

Рекомендована д-м фармац. наук проф. М. О. Казаріновим
УДК 615.453.6 [582.998.16+547.461.4]

РОЗРОБКА ТАБЛЕТОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ ТА БУРШТИНОВУ КИСЛОТУ

©І. Є. Цокало, О. І. Зайцев

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено дослідження з розробки таблетованої лікарської форми, що містить екстракт ехінацеї пурпурової та бурштинову кислоту у співвідношенні 2:1. Встановлено вплив допоміжних речовин на технологічні характеристики маси для таблетування та показники якості отриманих таблеток. Нанесення вологозахисного плівкового покриття на основі Опадрай II 85 F на таблетки-ядра забезпечує отримання стабільної лікарської форми протягом 2-х років зберігання.

Ключові слова: екстракт ехінацеї пурпурової, бурштинова кислота, таблетки, технологія.

Вступ. Характерними складовими існування людства в третьому тисячолітті є складні соціально-економічні умови, прискорення темпу життя, надвеликі об'єми інформації, постійна психоемоційна напруга та невпевненість у майбутньому. Вплив комплексу негативних факторів на організм людини здійснюється, як правило, протягом тривалого часу, що часто призводить до стресу [10, 11]. На тлі стресу спостерігається підвищена втомлюваність, зниження працездатності, дратівливість, порушення сну, пригнічений настрій, втрата життєвих інтересів, немотивовані страхи, депресія.

Для ліквідації наслідків стресу, а також профілактично людям, яким з різних причин необхідно пристосуватися до складних умов навколишнього середовища, призначають адаптогенні засоби. Вони підвищують захисні сили та опірність інфекціям, прискорюють поновлення функціональних резервів організму [7]. Отже, створення нових препаратів з адаптогенною активністю є актуальним завданням сьогодення [12, 13].

Метою нашої роботи була розробка лікарського препарату-адаптогену у вигляді таблеток на основі екстракту ехінацеї пурпурової та бурштинової кислоти.

Методи дослідження. Фізико-хімічні властивості субстанцій та фармако-технологічні випробування таблетмаси та таблеток вивчали згідно з вимогами ДФУ та іншої НТД [3].

Результати й обговорення. За допомогою доклінічних досліджень встановлено, що суміш ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) у кількості 0,2 г і бурштинової кислоти у кількості 0,1 г, має виражену адаптогенну дію, тому до складу таблетованої лікарської форми було введено ці діючі речовини саме у такому дозуванні.

З метою розробки та визначення складу й технологічних параметрів одержання комбінованих таблеток вивчені основні фармако-технологічні та фізико-хімічні властивості субстанцій: ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) і бурштинової кислоти та їх суміші. Результати досліджень суміші діючих речовин представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати досліджень фармако-технологічних властивостей суміші ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) та бурштинової кислоти (2:1)

Досліджувані параметри	Одиниці вимірювання	Показники
Насипна густина до/після ущільнення (m/V_{1250})	г/мл	0,51±0,02/ 0,64±0,03
Плиньність	с/100 г зразка або (г/с)	91±17 1,1±0,2
Кут природнього укусу	град.	47±0,42
Пресувальність	Н	20±4,5
Сила виштовхування запресовки із матриці	МПа	13±0,32
Час розпадання запресовки у воді	С	2250±43
Вміст вологи	%	3,2±0,1

Примітка: n=5, P=95%

Результати проведених досліджень свідчать про те, що суміш ехінацеї пурпурової (сухий екстракт) та бурштинової кислоти має не дуже задовільні технологічні показники (плинність – (91 ± 17) с/100 г зразка або $(1,1 \pm 0,2)$ г/с, пресувальність – $20 \pm 4,5$ Н). Крім того, спостерігається значна гігроскопічність суміші.

Проведені спроби одержання таблеток методом прямого пресування показали, що недостатня плинність таблеткової маси не в змозі забезпечити одержання якісних таблеток, оскільки потребує введення великої кількості допоміжних речовин, що призводить до значного збільшення маси таблетки. Тому було застосовано метод вологого гранулювання.

