

Таблица
Стабильность йода, % от исходного

Образец	Таблетки		
	Опыт (200мкг)	Контроль (200мкг)	Контроль I (200мкг)
0	100	100	100
20	95,1 ± 1,4	91,1 ± 1,4	90,2 ± 2,5
40	93,3 ± 0,7	89,3 ± 0,7	87,7 ± 0,7
60	91,4 ± 0,9	81,4 ± 0,9	84,0 ± 1,3
90	90,0 ± 0,7	71,4 ± 0,9	72,9 ± 1,3

Выводы

Предложен состав таблеток калия йодида 100 и 200 мкг: порошок измельченной карамели 0,012 г (0,0002,3 и 0,00046 калия йодида соответственно и изомальта до массы 0,012), 0,23 г, кальция стеарат 0,0023 г, аэросил 0,0023 г, изомальт до массы 0,23 г. Полученные таблетки соответствуют всем требованиям фармакопеи, предъявляемые к таблеткам и обладают улучшенной стабильностью в сравнении с известным препаратом.

Список литературы

1. Fuisz R.C. Rapidly dissoluble medicinal dosage unit and method of manufacture. [text]// US Pat. No. 4855326 – Aug. 8 1989
2. Gajdos, et al. Pharmaceutical, orally applicable composition. [text]// US Pat. No. 6008249 – Dec. 28 1999

The development of tablets using technology of encapsulation potassium iodide in molten isomalt

Sablina O.S., Gavrilov A.S.

In the study, the possibility of using isomalt in the encapsulation technology has been studied. Composition of tablets based on isomalt melt with potassium iodide was developed. The tablets comply with all requirements for quality and more stable during storage in comparison with the known forms.

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ КОМБИНАЦИИ ЭКСТРАКТА ГИНКГО И ВИНПОЦЕТИНА

Словеснова, Н.В., Петров А.Ю., Главатских С.А., Бойко В.И

Многочисленные опросы показывают приверженность конечных потребителей к твердым лекарственным формам. В месте с тем, особенностью таблеток как формы выпуска усложняют технологический процесс и требуют тщательного выбора вспомогательных веществ [1]. Задача выбора вспомогательных веществ особенно сложна из-за множества различных марок и композиций, представленных на рынке в настоящий момент. Облегчить решение данной задачи позволяет планирование эксперимента, сводящее количество опытов и, как следствие, затрат материалов и времени, к минимуму без потери информативности исследования в целом [3].

Цель исследования – выбор состава таблетированной формы лекарственного препарата на основе комбинации винпоцетина и экстракта листьев гинкго.

Материалы и методы

Технологические свойства субстанций вызывают вопрос о возможности прямого прессования: при измерении сыпучести субстанции образовывал свод. В ряде публикаций рассматривается вопрос повышения сыпучести по средствам использования специальных марок современных наполнителей, таких как лактоза, маннит, декстраны [5]. Однако в наших исследованиях использование вышеупомянутых марок не приводило к повышению

данного показателя выше уровня 3 г/с. Поэтому дальнейшие исследования основывались на влажном гранулировании как способе получения таблеток. Множество возможных комбинаций, качественный характер факторов и разнородность откликов обусловили выбор латинского квадрата 4 на 4 как плана этого исследования. В качестве факторов были выбраны три группы вспомогательных веществ: наполнители, связующие и дезинтегранты:

- 1) наполнители: лактоза, маннит, декстраты и микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ);
- 2) связующий раствор: вода, 1% раствор поливинилпирролидона, 1% раствор гипромелозы, 5% крахмальный клейстер;
- 3) дезинтегранты: крахмал картофельный, натрия карбоксиметилкрахмал поливинилпирролидон (полипластон) марок XL и XL-10.

В качестве откликов рассматривались сыпучесть таблетмассы, прочность на истирание и косвенные показатели распадаемости (доля поглощенной влаги после удерживания на смоченной поверхности и не смоченный остаток таблеток).

