

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.014.21 : 615.453.6 : 582.783.2

РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ СЕМЯН ВИНОГРАДА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Б.А.Сагиндыкова, А.И.Тихонов, Д.С.Исабекова

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия
Национальный фармацевтический университет

Проведены исследования по разработке таблеток с сухим экстрактом семян винограда с модифицированным профилем растворения. Разработаны составы таблеток-ядер с пролонгированным эффектом высвобождения. Изучены пленкообразующие полимеры, пролонгирующие действие таблеток. На основе подбора вспомогательных веществ разработана технология таблеток с двухслойным водорастворимым покрытием.

Лекарственные формы с модифицированным высвобождением — это относительно новая группа лекарственных форм. В настоящее время разработаны и применяются препараты с модифицированным высвобождением практически всех известных лекарственных форм.

В зависимости от степени управления процессом высвобождения они подразделяются на лекарственные формы с контролируемым высвобождением и пролонгированные [1].

Технология разработки лекарственных форм с контролируемым высвобождением достаточно сложная и требует определенных условий.

Создание пролонгированных лекарственных форм представляет большие возможности технологическим разработкам в этой области [9-12].

Сущность технологического метода пролонгации заключается в выборе определенного носителя лекарственного вещества, количества и вида вспомогательных веществ, определенных технологических операций, которые позволят создать матричную систему или каркасообразующую структуру и т.п. При этом достигается терапевтически оптимизированный и заданный профиль высвобождения лекарственного вещества, увеличивается срок действия и интервал между приемами лекарства, нередко уменьшается токсичность [8].

Известно, что одним из способов пролонгирования действия лекарственного вещества является покрытие пленкообразующей смесью непосредственно гранул, предназначенных для таблетирования,

и таблеток-ядер (двухслойное таблеточное покрытие) [3, 4, 6].

Нами проведены исследования по разработке научно-экспериментальных подходов к созданию таблеток с сухим экстрактом семян винограда (СЭСВ) с модифицированным высвобождением - таблеток с двухслойным покрытием.

Экспериментальная часть

Для исследования возможности создания ретардных таблеточных покрытий выбраны пленкообразующие полимеры: поливиниловый спирт (ПВС), этилцеллюлоза (ЭЦ), метилцеллюлоза (МЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) и карбомер.

Нами были составлены несколько прописей модельных таблеток с различным содержанием вспомогательных веществ. Составы модельных ядер представлены в табл. 1.

В состав всех прописей модельных таблеток введен сухой экстракт семян винограда в количестве 0,300 г, в дозе в 2 раза превышающей однократную дозу экстракта, так как препарат предназначен для пролонгированного действия с сокращением суточной дозы лекарственного вещества.

Средняя расчетная масса таблеток составляет 0,630 г.

Гранулы для таблетирования готовили методом влажного гранулирования.

Результаты и их обсуждение

Нами были определены технологические свойства полученных гранул, которые представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, состав №1 имеет низкие технологические показатели, не позволяющие получать таблетки соответствующего качества. Технологические свойства составов №2-№5 находятся в пределах, при которых можно производить процесс прессования таблеток. Таблетирование составов модельных смесей таблеток №2-5 проводили на лабораторном гидравлическом пресс-инструменте при давлении прессования 100 МПа. Полученные модельные таблетки-

Таблица 1

Состав модельных таблеток-ядер

Наименование ингредиентов	Модельные составы, мг				
	№1	№2	№3	№4	№5
Сухой экстракт семян винограда	300	300	300	300	300
Кальция гидрофосфата дигидрат	148,2	—	—	194,0	168,7
Коллидон VA 64	—	—	—	113,3	113,3
Молочный сахар	148,2	301,2	304,0	—	—
Этилцеллюлоза	—	—	—	10,7	30,0
ГПМЦ	15,6	—	9,5	—	—
МЦ	—	—	4,5	—	—
Карбомер	—	10,8	—	—	—
Кальция стеарат	6,0	6,0	—	6,0	6,0
Тальк	6,0	6,0	6,0	—	6,0
Аэросил	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0

Таблица 2

Технологические характеристики гранулятов

Составы гранулята модельных таблеток-ядер	Качественные показатели гранулятов		
	сыпучесть, г/с	насыпная плотность, кг/м ³	прессуемость, кг
1	3,80	260	3,9
2	3,40	430	6,8
3	4,80	620	7,2
4	4,40	360	4,8
5	5,20	440	4,4

ядра имеют диаметр 13 мм, среднюю массу 0,630 г. Модельные таблетки-ядра были испытаны на прочность (на сжатие и истирание).