З метою визначення оптимального зволожувача були проведені дослідження впливу виду та концентрації зволожувача на показники міцності запресовок з модельних сумішей, отриманих із ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) та бурштинової кислоти у співвідношенні 2:1, до яких додавали кальцію гідрофосфат.

Кальцію гідрофосфат було обрано тому, бо з крохмалем картопляним така суміш не доцільна, оскільки крохмаль зменшує пресувальність маси за рахунок сферичних часток, що погано пресуються [1, 4]. Модельна суміш з лактози моногідратом, як показали проведені дослідження, є не технологічною через неможливість проведення операції вологого гранулювання одержаної маси із-за залипання гранулювального сита.

Були використані такі зволожувачі: крохмальний клейстер концентрацією 2-8 %, водні роз-

чини полівінілпіролідону (ПВП) (низькомолекулярного Мм 12600 ± 2700) та ПВП (плаздон К 25) концентрацією від 5 до 20 %.

Встановлено, що кращим зволожувачем для суміші ехінацеї пурпурової (сухого екстракту) та бурштинової кислоти є 15% водний розчин ПВП (плаздону К 25), що забезпечує стійкість до роздавлювання модельних запресовок у межах 50 Н.

Як допоміжні речовини використовували МКЦ та колідон СL, що являє собою N-вініл-2 піролідон, полімеризований з розкриттям кільця. Отриманий методом полімеризації, зшитий полівінілпіролідон, являє собою губчастий полімер з високими показниками пресувальності та плинності.

Оптимальну кількість МКЦ та колідону СL у складі таблеток визначали експериментальним шляхом. Для цього було досліджено склад таблеток окремо з МКЦ та колідоном СL, вміст яких у таблетці складав від 2 до 14%. Встановлено, що стійкість таблеток до роздавлювання як у випадку застосування колідону СL, так і при використанні МКЦ, відрізняється не значно. Найкращі показники стійкості таблеток до роздавлювання спостерігались при вмісті окремо кожної з речовин у межах 10-12%, що не є достатнім для таблеток діаметром 12 мм, на які буде нанесено захисне плівкове покриття. Тому доцільним було визначення впливу суміші колідону СL та МКЦ різного співвідношення на міцність таблеток, а саме на стійкість таблеток до роздавлювання та стираність. Експериментальні дані представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати досліджень показників міцності таблеток, що містять суміш колідону СL та МКЦ

суміш колідону СL та МКЦ	Вміст у таблетці, %		Стійкість таблеток до роздавлювання, Н	Стираність, %
	кількість у суміші, %			
	колідону СL	МКЦ		
5,0	2,0	3,0	$46 \pm 5,2$	$1,8 \pm 0,04$
10,0	4,0	6,0	$58 \pm 3,8$	$1,2 \pm 0,01$
15,0	5,0	10,0	$79 \pm 4,6$	$0,98 \pm 0,03$
20,0	10,0	10,0	$95 \pm 5,0$	$0,52 \pm 0,05$

Примітка: $n=5$, $P=95\%$

З представлених даних видно, що найкращі показники міцності таблеток забезпечує суміш колідону СL у кількості 20%, що складається з 10% колідону СL та 10% МКЦ. При цьому стійкість таблеток до роздавлювання має досить високі показники – $(95,0 \pm 5,0)$ Н, а стираність становить $(0,52 \pm 0,05)$ %, що повністю забезпечить міцність таблетки-ядра при покритті його плівковим покриттям в установках дражерувального типу.

Дослідження часу розпадання таблеток з вищевказаними речовинами показало, що час

розпадання має значення 15-18 хв, що забагато для таблеток дослідних зразків, які в умовах промислового виробництва будуть мати ще більші значення. Тому з метою зменшення цього показника до складу таблеток було введено дезінтегрант – натрію кроскармелозу.

Як відомо, ефективною кількістю цієї розпушувачої речовини в таблетці є 1-5 % [8]. Оптимальну кількість натрію кроскармелози на таблетку було визначено експериментальним шляхом. Були досліджені зразки таблеток, що містили від

1 до 5% натрію кроскармелози. Результати експериментальних даних наведено на рисунку 1.

