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.

Репозиторий БГМУ

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

Наполните	Связующи раствор	Дезинтегр	Сыпучест г/с d_1	Прочность истирание, % d_2	Обобщенн ция желател	Оценка ре гатов в катег риях
МК	Клей-стер	ПВП XL	6,61±0,10	99,50	0,72	хорошо
Дек трат	Клей-стер	Крах-мал	9,71±0,28	99,30	0,77	удовлетвори-тельно
Ман	Клей-стер	NaКМ К	9,14±0,17	99,50	0,77	удовлетвори-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±0,18	94,78	0,77	удовлетвори-тельно
Лакто	ГПМЦ	NaКМ К	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 трат	ПВП	NaКМ К	11,60±0,25	98,91	0,77	удовлетвори-тельно

Репозиторий БГМУ

Ман	ПВП	ПВП XL-10	9,40±0,94	99,63	0,78	очень плохо
Лакто	ПВП	ПВП XL	11,75±0,86	99,01	0,78	удовлетворительно
МК	Вода	NaКМК	7,00±0,79	99,65	0,65	удовлетворительно
Дек трат	Вода	ПВП XL-10	12,98±7,38	99,52	0,87	удовлетворительно
Ман	Вода	ПВП XL	11,19±1,29	99,55	0,84	плохо
Лакто	Вода	Крахмал	9,55±0,13	98,50	0,69	очень плохо

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%.

Репозиторий БГМУ

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. – С. 82-85

2. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания, выпуск 2, 2013г.

ГБОУ ВПО УГМУ