Результаты определения указанных технологических характеристик модельных таблеток-ядер представлены в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что модельные таблетки-ядра изучаемых составов, содержащие различные ретард-полимеры, обладают высокими значениями механической прочности и пригодны для нанесения таблеточных покрытий.

С целью установления влияния пленкообразующих составов, нанесенных на гранулы до таблетирования, на высвобождение действующего вещества и их пролонгирующее действие в таблет-

ках-ядрах нами проведены испытания по тесту “Растворение” по ГФ РК т.1., где при стандартных условиях определяли скорость высвобождения 75% сухого экстракта семян винограда.

Результаты исследований приведены на рис. 1. Из данных рис. следует, что из состава №1 75% действующего вещества обнаружено через 45 мин, эффект пролонгирования высвобождения не достигнут. В таблетках-ядрах из составов №2 и 3 наблюдается умеренная пролонгация высвобождения в опытах *in vitro*, требуемое количество СЭСВ найдено через 5 и 6 ч соответственно. В составах №4 и 5 отмечается наиболее высокий пролонгирующий эффект — через 10 ч. Однако, учитывая большее содержание этилцеллюлозы (гранулирующего полимера) и скользящих веществ в составе №5 по сравнению с составом №4 при одинаковом времени пролонгации, состав №5 исключен из дальнейших исследований. Модельные таблетки-ядра составов №1, 2, 3 также исключены из дальнейших исследований из-за низкого показателя пролонгации.

Для дальнейших исследований выбраны модельные таблетки-ядра — состав №4.

Таким образом, нами разработан состав таблеток-ядер с СЭСВ, обеспечивающий пролонгиро-

Таблица 3

Технологические характеристики таблеток-ядер

Показатели прочности	Составы			
	2	3	4	5
Сжатие, кг	6-7	9-10	6-6,5	5-8
Истираемость, %	98,9	99,4	99,7	98,6

Модельные составы пленкообразующих растворов

Полимеры	Количество, %	Вспомогательные вещества				
		масло касторовое	твин-80	масло вазелиновое	титана диоксид	рибофлавина мононуклеотид
ГПМЦ	—	—	0,05-0,1	0,01-0,03	0,02	0,06
ЭЦ	3,0-3,2	0,01-0,03	—	—	0,02	0,03
Карбомер	—	—	0,05-0,1	0,01-0,03	0,03	0,05
ПВС	5,5-6,0	0,04	—	—	0,05	0,06

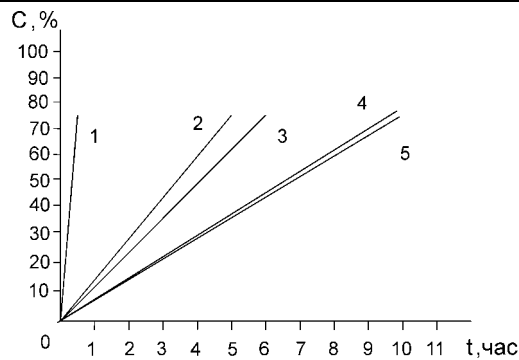


Рис. 1. Кинетика высвобождения сухого экстракта семян винограда из таблеток-ядер.

вание высвобождения основного вещества в течение 10 ч.

С целью подбора состава и технологии пленкообразующих растворов для нанесения таблеточных покрытий, способных замедлять высвобождение действующего вещества, нами изучены следующие полимеры: ПВС, ЭЦ, ГПМЦ, карбомер.

Выбранные нами пленкообразующие и другие вспомогательные вещества хорошо известны и широко используются в химико-фармацевтической промышленности. Поэтому, используя литературные данные о концентрации растворимости вспомогательных веществ, нами составлены модельные образцы пленкообразующих растворов [2, 5, 7], которые приведены в табл. 4.

Растворы пленкообразователей были приготовлены по соответствующей технологии в зависимости от их свойств.

В лабораторных условиях пленкообразующие растворы с различными ретард-полимерами были нанесены на модельные таблетки-ядра с СЭСВ при помощи пульверизатора в количестве 3-5% от средней массы загруженных в дражировочный котел таблеток-ядер методом непрерывного распыления и сушки.

Таким образом, нами получены таблетки с СЭСВ с двухслойным покрытием желтого цвета и со средней массой $655 \pm 3,6$ мг.

