Н. В. Словеснова

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ТАБЛЕТОК СМЕСИ ЭКСТРАКТА ГИНКГО И ВИНПОЦЕТИНА

Научные руководители: д-р фарм. наук, А.Ю. проф. Петров, канд. хим. наук, доц. В.А. Зырянов

Кафедра фармации

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Резюме. Разработан состав таблеток, содержащих экстракт гинкго и винпоцетин. Выбраны вспомогательные вещества, обеспечивающие приемлемые значения прочности на истирание таблеток и сыпучесть таблетмассы. Для оптимизации окончательного состава использовали наблюдение высвобождения из таблеток винпоцетина. Наилучшие результаты показал состав, содержащий в качестве наполнителя смесь микрокристаллицеской целлюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

Ключевые слова: экстракт гинкго, винпоцетин, выбор состава таблеток.

Resume. The composition of tablets containing the extract of ginkgo and vinpocetine was developed. Selected excipientsprovides acceptable values for the abrasion resistance of tablets and flowability of mixture for tablets. To optimize the final composition, observation of the release of vinpocetine tablets was used. The best results were shown by a composition containing as a filler mixture of microcrystalline cellulose and hydroxypropylcellulose.

Keywords: Extract of ginkgo, vinpocetine, choice of excipient for tablets.

Актуальность. Выбор вспомогательных веществ в ходе создания новой лекарственной формы — трудный и многостадийный процесс. Коллективом кафедры ранее была показана целесообразность сочетания экстракта гинкго и винпоцетина в одной пероральной форме[1].

Цель: Выбор состава и оптимизация соотношения вспомогательных веществ для создания таблетки, соответствующей требованиям к данной лекарственной форме.

Задачи:

- 1.Выбрать основные вспомогательные вещества из основных групп: наполнитель, дезинтегрант и связующее вещество.
- 2. Проверить влияние наполнителя на получение таблеток с удовлетворительной скоростью высвобождения винпоцетина.
- 3.Оптимизировать состав наполнителя для обеспечения удовлетворительного высвобождения винпоцетина.

Материал и методы. Использованные субстанции и вспомогательные вещества являются коммерчески доступными. Общие фармацевтико-технологические испытания (сыпучесть, плотность гранулята, плотность гранулята после уплотнения, распадаемость, прочность на излом, прочность на истирание) проводили согласно общепринятым методам[2]. Контролировали процесс высвобождения веществ (винпоцетина и суммы флавоноидов) методом УФ-спектроскопии. Растворение проводили в среде 0,1 н соляной кислоты, отбирали пробы вначале каждую минуту до 10 минут, далее каждые 5 минут до достижения 50 минут. Обработка результатов велась по средствам программного пакета «Stat Soft Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение. Использование метода прямого прессования для смеси данных действующих веществ оказалось неприемлемым. Применение влажного гранулирования с МКЦ в качестве наполнителя повысило сыпучесть до приемлемых показателей. Но полученные из этого гранулята таблетки имели слишком большое время дезинтеграции (превышало 1 час). Поэтому с привлечением методов планирования эксперимента произвели выбор из наполнителей (лактоза, маннит, МКЦ, декстраты), дезинтегрантов (картофельный крахмал, натрия карбоксиметилкрахмал, повидон X и повидон XL) и связующих для грануляции (отсутствие связующего (гранулировали водой), 5% крахмальный клейстер, раствор ГПМЦ, повидон). Для оценки результатов пользовались обобщенной функцией желательности (таблица 1).