Із даних рисунка 1 видно, що натрію кроскармелоза у кількості 5,0% в таблетковій масі по-

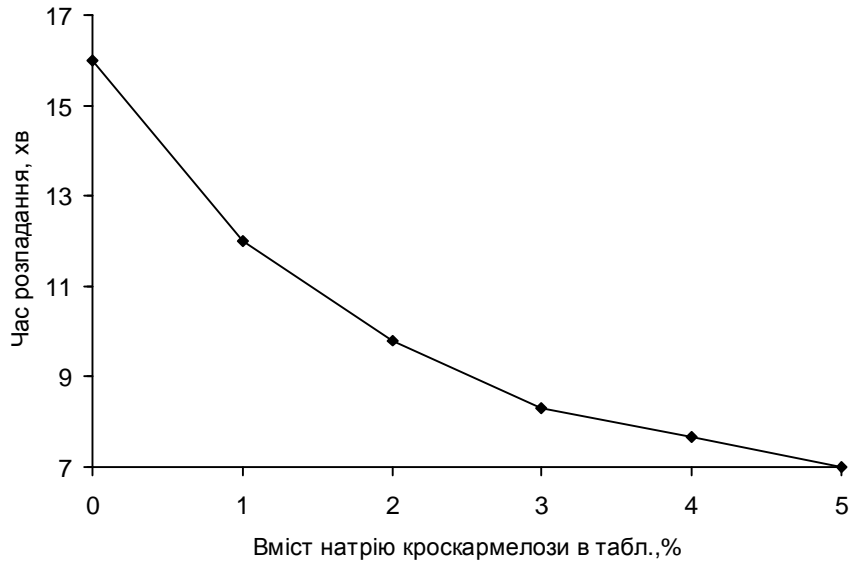


Рис. 1. Залежність часу розпадання таблеток від вмісту в них натрію кроскармелози

краще розпадання таблеток більш ніж у 2 рази (з 16 до 7 хв). Тому за її оптимальну кількість у складі таблеток було обрано саме таку кількість.

З метою зменшення вологопоглинання таблеткової маси, яке може мати негативний вплив на її плинність в процесі таблетування та створювати технологічний недолік – підлипання таблеток при пресуванні, було досліджено аеросил двох марок: аеросил вітчизняного виробництва згідно з ГОСТ 14922-77 та зареєстрований в Україні аеросил під торговельною назвою Силоїд марки AL1-FP, що має високі вологоадсор-

буючі властивості.

Відомо, що для забезпечення плинності таблеткових мас аеросил в оптимальній кількості створює сприятливі умови, маючи велику питому поверхню та однорідність часток сферичної форми [6]. Були проведені дослідження із визначення оптимальної кількості цієї допоміжної речовини.

Показники плинності таблеткових мас досліджувались залежно від кількості в них аеросилу різних марок, починаючи з 0,2 %. Результати досліджень наведені на рисунку 2.

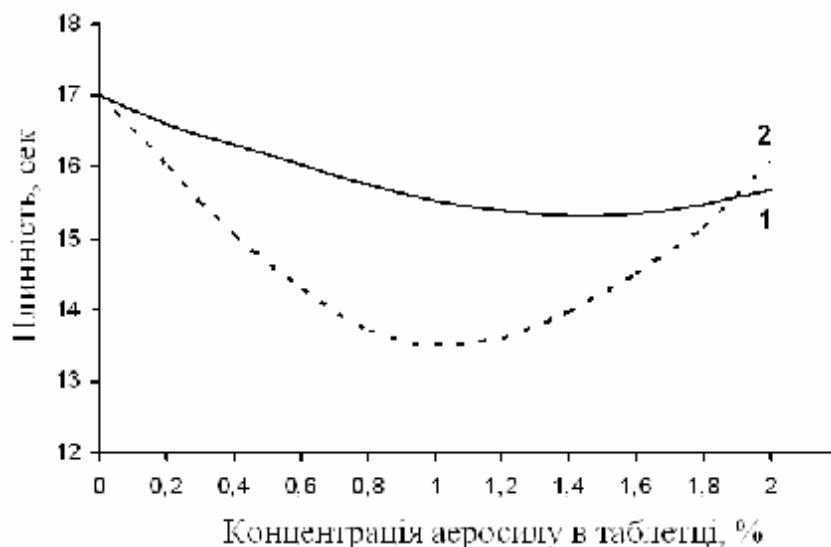


Рис. 2. Вплив аеросилу на показники плинності таблеткових мас: 1 – аеросил; 2 – силоїд AL1-FP.

