико-хімічні та технологічні властивості субстанцій. Розроблено склад та технологія таблеток. Вивчено вплив допоміжних речовин на показники якості таблеток. Експериментально обгрунтовано застосування методу вологої грануляції. Проведено дослідження процесу грануляції та впливу виду і концентрації зв'язувальної речовини на технологічні властивості грануляту та показники якості таблеток.

Атеросклероз є однією з найчастіших хвороб сучасності. Практично у кожної дорослої людини стінки кровоносних судин, а разом з ними і протоки залоз "забруднені" всілякими відкладеннями, тому виділення в кров гормонів і антитіл зменшується. На фоні цього виникає ендотеліальна дисфункція, судинне запалення, нагромаджується холестерин, кальцій і продукти розпаду клітинних елементів, внаслідок чого стінки артерій ущільнюються і втрачають еластичність, виникають атеросклеротичні бляшки, в результаті чого зменшується швидкість потоку крові і виникає нестача кисню, що надходить до тканин і органів.

Лікувальні заходи направлені на власне атеросклерозний процес з метою попередження його прогресування і відновлення кровопостачання тих областей, де є ішемія тканин. Призначається певний руховий режим і спеціальна дієта, направлена на корекцію ліпідного обміну. При високій гіперхолестеринемії призначаються лікарські засоби, які знижують синтез холестерину або прискорюють його метаболізм. Для відновлення кровопостачання в уражених судинах застосовуються судинорозширювальні препарати, антиоксиданти, антикоагулянти і дезагреганти, які поліпшують мікроциркуляцію [1, 5].

Значну роль у профілактиці і лікуванні атеросклерозу різної локалізації відіграють продукти бджільництва, які мають антисклеротичну дію і покращують гемодинаміку в уражених артеріальних басейнах. До того ж продукти бджільництва мають ряд переваг порівняно з синтетичними препаратами: різноманітність фармакодинамічних ефектів, мінімальний негативний вплив на організм, незначна токсичність, відсутність звикання, тому обніжжя бджолине та мед найчастіше застосовують у лікуванні та профілактиці атеросклерозу.

Бджолине обніжжя відрізняється високою терапевтичною активністю. Значний вміст біологічно активних компонентів — практично всього комплексу незамінних амінокислот, вітамінів групи В, вітамінів А, Е, Д, каротиноїдів, рутину, ненасичених жирних кислот, мікроелементів — підтверджує вживання бджолиного обніжжя для профілактики та лікування хворих на атеросклероз [6, 14].

Іншим компонентом лікарської форми є мед — один з поширених дієтичних продуктів, який містить також комплекс високозасвоюваних поживних компонентів, має низку виняткових лікувальних властивостей. Вміст різних вітамінів (фолієвої кислоти, рибофлавіну, тіаміну та ін.), унікальний мікроелементний склад, низка ферментів, амінокислот підтверджують його терапевтичні, цілющі властивості [2, 7, 14]. У зв'язку з цим метою досліджень стала розробка оптимального складу і технології таблетованої лікарської форми на основі обніжжя бджолиного та меду ліофілізованого.

Для підвищення енергоутворення у складі таблеток запропоновано використання кислоти бурштинової — органічної речовини, однієї з ключових складових циклу Кребса. Її перетворення в організмі пов'язано з продукцією енергії, необхідної для життєдіяльності. Потужність системи енергопродукції, яка використовує бурштинову кислоту, істотно перевершує всі інші системи енергоутворення організму [5]. Це вказує на високий рівень антигіпоксичної дії кислоти бурштинової, що є вкрай важливим для ішемізованих у результаті порушення кровотоку тканин.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження стали: мед ліофілізований (проект АНД), обніжжя бджолине (ДСТУ 3127-95), кислота бурштинова (ДСТУ 6341-75). Були досліджені фізико-хімічні та технологічні властивості субстанцій та їх сумішей. Як допо-

Таблиця 1

Технологічні властивості субстанцій

Субстанція	Насипна густина, г/мл	Плинність, с/100 г	Вологовміст, %	Кут природного відкосу, град	Пресуємість за стійкістю до роздавлювання, Н
Обніжжя бджолине	0,33±0,03	відсутня	5,26±0,08	53,4±0,6	16±4
Мед ліофілізований	0,38±0,03	27,2±0,9	3,01±0,01	36,3±0,5	82±6
Кислота бурштинова	0,65±0,02	19,3±0,5	1,63±0,05	42,6±0,3	58±4
Суміш обніжжя бджолиного, меду ліофілізованого, кислоти бурштинової (2:3:1)	0,47±0,05	23,3±0,6	3,73±0,02	47,3±0,2	43±3