Таблица 1. Результаты первого этапа

Виновина Положение Принественственсе Принественсе Принественсе </th <th></th> <th>1.1 CSymbia</th> <th>121 111 P 2 0 1 0</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th>		1.1 CSymbia	121 111 P 2 0 1 0				
Стер XL ,10 72 Дек Клей- трат стер Крах- мал 9,71±0 99,30 0, удовлетвори- тельно Манн Клей- стер NаКМ К. ей- к. тер 9,14±0 99,50 0, удовлетвори- тельно Лакто Клей- стер ПВП ХL-10 12,10± 1,18 98,60 0, хорошо МК ГПМЦ ПВП ХL-10 75 0, хорошо Дек ГПМЦ ПВП ХL 11,49± 0,24 99,79 0, хорошо Манн ГПМЦ Крах- мал 8,62±0 1,18 94,78 0, удовлетвори- тельно Лакто ГПМЦ NаКМ 11,04± 0,59 97,00 0, удовлетвори- тельно МК ПВП Крах- мал 7,59±0 70 99,81 0, удовлетвори- тельно Дек ПВП NаКМ 11,60± 0,72 98,91 0, удовлетвори- тельно	Наполните	Связующи	Дезинтегр	Сыпучест г/с dı	Прочность истирание, % d ₂	Обобщенн щия желател	Оценка рє гатов в катег риях
Дек трат Клей- стер Крах- мал 9,71±0 99,30 0, 77 удовлетвори- тельно Манг Клей- стер NаКМ у,14±0 99,50 0, удовлетвори- тельно Лакто Клей- стер ПВП 12,10± удовлетвори- тельно 98,60 0, хорошо МК ГПМЦ ПВП 7,43±0 удовлетвори- хL-10 ,27 99,79 0, хорошо Дек ГПМЦ ПВП 11,49± удовлетвори- трат XL 0,24 68 тельно Манг ГПМЦ Крах- мал ,18 77 тельно удовлетвори- тельно Лакто ГПМЦ NаКМ 11,04± удовлетвори- к 0,59 99,81 0, удовлетвори- тельно МК ПВП Крах- лудовлетвори- мал 7,2 70 тельно Дек ПВП NаКМ 11,60± 98,91 0, удовлетвори- тельно	MK	Клей-	ПВП	6,61±0	99,50	0,	хорошо
трат стер мал ,28 77 тельно Манг Клей- стер NаКМ К 9,14±0 ,17 99,50 0, 77 удовлетвори- тельно Лакто Клей- стер ПВП ХL-10 12,10± 1,18 98,60 0, 75 хорошо МК ГПМЦ ПВП ХL-10 7,43±0 27 99,79 0, 69 хорошо Дек ГПМЦ ПВП ХL-10 11,49± 27 92,55 0, 94,78 0, 94,78 <t< td=""><td></td><td>стер</td><td>XL</td><td>· ·</td><td></td><td>72</td><td></td></t<>		стер	XL	· ·		72	
Мани стер NаКМ к 9,14±0 (17) 99,50 (17) 0, удовлетворительно Лакто клей-стер ПВП (12,10±) 98,60 (18) 0, хорошо хорошо МК ГПМЦ (11) ПВП (11,49±) 99,79 (18) хорошо хорошо Дек ГПМЦ (11) ПВП (11,49±) 92,55 (18) 0, удовлетворительно Трат (12,10±) 11,49± 92,55 (18) 0, удовлетворительно Ман (11,49±) 11,49± 92,55 (18) 0, удовлетворительно Ман (11,49±) 11,49± 94,78 (18) 0, удовлетворительно Лакто (11) 11,49± 11,49± 97,00 (18) 0, удовлетворительно МК (11) 11,49± <td< td=""><td>Дек</td><td>Клей-</td><td>Крах-</td><td>$9,71\pm0$</td><td>99,30</td><td>0,</td><td>удовлетвори-</td></td<>	Дек	Клей-	Крах-	$9,71\pm0$	99,30	0,	удовлетвори-
Стер К ,17 77 тельно Лакто Клей- стер ПВП XL-10 12,10± 1,18 98,60 0, 75 хорошо МК ГПМЦ ПВП XL-10 7,43±0 27 99,79 0, 69 хорошо Дек ГПМЦ ПВП XL 11,49± 0,24 92,55 0, 77 удовлетвори- тельно Ман ГПМЦ Крах- мал 8,62±0 1,18 94,78 0, 77 удовлетвори- тельно Лакто ГПМЦ NаКМ 11,04± 0,59 97,00 0, 70 удовлетвори- тельно МК ПВП Крах- мал 7,59±0 70 99,81 0, 70 удовлетвори- тельно Дек ПВП NаКМ 11,60± 98,91 98,91 0, 70 удовлетвори- тельно	трат	стер				77	тельно
Лакто Клей- стер ПВП XL-10 12,10± 1,18 98,60 0, 75 хорошо МК ГПМЦ ПВП XL-10 7,43±0 27 99,79 0, 69 хорошо Дек трат ГПМЦ ПВП XL 11,49± 0,24 92,55 0, 68 удовлетвори- тельно Ман ГПМЦ Крах- мал 8,62±0 1,18 94,78 0, 77 удовлетвори- тельно Лакто ГПМЦ NаКМ 11,04± 0,59 97,00 0, 70 удовлетвори- тельно МК ПВП Крах- мал 7,59±0 70 99,81 0, 70 удовлетвори- тельно Дек ПВП NаКМ 11,60± 98,91 98,91 0, 70 удовлетвори- тельно	Мані	Клей-		· ·	99,50		удовлетвори-
