

Исмаилов И.З.

**PADUS GRAYANAE MAXİM КУРГАК ЭКСТРАКТЫНАН ТАБЛЕТКАЛАРДЫ
АЛУУНУН ТЕХНОЛОГИЯСЫН ИШТЕП ЧЫГУУ**

Исмаилов И.З.

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ИЗ СУХОГО
ЭКСТРАКТА PADUS GRAYANAE MAXİM**

I.Z. Ismailov

**THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR PRODUCTION OF TABLETS
FROM DRY EXTRACT PADUS GRAYANAE MAXİM**

УДК: 615.014

Лиофильдик кургатуу жолу менен Padus Grayanae maxım кургак экстрактынан таблетка алуунун технологиясы жана курамы боюнча иштелменин жыйынтыктары берилди. Тикелей сыгуу ыкмасы менен алынган таблеткаларды – катуу дары формасын иштеп чыгуу процессинде алардын сапатынын көрсөткүчтөрү аныкталды: мүнөздөмөсү, орточо салмагы, бекемдиги, эригичтиги, биологиялык активдүү заттардын сандык мазмуну, микробиологиялык тазалыгы.

Негизги сөздөр: кургак экстракт, таблеткалар, сапатынын көрсөткүчү, Padus Grayanae maxım.

Представлены результаты разработки состава и технологии получения таблеток из сухого экстракта Padus Grayanae maxım, полученного методом лиофильной сушки. В процессе разработки твердой лекарственной формы – таблеток, получаемых методом прямого прессования, установлены показатели их качества: описание, средняя масса, прочность на истирание, распадаемость, растворение, количественное содержание биологически активных веществ, микробиологическая чистота.

Ключевые слова: сухой экстракт, таблетки, показатели качества, Padus Grayanae maxım.

The results of development of composition and technology of tablets from dry extract Padus Grayanae maxım, obtained by freeze-drying. In the process of formulating solid dosage forms of tablets obtained by direct pressing, established indicators of quality: description, average weight, abrasion resistance, disintegration, dissolution, quantitative content of biologically active substances, microbiological purity.

Key words: dry extract, pills, quality, Padus Grayanae maxım.

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в области синтеза новых биологически активных веществ, лекарственные средства растительного происхождения, в т. ч. и лекарственные препараты из группы иммуномодуляторов, не утратили своего значения. Благодаря малой токсичности, хорошей переносимости, большому диапазону лечебных свойств, их ассортимент и использование в клинической практике с каждым годом расширяется [1,2,3].

Широко известны и давно используются лекарственные средства растительного происхождения на

основе жидких или густых экстрактов или их комбинаций в виде настоек, бальзамов, эликсиров, сиропов, суспензий, капель для приема внутрь.

При создании новых препаратов из растительного сырья, большое значение имеет их готовая лекарственная форма, которая должна обеспечивать точность дозирования действующего вещества в условиях массового производства, эффективность, безопасность, удобство применения, устойчивость при транспортировке и хранении.

Кроме того, использование твердых лекарственных форм обеспечивает более высокую приверженность лечению со стороны пациентов, т.к. применять лекарство в таблетках гораздо проще, чем делать отвары лекарственных растений или разводить спиртовую настойку. Имеет значение и возможность использования таких лекарственных средств теми людьми, которым противопоказано применение спирто-содержащих препаратов, и удобство применения в местах (вне дома), где нет возможности налить капли в стакан, сделать настой и т.д. Твердые лекарственные формы лекарственных препаратов, изготовленные на основе сухих растительных экстрактов, вполне отвечают данным критериям.

Цель настоящей работы – разработка состава и технологии получения таблеток из сухого экстракта Padus Grayanae maxım.

Материалы и методы. Объект исследования – сухой экстракт из надземных частей Padus Grayanae Maxım, полученный методом лиофильной сушки [4].

Технология получения таблеток из сухого экстракта Padus Grayanae Maxım. Для получения твердой лекарственной формы с сухим экстрактом из надземных частей Padus Grayanae Maxım использована технология получения таблеток методом прямого прессования с использованием вспомогательных веществ, специально разработанных для прямого прессования.

Ингредиенты:

1. Padus Grayanae Maxım экстракт сухой – сыпучий порошок светло-желтого, желтого или светло-коричневого цвета со слабым специфическим запахом.

2. *Super Tab 30 GR* – гранулированный лактозы моногидрат, наполнитель. Соответствует требованиям Фармакопеи США – Национального Формуляра, Европейской фармакопеи и Японской фармакопеи. Производитель - DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co.KG, Nörten Hardenberg, Германия.

3. *Pharmacel 102* – микрокристаллическая целлюлоза, наполнитель. Соответствует требованиям Фармакопеи США – Национального Формуляра, Европейской фармакопеи и Японской фармакопеи. Производитель - DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co.KG, Nörten Hardenberg, Германия.