міжні речовини застосовували крохмаль (ГОСТ 7699-78), целюлозу мікрокристалічну (ТФС 42-2185-93), магнію стеарат (ТФС 42У-212-10-53-99), натрію кроскармелозу (Європейська фармакопея, 1997, с. 1370), аеросил (ГОСТ 14922 — 77), тальк (ТФС 42-2550-95).

Для поліпшення технологічних властивостей порошки піддавали вологому гранулюванню. В ході експерименту були застосовані такі зволожувачі, як вода очищена, спирт етиловий 95%, 5% та 10% розчини крохмалю, 10% та 15% розчини полівінілпіролідону.

Змішування порошків здійснювали у такій послідовності: до просіяних крізь сито субстанцій додавали натрію кроскармелозу, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль та 50% аеросилу розрахованого на таблеткову масу. Потім суміш зволожували, вологу масу гранулювали крізь сито. Сушіння гранул здійснювали у сушильній шафі поличного типу при t 40°±1°С. Висушені гранули знову піддавали грануляції крізь те ж сито. Далі гранули опудрювали залишком аеросилу, тальком та магнію стеаратом і таблетували на настільній таблетковій однопуансонній машині марки "Engler" с пуансонами діаметром 12 мм, що мають глибоку сферу, отримували таблетки середньою масою 0,55±0,08 г.

Одержані таблетки контролювали за зовнішнім виглядом, стійкістю до роздавлювання, розпаданням та середньою масою [3].

Результати та їх обговорення

Незручність пресування таблеткованих мас, що містять легкоплавкі речовини (мед ліофілізований), полягає в їх фізико-хімічних і технологічних властивостях (табл. 1), таких як низький показник пресуємості, незначна стійкість до роздавлювання, низька плинність та температура плавлення, що вказують на неможливість застосування методу прямого пресування для одержання таблеток [11]. Крім того, у процесі зберігання збільшується вологовміст субстанцій. Підвищення вологовмісту може призвести до зміни фізико-механічних властивостей таблеток як при їх одержанні, так і в процесі зберігання [4, 9].

Тому є очевидним неможливість одержання таблеток методом прямого пресування без дода-

Таблиця 2

Склад таблеткових мас, виготовлених на основі кислоти бурштинової, обніжжя бджолиного, меду ліофілізованого

Субстанція, г	№ складу											
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12
Мед ліофілізований	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
Обніжжя бджолине	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
Кислота бурштинова	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Натрію кроскармелоза	—	—	—	0,026	0,026	0,026	0,026	0,055	0,055	0,055	0,077	0,066
Крохмаль	0,150	0,082	0,056	0,062	0,062	0,062	0,0816	0,070	0,0595	0,0545	0,071	0,076
Мікрокристалічна целюлоза	0,112	0,062	0,062	0,066	0,066	0,066	0,0716	0,0775	0,0660	0,056	0,045	0,066
Аеросил	0,012	0,006	0,006	0,066	0,006	0,006	0,0052	0,011	0,011	0,011	0,0055	0,011
Тальк	—	—	—	0,010	0,010	0,010	0,0104	0,011	0,011	0,011	0,011	0,0055
Магнію стеарат	0,006	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,0082	0,0055	0,0055	0,0055	0,0055	0,0055
Магнію карбонат	0,05	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	—	—	—	—	—	—
Kollidon CL	—	—	0,026	—	—	—	—	—	0,022	0,015	0,015	—

Таблиця 3

Технологічні характеристики таблеткових мас

Параметри	№ складу											
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12
Плинність, с/100 г	19,19±0,02	17,76±0,04	20,37±0,05	21,19±0,01	19,57±0,08	18,45±0,03	23,04±0,04	15,15±0,6	18,46±0,02	16,03±0,04	16,31±0,01	14,88±0,05
Насипна густина, г/мл	0,42±0,04	0,41±0,07	0,48±0,05	0,50±0,04	0,41±0,06	0,59±0,01	0,53±0,01	0,34±0,04	0,43±0,08	0,46±0,03	0,59±0,02	0,62±0,05
Вологовміст, %	5,13±0,03	5,53±0,05	5,25±0,02	6,53±0,06	2,81±0,04	5,02±0,03	3,63±0,05	3,53±0,02	3,45±0,04	2,67±0,03	2,68±0,05	2,94±0,01
Стійкість таблеток до роздавлювання, Н	15±2	20±3	25±2	42±4	49±1	30±2	50±8	53±5	56±2	85±3	72±3	90±4
Розпадання таблеток, с	540±9	660±11	540±10	—	600±11	360±15	900±12	840±6	540±13	1260±11	1680±10	960±9