Гранулят для каждого опыта получали следующим образом. Смешивали винпоцетид, экстракт гинкго и наполнитель до однородности, смачивали полученную смесь связующим раствором, гранулировали через пробивное сито с размером частиц 1,5 мм и высушивали в сушильном шкафу при температуре 60°C в течение 30 минут, повторно протирали и далее гранулят опудривали смесью дезинтегранта и магния стеарата. Измеряли сыпучесть полученной таблетмассы согласно общепринятой методике [2]. Затем таблетировали массу по средствам прессинструмента с диаметром пуансона 9 мм на гидравлическом прессе при давлении прессования 90 кг/см².

Полученные таблетки использовали для определения прочности на истирание (согласно общепринятой методике) и показателей распадаемости. Для определения доли поглощенной влаги и не смоченного остатка три предварительно смоченные таблетки помещали на диск из фильтровальной бумаги, смоченный водой очищенной, на 10 минут. Затем таблетки повторно взвешивали, отделяли набухшую часть и взвешивали не смоченный остаток. Долю поглощенной влаги и не смоченного остатка рассчитывали от исходной массы таблеток и находили среднее из трех измерений.

Результаты и их обсуждение

Значение откликов для проведенных опытов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Значения откликов для опытов по плану латинского квадрата

	Наполнитель	Связующий раствор	Дезинтегрант	Сыпучесть, г/с	Прочность на истирание, %	Влагопоглощение, %	Не смоченный остаток, %
1	Декстраты	клейстер	ПВП XL	8,00	99,50	64,75	0
2	МКЦ	клейстер	Крахмал	9,67	99,30	0	89,73
3	Манит	клейстер	NaКМК	9,12	99,50	0,97	94,5
4	Лактоза	клейстер	ПВП XL-10	12,00	98,60	10,64	0
5	Декстраты	Раствор гипромелозы	ПВП XL-10	7,39	99,79	47,15	26,11
6	МКЦ	Раствор гипромелозы	ПВП XL	11,47	92,55	1,37	40,45
7	Манит	Раствор гипромелозы	Крахмал	8,58	94,78	2,25	80,13
8	Лактоза	Раствор гипромелозы	NaКМК	10,99	97,00	6,67	45,7

9	Декстры	Раствор ПВП	Крахмал	7,50	99,81	7,55	95,49
10	МКЦ	Раствор ПВП	NaКМК	11,58	98,91	0	86,68
11	Маннит	Раствор ПВП	ПВП XL-10	9,31	99,63	0	96,82
12	Лактоза	Раствор ПВП	ПВП XL	12,01	99,01	2,15	78,79
13	Декстры	Вода	NaКМК	6,88	99,65	5,59	96,64
14	МКЦ	Вода	ПВП XL-10	13,05	99,52	0	85,71
15	Манит	Вода	ПВП XL	11,54	99,55	0	93,4
16	Лактоза	Вода	Крахмал	9,53	98,50	0	95,82

Отклики, используемые в эксперименте не однородны по единицам измерения и важности. Поэтому для принятия решения о качестве результата было решено применить функцию желательности.

Для выбранных откликов известны лишь пределы, считающиеся допустимыми для прочности на истирание (97%, ссылка на ГФ 10) и пределы, приемлемые для покрытия таблеток оболочкой, которые можно оценить как границу отличных результатов. Поэтому нами были приняты произвольные рамки оценок для каждого показателя: для сыпучести – 0, 3, 6, 9, 13, 16 г/с; для прочности на истирание 92%, 95%, 97%, 98%, 99%, 100%; для поглощения влаги – 0%, 1%, 5%, 20%, 40%, 100%; для твердого остатка – 100%, 90%, 80%, 20%, 5%, 0% от очень плохо до очень хорошо соответственно.