стер XL-10 1,18 75 МК ГПМЦ ПВП 7,43±0 99,79 0, хорошо Дек ГПМЦ ПВП 11,49± 92,55 0, удовлетворительно трат XL 0,24 68 тельно Манг ГПМЦ Крах- мал ,18 77 тельно Лакто ГПМЦ NаКМ 11,04± 97,00 0, удовлетворительно МК ПВП Крах- лубуфе 7,59±0 99,81 0, удовлетворительно Дек ПВП NаКМ 11,60± 98,91 0, удовлетворительно		стер				77	тельно
МК ГПМЦ ПВП ХL-10 7,43±0 ,27 99,79 69 0, корошо Дек ГПМЦ ПВП ПВП 11,49± 92,55 0, удовлетворительно Трат ХL 0,24 68 тельно Манг ГПМЦ Крах- мал ,18 94,78 0, удовлетворительно Лакто ГПМЦ NаКМ 11,04± 0,59 97,00 0, удовлетворительно МК ПВП Крах- мал ,72 7,59±0 99,81 0, удовлетворительно Дек ПВП NаКМ 11,60± 98,91 0, удовлетвори-	Лакто	Клей-		· ·	98,60		хорошо
Дек трат ПВП трат 11,49± 32,55 0, удовлетворительно Манг грат XL 0,24 68 тельно Манг грат Крах- 8,62±0 94,78 77 тельно 0, удовлетворительно Лакто гран NаКМ 11,04± 97,00 0, удовлетворительно 97,00 0, удовлетворительно МК пвп Крах- 7,59±0 мал 72 99,81 0, удовлетворительно Дек пвп NаКМ 11,60± 98,91 0, удовлетвори-			XL-10	1,18		75	
Дек трат ГПМЦ XL ПВП их и о,24 92,55 0, удовлетворительно Мани ГПМЦ Крах- мал ,18 8,62±0 и о, 18 94,78 и о, удовлетворительно Лакто ГПМЦ NаКМ и и о,59 11,04± и о,59 97,00 и о, удовлетворительно МК ПВП Крах- мал ,72 7,59±0 и о, удовлетворительно Дек ПВП NаКМ 11,60± 98,91 98,91 и о, удовлетворительно	MK	ГПМЦ	ПВП	$7,43\pm0$	99,79	0,	хорошо
трат XL 0,24 68 тельно Манг ГПМЦ Крах- мал 8,62±0 ,18 94,78 0, 77 удовлетвори- тельно Лакто ГПМЦ NаКМ 11,04± K 97,00 0, 97,00 удовлетвори- тельно МК ПВП Крах- мал 7,59±0 70 99,81 0, 70 удовлетвори- тельно Дек ПВП NаКМ 11,60± 98,91 98,91 0, 94,78 удовлетвори- тельно			XL-10	,27		69	
Мані ГПМЦ Крах- мал 8,62±0 ,18 94,78 0, 77 удовлетвори- тельно Лакто ГПМЦ NаКМ 11,04± 0,59 97,00 0, 52 удовлетвори- тельно МК ПВП Крах- мал 7,59±0 72 99,81 0, 70 удовлетвори- тельно Дек ПВП NаКМ 11,60± 11,60± 98,91 0, 98,91 удовлетвори- тельно	Дек	ГПМЦ	ПВП	-	92,55	0,	удовлетвори-
Мал ,18 77 тельно Лакто ГПМЦ NаКМ 11,04± 97,00 0, удовлетворительно МК ПВП Крах- 7,59±0 99,81 0, удовлетворительно Мк ПВП NаКМ 11,60± 98,91 0, удовлетворительно	трат		XL	0,24		68	тельно
Лакто ГПМЦ NаКМ 11,04± 97,00 0, удовлетворительно МК ПВП Крах- мал 7,59±0 ,72 99,81 70 0, удовлетворительно Дек ПВП NаКМ 11,60± 98,91 0, удовлетворительно	Мані	ГПМЦ	Крах-	$8,62\pm0$	94,78	0,	удовлетвори-
K 0,59 52 тельно МК ПВП Крах- 7,59±0 99,81 0, удовлетвори- тельно мал ,72 70 тельно Дек ПВП NаКМ 11,60± 98,91 0, удовлетвори-			мал	,18		77	тельно
МК ПВП Крах- мал 7,59±0 ,72 99,81 0, 70 удовлетвори- тельно Дек ПВП NаКМ 11,60± 98,91 0, удовлетвори- удовлетвори-	Лакто	ГПМЦ	NaKM	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	97,00	0,	удовлетвори-
мал ,72 70 тельно Дек ПВП NaKM 11,60± 98,91 0, удовлетвори-			К			52	тельно
Дек ПВП NaKM 11,60± 98,91 0, удовлетвори-	MK	ПВП	Крах-	$7,59\pm0$	99,81		удовлетвори-
						70	тельно
трат K 0,25 77 тельно	Дек	ПВП		-	98,91		удовлетвори-
	трат		К	0,25		77	тельно