вання допоміжних речовин. Це зумовило пошук допоміжних речовин, які збільшують міцність таблеток (зв'язувальних речовин), зменшують час розчинності таблеток (розпушуючих речовин) та покращують плинність таблеткової маси (ковзних речовин) [10, 12].

Далі нами було виготовлено суміші з різним співвідношенням допоміжних речовин (табл. 2). Аналіз даних стосовно розпадання отриманих таблеток показав, що для поліпшення цього показника необхідно використовувати розпушуючі речовини. Збільшення кількості крохмалю у складі №7 та №8 не забезпечувало оптимальний час розпадання таблеток, тому до них було введено допоміжну речовину, що має досить значну розпушуючу дію, а саме натрію кроскармелозу. В результаті було встановлено, що застосування цієї речовини у комбінації з крохмалем дозволяє одержати необхідний час розпадання таблеток.

Таблетки за складом №1, 2, 3 одержували методом прямого пресування. Технологічні показники таблеткових мас наведені у табл. 3.

Як свідчать дані, наведені в табл. 3, введення ковзних та змащувальних речовин (магнію стеарату, аеросилу, тальку) дещо підвищило плинність мас, але показник пресуємості є відносно низьким. Для поліпшення цього показника до складу таблеткової маси було введено мікрокристалічну целюлозу, що покращило пресуємість, але не суттєво.

Подальші дослідження були направлені на вибір оптимальної зв'язуючої речовини в методі вологого гранулювання.

Згідно з літературними даними як зв'язувальну речовину при вологому гранулюванні для гідрофобних, гігроскопічних і нестійких препаратів, а також таких, що містять природні субстанції, використовують спирт етиловий, крохмальний клейстер та інші зволожувачі [8, 15].

Поряд з іншими факторами зволожувач визначає технологічні характеристики матеріалу (його поведінку під час пресування) та чинить вплив на міцність, розпадання, зовнішній вигляд таблетки [4, 13].

Нами також було проведено порівняльні дослідження впливу ряду зв'язуючих речовин на

Таблиця 4

Показники якості грануляту, виготовленого із використанням різних зволожувачів

Показник	Зволожувач					
	5% крохмальний клейстер	10% крохмальний клейстер	10% полівініл-піролідон	15% полівініл-піролідон	Спирт 96°	Вода очищена
Плинність, с/100 г	14,84±0,04	16,84±0,05	31,06±0,06	15,55±0,02	13,48±0,05	39,68±0,03
Вологовміст, %	2,94±0,03	4,32±0,05	2,63±0,08	5,28±0,04	2,81±0,06	5,13±0,02
Насипна густина, г/мл	0,47±0,04	0,29±0,08	0,42±0,02	0,36±0,05	0,49±0,03	0,39±0,02

Таблиця 5

Показники якості таблеток, виготовлених із використанням різних зволожувачів

Показник	Зволожувач					
	5% крохмальний клейстер	10% крохмальний клейстер	10% полівініл-піролідон	15% полівініл-піролідон	Спирт 96°	Вода очищена
Стійкість до роздавлювання, Н	90,5±0,5	102±4	76±5	85±8	55±3	52±3
Розпадання, с	570±10	1080±12	1020±18	1680±13	600±11	900±10

основні технологічні властивості грануляту та показники якості одержаних таблеток. Кількість зволожувача у кожному випадку визначали експериментально до отримання маси, що вільно гранулюється.