З рисунка 2 видно, що при наявності аеросилу марки Силоїд AL1-FP у таблетковій масі до 1%, плинність її зростає, а при збільшенні концентрації починає повільно зменшуватись. Для аеросилу ГОСТ ця тенденція дещо інша, бо краща плинність спостерігається при вмісті цієї марки аеросилу в таблетковій масі у межах 1,6%. Отримані результати свідчать про ефективність використання у комбінованих таблетках, що містять субстанцію рослинного походження – ехінацею пурпурову (екстракт сухий) у поєднанні з кислотою бурштиною, саме силоїду AL1-FP як дегідратуючої речовини. Висока пористість силоїду AL1-FP дозволяє адсорбувати вологу, що в декілька разів перевищує його власну масу [2]. Тому за оптимальну кількість аеросилу марки Силоїд AL1-FP на обпудрювання таблеткової маси обираємо 1,0 %. Як ковзку речовину застосовано магнію стеарат.

Таким чином, у результаті проведених досліджень було визначено оптимальний склад компонентів таблеток-ядер під умовною назвою «Ехінаян-актив» масою 0,54 г.

З метою захисту таблеток від факторів зовнішнього середовища, а саме вологи, виникла необхідність нанесення на таблетки захисного шлунковорозчинного покриття.

Таблиця 3. Характеристика плівкоутворюючих сумішей, що використовувались для покриття таблеток-ядер

Торгова назва	Склад плівкоутворюючої суміші
1. Гіпромелоза (ф. Dow Chemical Company, США)	2-гідроксипропіловий метиловий ефір целюлози
2. Опадрай II 33G (ф. Colorcon, Великобританія)	2-гідроксипропіловий метиловий ефір целюлози, лактози моногідрат, титану діоксид, макрогол 3000, триацетин
3. Опадрай II 85 F (ф. Colorcon, Великобританія)	Спирт полівініловий (частково гідролізований), тальк, поліетиленгліколь 3350, лецитин (сосвий), титану діоксид

Таким чином, на основі проведених досліджень для комбінованих таблеток «Ехінаян-актив» визначено кількісний склад компонентів таблетки-ядра та оболонки плівкового шлунковорозчинного покриття.

Висновки. 1. Проведені дослідження стабільності таблеток, покритих оболонкою, показу-

ють, що розроблений препарат стабільний протягом 2-х років зберігання.

Установки для нанесення плівкового покриття на сучасних фармацевтичних підприємствах не мають вибухонебезпечного захисту, і це робить неможливим використання плівкових систем на основі органічних розчинників. Тому з урахуванням наявності існуючого на сьогодні на фармацевтичних виробництвах України апаратурного оформлення процесу нанесення покриття на таблетки та з точки зору захисту навколишнього середовища від токсичних викидів, доцільним було застосування водних систем [9].

У наш час досить популярним захисним шлунковорозчинним покриттям на таблетки є сухі, порошокподібні суміші плівкоутворювальних та допоміжних речовин. Це суміші Опадрай II 33G та Опадрай II 85F (ф. Colorcon Ltd., Великобританія), Гіпромелоза (ф. Dow Chemical Company, США), які готові до використання після змішування їх з водою для нанесення плівкової оболонки на таблетки [5].

Характеристика плівкоутворювальних систем: Опадрай II 33G, Опадрай II 85 F та Гіпромелози представлена у таблиці 3.

Визначено, що найкращі вологозахисні властивості має плівка, отримана на основі суміші Опадрай II 85 F, яка й була введена до остаточного складу розроблених таблеток.

2. На запропоновану фармацевтичну композицію у формі таблеток з адаптогенною дією подано заяву про видачу патента України на корисну модель.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше. вид. – Доп. 2. – Харків, 2008. – С. 131.