4. *Aerosil 200* – кремния диоксид коллоидный, гидрофильный высокодисперсный, (50-60 г/л), глидант. Соответствует требованиям Фармакопеи США – Национального Формуляра и Европейской фармакопеи. Производитель - Evonik Degussa GmbH, Германия.

5. *Магния стеарат*, смазывающее. Соответствует требованиям Европейской фармакопеи. Производитель – Vega Pharma Limited, КНР.

Технологический процесс.

1. Подготовка активной субстанции и вспомогательных веществ.

1.1. Отвешивание.

Отвешивание активного вещества и вспомогательных веществ производилось в отдельные чашечки из полимерного материала на аналитических весах A&D GR202 d=0.01/0.1mg, максимальная нагрузка на весы 210 г (Япония).

Условия окружающей среды в помещении весовой: температура - 21°C, относительная влажность - 65-70%. Дополнительного измельчения и просеивания ингредиенты не требуют.

1.2. Смешивание.

Около половины отвешенного количества лактозы моногидрата (*Super Tab 30GR*) помещали в чистый полиэтиленовый пакет (с примерной вместимостью до 5 кг), добавляли отвешенное количество *Radus Graupae Maxim* экстракта сухого. Затем производили ручное смешивание в течение 5-7 минут, предварительно плотно закрыв полиэтиленовый пакет. Затем в пакет со смесью добавляли оставшееся количество лактозы моногидрата, отвешенные количества микрокристаллической целлюлозы (*Pharmacel 102*) и кремния диоксида (*Aerosil 200*) и повторно производили ручное смешивание в течение 7-10 минут. Далее к полученной смеси добавляли отвешенное количество магния стеарата и вновь производили смешивание в течение 3-4 минут.

Учитывая то, что данная смесь приготовлена с использованием специальных вспомогательных веществ, предназначенных для прямого прессования, влажная грануляция не требуется.

2. Прессование.

Полученная смесь загружалась в бункер роторного таблет-пресса ZP1100 (КНР), предварительно подготовленного и оснащенного пуансонами и матрицами для прессования таблеток диаметром 9 мм.

Пуансоны плоские, с краями для фаски, верхние пуансоны имеют выпуклую линию для риски на таблетках.

Прессование таблеток производилось под давлением 3,8 тонн. Давление предварительного прессования – 0,8-1,0 тонн. На первых 100-200 таблетках произведена регулировка глубины заполнения матриц таким образом, чтобы получились таблетки со средней массой 300 мг.

После полной регулировки таблет-пресса осуществлен процесс таблетирования и получены плоскоцилиндрические таблетки с риской с одной стороны и фаской, бежевого цвета с вкраплениями от светло-коричневого до коричневого цвета.

Далее производилось обеспыливание полученных таблеток путем пропускания через специальное устройство «обеспыливатель таблеток» (TEDD02, КНР). Полученные таблетки помещались в полиэтиленовые пакеты, которые плотно закрыты и вложены в коробку.

3. Оценка качества.

Оценка качества полученных таблеток с сухим экстрактом *Radus Graupae Maxim* проводилась по следующим показателям:

- 3.1. Описание (внешний вид).
- 3.2. Подлинность.
- 3.3. Средняя масса.
- 3.4. Прочность на истирание.
- 3.5. Распадаемость.
- 3.6. Растворение.
- 3.7. Количественное содержание БАВ.
- 3.8. Микробиологическая чистота (после упаковки вывешивания таблеток).

Описание.

Плоскоцилиндрические таблетки с риской с одной стороны и фаской, бежевого цвета с вкраплениями от светло-коричневого до коричневого цвета.

Подлинность.

Подлинность полученных таблеток оценивали путем сравнения времени удерживания основных пиков хлорогеновой и кофеиновой кислот на хроматограммах раствора испытуемого препарата и растворов стандартных образцов с использованием метода ВЭЖХ.

Примечание: Подлинность препарата устанавливается в одном испытании одновременно с количественным определением биологически активных веществ (хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты). Методика проведения испытания на подлинность описана в разделе «количественное определение».

Средняя масса

Для определения средней массы таблеток использовались аналитические весы A&D GR202 d=0.01/0.1mg, максимальная нагрузка на весы 210 г (Япония). Средняя масса таблеток 300 мг. Фактическое отклонение от средней массы таблеток составляет ±2,5%, что входит в пределы (±5%), установленные Европейской Фармакопеей шестого издания [5, стр. 265, 2.9.5. Uniformity of mass single-dose preparations].

Прочность на истирание

Прочность на истирание полученных таблеток исследовалась в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи шестого издания [5, стр. 266, 2.9.7. Friability of uncoated tablets] в приборе для определения истираемости таблеток (TAR20, ERWEKA, Германия).

Истираемость полученных таблеток составила 0,6% что соответствует установленным Европейской Фармакопеей пределам (не более 1,0%).