Результати досліджень (табл. 4) показали, що використання води очищеної виключає одержання якісного грануляту, спричиняє незадовільну плинність та залипання маси до прес-інструменту. При зволоженні 10% та 15% розчинами полівінілпіролідону властивості грануляту мають задовільні показники, але за рахунок значного ущільнення час розпадання таблетки суттєво зростає (табл. 5). Оптимальним зволожувачем слід вважати 5% крохмальний клейстер, тому що таблетки, одержані за допомогою цього зволожувача, мають достатню стійкість до роздавлювання, а час розпадання становить 10-15 хв. Таким чином встановлено, що якість таблеток за складом № 12, отриманих методом вологої грануляції із 5% крохмальним клейстером в якості зволожувача, відповідає вимогам ДФУ.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено оптимальний склад і технологію таблетованої лікарської форми на основі обніжжя бджолиного, меду ліофілізованого та кислоти бурштинової.

2. Вивчені фізико-хімічні та технологічні властивості субстанцій, що дозволило провести цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки таблетованої форми препарату.

3. Експериментально обгрунтовано застосування методу вологої грануляції для одержання таблеток.

4. Проведено дослідження процесу грануляції та впливу виду і концентрації зв'язувальної речовини на технологічні властивості грануляту та показники якості таблеток. Для одержання якісних таблеток рекомендовано застосовувати 5% крохмальний клейстер.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бауэр В. // Словакофарма ревю. — 1997. — Т. VII, №2. — С. 38-44.*
2. *Галлиновский С.П. // Апитерапия сегодня: Сб. 7. — Рыбное, 2000. —С. 79-82.*
3. *Державна фармакопея України // Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.*
4. *Казаринов Н.А., Штейнгард М.В., Скакун Н.Н. // Фармаком. — 1999. — №3/4. — С. 47-52.*
5. *Константинов В.В., Жуковский Г.С., Константинова О.Д. и др. // Терапевтический архив. — 1997. — №1. — С. 12-14.*
6. *Тихонов А.И., Создавичный К., Тихонова С.А. и др. // Пыльца цветочная (обножка пчелиная) в фармации и медицине. — Х.: Изд-во НФаУ, Оригинал, 2006. — 308 с.*
10. *Lewis A. and Martine De Luis // AAPSPharmSci. — 2001. — Vol. 3, №3. — P. 8-11.*
7. *Bakier S. // Mat. XXXIX Naukowej Konfer. Pszczelarskiej, Pulawy. — 2002. — S. 95-97.*
9. *Kornchankul W., Paric N., Sacr A. // Drags made Germ. — 2001. — Vol. 44, №3. — P. 78-87.*
15. *Watano S., Takashima H., Miyanami K. // Chem. Pharm. Bull. — 1997. — Vol. 45, №7. — P. 1193-1197.*
13. *Silva G.D., Publio M.C., Olivera W.P. // Drug Dev. And Ind. Pharm. — 2001. — Vol. 27, №3. — P. 213-219.*
12. *Siva Vaithiyalingam // Pharm. Technol. — 2000. — Vol. 42, №6. — P. 420-421.*
11. *T. Sam // Drag Information J. — 2000. — №34. — P. 875-894.*
8. *Buhler V., Kollidon // BASF. — 1999. — P. 251.*
14. *Waring C. Jamp D.R. Rafter // Beekeeping in Cambodia with Apis dorsata, Bee world. — 2004. — Vol. 85, №1. — P. 14-18.*

УДК 616.13-004.6:638.16:638.138.1:547.461.4

ИССЛЕДОВАНИЕ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК С ОБНОЖКОЙ ПЧЕЛИНОЙ, МЕДОМ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫМ И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ

А.И.Тихонов, А.Ю.Тимченко

Изучены физико-химические и технологические свойства субстанций. Разработан состав и технология таблеток. Изучено влияние вспомогательных веществ на показатели качества таблеток. Экспериментально обосновано применение метода влажной грануляции. Проведены исследования процесса грануляции, влияния вида и концентрации связующего вещества на технологические свойства гранулята и показатели качества таблеток.

UDC 616.13-004.6:638.16:638.138.1:547.461.4

THE RESEARCH IN DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION OF TABLETS WITH BEE DUST, LYOFILIZIED HONEY AND THE SUCCINIC ACID

A.I.Tikhonov, A.Yu.Timchenko

The physical and chemical and technological properties of substances have been studied. The composition and formulation of tablets has been developed. The influence of auxiliary substances on the tablet quality indexes has been studied. The application of the wet granulation method has been experimentally substantiated. The research of the granulation process, the influence of the type and the concentration of a binding substance on the technological properties of a granulate and the tablet quality indexes has been conducted.