4. До питання якості допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблетованих лікарських форм / [Загорій В. А., Дорошенко Т. Ю., Баула О. П.] // Фармац. журн. – 2000.- № 4. – С. 15-20.

Література

1. Андреев П. В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности (обзор) / П. В. Андреев // Химико-фармац. журн. – 2004.- № 8. – С. 37-38.

2. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм / [Башура Г.С., Ляпунов Н.А., Башура А.Г. и др.] // Фармаком. – 1994. – № 8/9. – С. 8-14.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше. вид. – Доп. 2. – Харків, 2008. – С. 131.

4. До питання якості допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблетованих лікарських форм / [Загорій В. А., Дорошенко Т. Ю., Баула О. П.] // Фармац. журн. – 2000.- № 4. – С. 15-20.

5. Обґрунтування технології плівкового покриття таблеток «Дарсил-Дарниця» / [Борзунов Є. Є., Буцька В. Є., Кутайні А. А. та ін.] // Фармац. журн. – 2008. – № 1. – С. 66-69.
6. Оптимізація складу та технології таблеток-ядер пентоксифилліну / [Зуєв А. П., Емшанова С. В., Садчикова Н. П. і др.] // Хіміко-фармац. журн. – 2003. – № 10. – С. 27-28.
7. Сучасні підходи до вивчення рослинної лікарської сировини та створення фітопрепаратів / [Ковальов В. М., Литвиненко В. І., Ісакова Т. І., Шмараєва І. С.] // Фітотерапія в Україні. – 1999. – № 3-4. – С. 72-74.
8. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / [Воскобойникова И. В., Авакян С. Б., Сокольская Т. А. и др.] // Хіміко-фармац. журн. – 2005. – Т.39, № 1. – С. 22-28.
9. Флисюк Е. В. Исследование процесса образования

дефектов на поверхности таблеток при нанесении покрытия / Е. В. Флисюк // Хіміко-фармац. журн. – 2003. – № 10. – С. 31-32.

10. A proprietary extract from the echinacea plant (*Echinacea purpurea*) enhances systemic immune response during a common cold / V. Goel, R. Lovlin, C. Chang [et al.] // *Phytother. Res.* – 2005. – Vol. 19(8). – P. 689–694.

11. Huntley A. L. The safety of herbal medicinal products derived from *Echinacea* species: a systematic review / A. L. Huntley, J. Thompson Coon, E. Ernst // *Drug Saf.* – 2005. – Vol.28(5). – P. 387–400.

12. An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections / R. B. Turner, R. Bauer, K. Woelkart [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353(4) – P. 341–348.

13. *Echinacea purpurea* for Prevention of Upper Respiratory Tract Infections in Children / W. Weber, J. A. Taylor, A. V. Stoep [et al.] // *J. Altern. Complement. Med.* – 2005. – P. 1021–1026.

РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, КОТОРАЯ СОДЕРЖИТ ЭКСТРАКТ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ И ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ

И. Е. Цокало, А. И. Зайцев

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведены исследования по разработке таблетированной лекарственной формы, содержащей экстракт эхинацеи пурпурной и кислоту янтарную соотношением 2:1. Установлено влияние вспомогательных веществ на технологические характеристики массы для таблетирования и показатели качества полученных таблеток. Нанесение влагозащитного пленочного покрытия на основе Опадрай II 85 F на таблетки-ядра обеспечивает получение стабильной лекарственной формы в течение 2-х лет хранения.

Ключевые слова: экстракт эхинацеи пурпурной, янтарная кислота, таблетки, технология.

DEVELOPMENT OF TABLET DOSAGE FORM CONTAINING ECHINACEA PURPUREA EXTRACT AND SUCCINIC ACID

I. Ye. Tsokalo, O. I. Zaytsev

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the studies on the development of the tablet dosage form containing purple coneflower (*Echinacea purpurea*) and succinic acid (2:1) were carried out. Effects of excipients on tablet mass manufacturing characteristics and quality data of produced tablets was established. Opadry II 85 F moisture-protected film coating applied to the tablet core allows an obtained dosage form to be stable in the course of two-year period of storage.

Key words: extract of *echinacea purpurea*, succinic acid, tablets, technology.