Первый слой покрытия образован путем нанесения пленкообразующих растворов, приготовленных на основе различных ретард-полимеров,

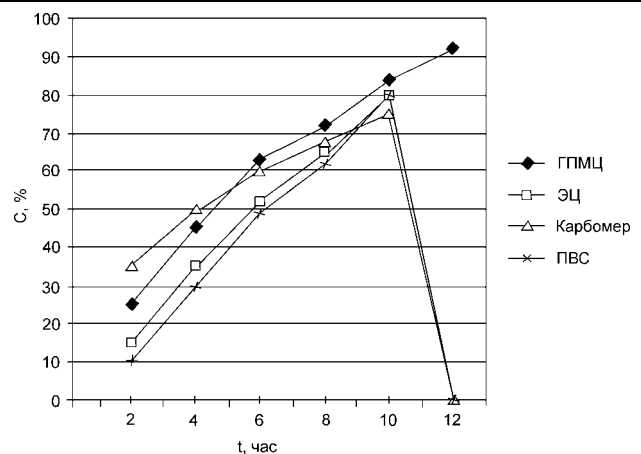


Рис. 2. Кинетика высвобождения сухого экстракта семян винограда из таблеток.

непосредственно на гранулы до прессования таблеток-ядер.

Для создания второго слоя оболочки таблетки-ядра были покрыты пленкообразователем, содержащим соответствующие ретард-полимеры.

С целью установления оптимального состава пленкообразующего раствора, обеспечивающего наиболее высокую пролонгацию, мы провели испытание таблеток, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой по тесту "Растворение".

Результаты исследования профиля растворения СЭСВ из таблеток-ядер представлены на рис. 2.

Данные рис. 2 свидетельствуют, что нанесенные водорастворимые пленочные покрытия из ЭЦ, карбомера, ПВС на таблетки-ядра практически не изменяют профиль высвобождения из таблеток. Нанесение двойного покрытия не оказывает влияния на эффект пролонгации, время полного высвобождения составляет 10 ч так же как из таблеток-ядер.

Нанесение оболочки на таблетки-ядра из раствора ГПМЦ пролонгирует высвобождение действующего вещества до 12 ч.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании проведенных исследований нами разработан наиболее оптимальный состав таблеток с двойным водорастворимым покрытием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Сизяков С.А. и др. // *Фармация*. — 2009. — №6. — С. 49-55.
2. Алексеев К.В., Ли В.Н. // *Фармация*. — 1987. — №5. — С. 15-18.
3. Арзамасцев А.П. // *Хим.-фарм. журн.* — 2002. — Т. 36, №9. — С. 55-56.
4. Быков В.А. // *Хим.-фарм. журн.* — 2005. — №5. — С. 47-49.
5. Гаврилин М.В., Лукашова А.А. // *Хим.-фарм. журн.* — 1997. — №3. — С. 41-43.
6. Коржавых Э., Румянцев А. // *Рос. аптеки*. — 2003. — №4. — С. 7-12.
7. Маркин В.С. // *Хим.-фарм. журн.* — 1999. — №9. — С. 24-26.
8. Нурмухамбетова Б.И. *Полимерные формы нейротропных препаратов пролонгированного действия: Автореф. ... канд. хим. наук.* — Алматы, 1995. — 25 с.
9. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: In 3 Vol. 2-nd ed.* / Ed. by J.Swarbrick, J.C.Boylan. — New York: Marsel Dekker, Inc., 2002.
10. *Enstandung beim Tablettenherstellen* // *Chem. Ind. Techn.* — 1995. — №1. — S. 32.
11. Limmatvapirat S., Panchapornpon D., Limmatvapirat C. et al. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2008. — Sept. — Vol. 70 (1). — P. 335-344.
12. Omari D.M., Sallam A., Abd-Elbary A., El-Samaligy M. // *Int. J. Pharm.* — 2004. — Apr. 15. — Vol. 274 (1-2). — P. 85-96.

УДК 615.014.21 : 615.453.6 : 582.783.2

РОЗРОБКА ТАБЛЕТОК З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ НАСІННЯ ВИНОГРАДУ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

Б.А.Сагіндікова, О.І.Тихонов, Д.С.Ісабекова

Проведені дослідження з розробки таблеток з сухим екстрактом насіння винограду з модифікованим профілем розчинення. Розроблений склад таблеток-ядер з пролонгованим ефектом вивільнення. Вивчені плівкоутворювальні полімери, які пролонгують дію таблеток. На основі підбору допоміжних речовин розроблена технологія таблеток з двошаровим водорозчинним покриттям.

UDC 615.014.21 : 615.453.6 : 582.783.2

DEVELOPMENT OF TABLETS WITH A DRY EXTRACT FROM GRAPE SEEDS WITH MODIFIED RELEASE

B.A.Sagindykova, O.I.Tikhonov, D.S.Isabekova

The research in developing tablets with a dry extract from grape seeds with a modified dissolution profile have been carried out. The composition of the tablet cores with the prolong effect of release has been worked out. The film-forming polymers prolonging the action of tablets have been studied. The formulation of tablets with a bilayer water soluble covering based on selection of auxiliary substances has been developed.