Так как важность показателей прочность на истирание и сыпучесть таблетмассы являются одинаково значимыми, но такие показатели как доля поглощения влаги и сухой остаток уступают им по значимости и являются характеристиками одного процесса – дезинтеграции. Поэтому при нахождении общего значения функции желательности вначале находили среднее арифметическое двух оценок распадаемости. Формула расчета обобщенной оценки приведена ниже:

$$D_i = \sqrt{d_{1i} \cdot d_{2i} - \left[(d_{3i} + d_{4i}) / 2 \right]}$$

Дальнейший перевод обобщенной оценки в категориальное значение проводился согласно общепринятой шкале. С целью сокращения времени при обработке использовали программу Microsoft Excel. Результаты расчетов представлены в таблице 2:

Таблица 2

Результаты расчета обобщенного критерия желательности

Образец	d_1	d_2	d_3	d_4	D	Оценка
1	0,545	0,938	0,924	0,982	0,79	Хорошо
2	0,659	0,900	0,001	0,197	0,39	Удовлетворительно
3	0,630	0,938	0,178	0,039	0,40	Удовлетворительно
4	0,764	0,740	0,470	0,982	0,74	Хорошо
5	0,493	0,970	0,847	0,601	0,70	Хорошо
6	0,743	0,624	0,207	0,543	0,56	Удовлетворительно
7	0,592	1,000	0,244	0,365	0,56	Удовлетворительно
8	0,723	0,368	0,399	0,521	0,50	Удовлетворительно
9	0,503	0,971	0,415	0,023	0,47	Удовлетворительно
10	0,748	0,788	0,001	0,247	0,42	Удовлетворительно
11	0,640	0,955	0,001	0,010	0,15	очень плохо
12	0,765	0,804	0,240	0,373	0,57	Удовлетворительно
13	0,448	0,957	0,379	0,012	0,44	Удовлетворительно
14	0,807	0,941	0,001	0,264	0,47	Удовлетворительно

15	0,746	0,945	0,001	0,064	0,28	Плохо
16	0,652	0,723	0,001	0,019	0,17	Очень плохо

Таким образом, наилучшими свойствами обладают образцы 1, 4 и 5.

С целью выявления влияния каждого из уровней факторов на отклики и обобщенный критерий оптимизации был проведен дисперсный анализ с последующей оценкой достоверности различий по критериям Фишера и Дункана. Так как наименее удовлетворительные результаты были получены по откликам распадаемости.

Значение критерия Фишера составили для связующих – 2,77, для наполнителей – 1,98, для дезинтегрантов – 0,88 при табличном значении 4,76. Таким образом, нет достоверного влияния факторов на обобщенный критерий оптимизации. Однако отсутствие значимости может быть следствием нивелирования влияния на каждый отклик при расчете функции желательности.

Далее проводили дисперсный анализ по усредненному критерию биодоступности. Значение критерия Фишера составили для связующих – 7,83, для наполнителей – 6,88, для дезинтегрантов – 3,29 при табличном значении 4,76. Таким образом, на показатели распадаемости оказывает влияние вид связующего раствора и наполнитель. Дезинтегрант не оказывает влияние на данные показатели. Такой результат может быть вызван природой действующих веществ.

Основная задача всех тестов на дезинтеграцию – косвенное определение биодоступности, основанное на предположении о прямой зависимости между высвобождением веществ и их всасываемости в ЖКТ. В Государственной Фармакопее одиннадцатого издания в качестве обязательного теста приводится тест распадаемости таблеток. Основным отличием данного теста является определение времени дезинтеграции в воде с температурой тела человека. Однако он имеет ряд недостатков. Наиболее серьезным из них является несоблюдение для некоторых композиций прямой зависимости между процессом дезинтеграции и процессом высвобождения действующего вещества. Поэтому современной альтернативой теста распадаемости является тест растворения, регламентирующий количество активного вещества, перешедшего в раствор за определенное время. В качестве растворителя для данного теста может быть использована кислота хлористоводородная. Однако выполнение такого теста требует применения методики количественного определения, обладающей однозначной достоверностью и специфичностью относительно определяемого вещества. В ряде публикаций авторы приходят к выводу о целесообразности замены для таблетированных форм препарата теста распадаемости на тест растворения без их совмещения в одной фармакопейной статье.