Распадаемость

Распадаемость полученных таблеток изучалась в соответствии с требованиями ГФ X [6] в приборе для определения распадаемости таблеток (ZT31, ERWEKA, Германия).

Распадаемость полученных таблеток составила $6 \pm 0,2$ минут, что соответствует установленным в ГФ X пределам (не более 15 мин).

Растворение

Изучение растворимости полученных таблеток проводилось в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи шестого издания [5, стр. 256, 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms] в приборе для определения растворимости таблеток (LID 6D, Vanguard Pharmaceutical Machinery, LLC, США, прибор 2 «Лопастная мешалка»).

Растворимость таблеток оценивалась по содержанию в одной таблетке биологически активного вещества – хлорогеновой кислоты, перешедшей в раствор.

Среда растворения – ацетатный буферный раствор с pH 4,5, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения корзинки – 50 об/мин, время растворения – 45 мин. В каждый сосуд помещали по одной таблетке.

Испытуемый раствор. Через 45 мин отбирали 50 мл из центра сосуда для растворения, фильтровали через мембранный фильтр (0,22 мкм), отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Стандартный раствор хлорогеновой кислоты. 5,0 мг (точная навеска) хлорогеновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл подвижной фазы. Обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 10 минут. Доводят объем раствора до метки 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты и перемешивают. 2 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят до метки подвижной фазой. Фильтруют через мембранный фильтр (0,22 мкм). Определение проводят методом ВЭЖХ.

Количество хлорогеновой кислоты, перешедший в раствор через 45 мин, должно быть не менее 75% от заявленного содержания хлорогеновой кислоты в одной таблетке.

Количественное содержание БАВ

Количественное определение действующих веществ в препарате оценивалось по двум биологически активным веществам, содержащимся в активной субстанции: хлорогеновой и кофеиновой кислот.

Для проведения анализа 1 г порошка измельченных таблеток помещают в плоскодонную колбу, добавляют 50 см³ 50%-ного этанола, смесь нагревают на водяной бане при 55-60°C в течении 30 мин. Экстракцию повторяют пятикратно. Спиртовые экстракты охлаждают, фильтруют и доводят их объем до 250 см³ 50%-ным этанолом. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты в одной таблетке не менее 0,15 мг и 0,01 мг соответственно.

Микробиологическая чистота

Лекарственные средства, субстанции, различные готовые лекарственные формы препаратов, в т.ч. и таблетки, могут быть контаминированы микроорганизмами. В соответствии с требованиями НД допускается лимитированное количество микроорганизмов при отсутствии определенных видов, представляющих опасность для здоровья человека.

Полученные таблетки подвергались испытанию на микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями ГФ РФ XII, Часть 1, с. 160 [7].

Таблица 1. – Показатели микробиологической чистоты таблеток из сухого экстракта *Padus Grayanae maxim*

| Рекомендуемые требования | Соответствие требованиям |
|---|--------------------------|
| Общее число аэробных бактерий менее чем 10^4 в 1 г | Соответствует |
| Общее число грибов менее чем 10^2 в 1 г | Соответствует |
| Энтеробактерий и других грамотрицательных менее чем 10^2 в 1 г | Соответствует |
| <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> и <i>Staphylococcus</i> отсутствуют в 1 г | Соответствует |

4. Упаковка.

После проведения оценки качества, таблетки упакованы по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер), состоящую из фольги алюминиевой толщиной 20 микрон, (покрытой термолаком со стороны, подлежащей термосвариванию, с печатью с другой стороны) и поливинилхлоридной (ПВХ) пленки толщиной 250 микрон.

По 5 блистеров помещены в индивидуальную коробку из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89.

5. Маркировка.

На первичной упаковке указаны: название препарата, доза, лекарственная форма, номер серии (лабораторная).

На коробке индивидуальной указаны: название препарата, доза, лекарственная форма, номер серии (лабораторная), название экспериментальной площадки, где проведены работы по технологии получения таблеток из сухого экстракта *Padus Grayanae maxim*.

Литература:

1. Оленников Д.Н., Кащенко Н.И. Полисахариды. Современное состояние изученности: экспериментально - наукометрическое исследование. Химия растительного сырья. - 2014. - №1. - С. 5-26.
2. Shi L. Isolation, purification, and immunomodulatory activity in vitro of three polysaccharides from roots of *Cudrania tricuspidata*. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2011. Vol. 43, Is. 5. P. 418-424.
3. Linde K., Barrett B., Wolkart K. et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Jan. 25 (1): CD000530.
4. Разработка технологии получения сухого экстракта *Radus Grauranae Maxim.* Наука, техника и образование (Москва). 2016. № 10(28). С. 100-102.
5. European Pharmacopoeia 6.0. Издательство: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2007-2010.
6. Государственная фармакопея СССР. X издание. - Москва, 1968.
7. Государственная фармакопея РФ XII издание. - Москва, 2015.

Рецензент: к.фармац.н., доцент Мураталиева А.Дж.