Мані	ПВП	ПВП	9,40±0	99,63	0,	очень плохо
		XL-10	,94		78	
Лакто	ПВП	ПВП	11,75±	99,01	0,	удовлетвори-
		XL	0,86		78	тельно
MK	Вода	NaKM	7,00±0	99,65	0,	удовлетвори-
		К	,79		65	тельно
Дек	Вода	ПВП	12,98±	99,52	0,	удовлетвори-
трат		XL-10	7,38		87	тельно
Мані	Вода	ПВП	11,19±	99,55	0,	плохо
		XL	1,29		84	
Лакто	Вода	Крах-	9,55±0	98,50	0,	очень плохо
		мал	,13		69	

Наилучшие составы не показали удовлетворительных данных по распадаемости. Но с использованием рядов желательности удалось выделить наиболее подходящим наполнителем для таблетированной формы являетсямикрокристаллическая целлюлоза, связующим раствором – крахмальный клейстер или раствор гипромелозы, дезинтегрантом - полипласдон XL. При выборе между крахмальным клейстером и раствором гипромелозы следует учитывать высокие затраты времени и сил на приготовление клейстера, включающее операции приготовления суспензии и варки клейстера. Раствор гипромелозы же готовится простым растворением, не требующим дополнительных стадий и затрат электроэнергии на нагревание. При дальнейшей проверке данный состав не устраивал по показателю распадаемость. Так как распадаемость менее желательный показатель, нежели тест растворение, далее использовали построение кривых высвобождения по данному тесту. Выбранный состав не обеспечивал приемлемое высвобождение. Далее исследовали возможность повышения скорости высвобождения за счет и введения в состав твин-80, прежелатинизированного крахмала и замены части МКЦ на ГПЦ. Последний подход позволил обеспечить высвобождение за 20-30 минут. Состав 2:3 позволил обеспечить также удовлетворительную насыпную плотность.

Выводы:

- 1 После первого этапа был выбран предварительный состав: наполнитель МКЦ, связующее вещество раствор гипромелозы, дезинтегрантполипласдон XL.
- 2 Далее пытались повысить скорость высвобождения винпоцетина введением в состав твин-80, а также заменой части МКЦ на частично прежелатинизированный крахмал или гидроксипропилцеллюлозу.
- 3 Затем выбирали соотношение ГПЦ и МКЦ, обеспечивающее наилучшее высвобождение винпоцетина из таблетки. После трех этапов по выбору вспомогательных веществ и их соотношения был выбран следующий: МКЦ 31,5%, ГПЦ 21% (соотношение компонентов 3:2 соответственно), ГПМЦ (0,1%), Полипласдон XL 2% и стеарата магния 1%.

N. V. Slovesnova OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION FOR TABLETS WITH THE

MIXTURE OF THE GYNKGO EXTRACT AND VINPOTSETIN

Tutors: professor A. Yu. Petrov,

Assistant V. A. Zyryanov

Department of farmacy, Ural state medical university, Yekaterinburg, Russia

Литература

- 1. Словеснова Н.В., Ларионов Л.П., Петров А.Ю. Влияние совместного применения винпоцетина и экстракта гинкго двулопастного на функции центральной нервной системы крыс / Н.В. Словеснова, Л.П. Ларионов, А.Ю. Петров // Вестник Уральской медицинской академической науки. -2012. − №1. -C. 82-85
 - 2. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания, выпуск 2, 2013г.