При рассмотрении влияния связующего и наполнителя на показатели распадаемости была выявлена следующая степень значимости отличий между уровнями факторов наполнитель и связующий раствор соответственно (в скобках указано значение критерия Дункана):

- 1 место: наполнитель МКЦ (0,52), связующее клейстер (0,47).
- 2 место: наполнитель лактоза (0,38), связующее гипромелоза (0,47).
- 2 место: наполнитель декстраты (0,18), связующее ПВП (0,77).
- 2 место: наполнитель маннит (0,11), связующее вода (0,09).

По результатам расчета по критерию Дункана найдено значимое отличие между 2 и 3 уровнями фактора связующий раствор. Остальные различия были незначимы. Однако уменьшение значимости может быть следствием использования критериев оптимизации. Как и в вышеописанном дисперсном анализе результатов по обобщенному критерию оптимизации.

Не смотря на отсутствие значимости некоторых отличий между уровнями факторов, в данном эксперименте важны самые малые отличия между факторами. Поэтому по результатам всех тестов были составлены ряды желательности вспомогательных веществ: Наполнитель: МКЦ>лактоза>декстраты>маннит; Связующее: Крахмальный клейстер>раствор гипромелозы>раствор ПВП>вода;

Дезинтегрант: Полипласдон XL>полипласдон XL-10>NaКМК>крахмал

Таким образом, наиболее подходящим наполнителем для таблетированной формы является микрокристаллическая 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.

Выводы

Исследование влияния различных наполнителей на сыпучесть смеси показало неудовлетворительные результаты и невозможность использования прямого прессования. В ходе проведенного по плану латинского квадрата эксперимента был выбран следующий состав таблетированной формы: винпоцетина 3,7%, экстракта гинкго 32,3%, микрокристаллическая целлюлоза 60,8%, гипромелоза (в виде 1% раствора) 0,2%, кросповидон (полипласдон XL) 2%, магния стеарата 1%.

Список литературы

1. Белоусов В.А., Вальтер М.Б. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
2. Государственная фармакопея СССР XI, – Москва, «Медицина» - 1987.
3. Спиридонов А. А. Планирование экспериментов при исследовании технологических процессов / А. А. Спиридонов – М.: Машиностроение. – 1981.
4. Стандартизированный экстракт *Ginkgo biloba*: компоненты, механизмы действия, фармакологические эффекты, применение / С. Ю. Штрыголь, Д. В. Штрыголь, М. Е. Назаренко, //Провизор – 2005. - № 4.
5. Fu Y. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies / Y. Fu, S. Yang, S. H. Jeong, S. Kimura // Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. - 2004. - №6. – P. 433-473.

Excipients selection when tablet dosage form composition of ginkgo and vinpocetine combination

Slovesnova N.V, Petrov A. U., Glavatskih S.A., Boyko V.I.

This article is an example of planning an experiment using (in particular, Latin square method) when developing a combination dosage form – tablet. The factors were excipient's group, and levels were concrete compounds. As a result of analysis following excipients were selected: MCC as filling, cross-povidone as disintegrant and starched paste or hypromellose solution as connecting compounds in the same degree. Because of a simple product and store hypromellose solution was chosen. Keywords: vinpocetine, ginkgo, Latin square method

К ВОПРОСУ ПРИМЕНЕНИЯ ТИЗОЛЯ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Смагина Т.А.^{1*} Чурина Т.П., Челмс М.А., Иллев К.И., Олькова А.О.

ГОУ ВПО Тюменская ГМА

Введение

Во многих странах мира разработаны лекарственные формы дозированного, непрерывного введения лекарственных веществ в кровоток через кожный покров. Известно, что традиционный пероральный путь назначения является менее эффективным из-за нестабильности в ЖКТ, узкого терапевтического коридора или короткого периода полувыведения. Кроме того, приём лекарственных препаратов в виде таблеток и капсул часто приводит к заболеваниям ЖКТ, что делает невозможным применение эффективных лекарственных веществ. Введение же лекарственных веществ с помощью инъекций, хотя и предотвращает их вредное влияние на ЖКТ, но не может обеспечить равномерное,