

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ ПАНТОГАМ, КИСЛОТУ ЯНТАРНУЮ И ХИТОЗАН

А. С. Беленова¹, А. И. Сливкин¹, Д. А. Сливкин², С. Н. Суслина², В. Ф. Дзюба¹

¹Воронежский государственный университет

²Российский университет дружбы народов

Поступила в редакцию 23.01.2013 г.

Аннотация. Разработан состав твердых лекарственных форм, содержащих пантогам, кислоты янтарную и хитозан. Исследована динамика высвобождения лекарственных веществ из полученной лекарственной формы. Выявлено, что полученные таблетки соответствуют ГФ XI.

Ключевые слова: таблетки, пантогам, кислота янтарная, хитозан.

Abstract. The structure of the composition officinal forms, containing to pantogam, acid amber and chitosan is developed. Dynamics of release of medicinal substances from the received officinal form is investigated. It is revealed that the received tablets correspond to GP XI.

Keywords: tablets, to pantogam, acid amber, chitosan.

ВВЕДЕНИЕ

Ноотропные препараты применяются в клинической практике более 40 лет. По определению ВОЗ, к группе ноотропных препаратов относят лекарственные средства, способные оказывать прямое активирующее влияние на процессы обучения, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям. На сегодняшний день ноотропные препараты являются наиболее динамично развивающейся группой лекарственных средств и активно используются в неврологии, психиатрии, педиатрии и геронтологии.

Пантогам широко применяется в детской неврологии. Долгое время Пантогам позиционировался как препарат детской практики за счет его малой токсичности, отсутствием значимых побочных эффектов. Накоплен большой опыт применения пантогама при органической патологии головного мозга, сопровождающейся когнитивным дефицитом. Назначение Пантогама способствовало улучшению памяти, обучаемости, повышению внимания и работоспособности [1].

В лекарственных формах (ЛФ) в качестве вспомогательных веществ используются различные

высокомолекулярные соединения и поверхностно активные вещества, придающие препаратам вязкие и упруго-вязкие свойства, а также повышающие смачиваемость, биодоступность, улучшающие эффективность. С точки зрения дизайна ЛФ необходим тщательный подбор вспомогательных веществ. При разработке ЛФ можно выделить несколько составляющих: вид лекарственной формы, стабильность, удобство применения и дозирования, органолептические свойства, снижение нежелательного побочного действия [2].

В настоящее время при создании твердых лекарственных форм используется достаточно обширный спектр вспомогательных веществ-полимеров. Вспомогательные вещества природного происхождения, такие как хитозан, кроме улучшения технологических характеристик способствуют усилению терапевтической эффективности и придают лекарственным формам приятные органолептические свойства [3].

В этой связи целью данной работы явилась разработка твердой лекарственной формы, содержащей пантогам и кислоту янтарную, а также хитозан в качестве вспомогательного и пролонгатора действующего вещества [3-6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Смесь пантогама с кислотой янтарной – порошок белого цвета, кисловатый на вкус. Приготов-

ление таблеточной смеси: компоненты отщепивались в необходимом количестве каждый; в ступку вносится кислота янтарная, затем вносится пантогам и совместно растираются. Технологические свойства полученной смеси, определенные в результате эксперимента, представлены в таблице 1.

В качестве вспомогательных при таблетировании кристаллических веществ нередко используются поливинилпирролидон, крахмалы и другие углеводы, обладающие гигроскопичностью, микропористостью. Данные свойства обуславливают хорошую смачиваемость и быструю распадаемость таблеток. Маннит, лактоза, крахмал (сухой) вводился в таблеточную массу на стадии опудривания совместно со скользящими компонентами (тальк, стеариновая кислота).

Имеются публикации, где хитозан с ММ \approx 84-100 кДа использовался в качестве связующего дезинтегратора, пролонгатора лекарственных средств [7]. Данный гликан обладает антикислот-

ной и антиязвенной активностью, благодаря чему можно значительно снизить раздражение лекарственным средством пищевода и желудка [5]. Кроме того, хитозан обладает антибактериальным действием, [8] препятствует размножению вредных грибковых культур [9], что положительно должно отражаться на микробиологической чистоте лекарственного препарата в процессе хранения и состоянии кишечника больных, восстанавливать микрофлору кишечника и очищать его эпителий.

Механизм высвобождения лекарственного вещества из таблетки контролируется набуханием [7].

В эксперименте с целью разработки технологии получения таблеток-ядер пантогама 0.05 г и кислоты янтарной 0.05 г были созданы модельные смеси при использовании различных комбинаций вспомогательных веществ: 6 модельных смесей следующих составов (табл.2), где хитозан применяется в качестве носителя.

Таблица 1

Физико-химические и технологические характеристики субстанций и их смеси

Наименование измеряемого показателя	Характеристики компонентов		
	Янтарная кислота	Пантогам	Смесь пантогама и янтарной к-ты
Сыпучесть, г/см	12.8	8.0	11.02
Насыпная масса, г/см ³	0.67	0.93	0.63
Прессуемость, Н	54	Не прессуется	45
Остаточная влажность, %	3.7	2.4	4.3
Угол естественного откоса(град)	34	51	41

Таблица 2

Составы модельных смесей таблеток пантогама с кислотой янтарной

Название компонента	Количество компонентов в составах на одну таблетку, г					
	1	2	3	4	5	6
Субстанции						
Пантогам	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
К-та янтарная	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Наполнители						
Картофельный крахмал	0.108	-	-	-	-	0.044
Лактоза	-	0.088	-	-	-	-
Манит	-	-	0.089	-	0.086	0.04
Магния карбонат основной	-	-	-	0.108	-	-
Хитозан	-	0.02	0.02	-	0.02	0.02
Связующие вещества						
*Крахмал (5% клейстер)	0.002	0.002	0.001			
*Поливинилпирроллидон (10% водный)	-	-	-	0.002	0.004	0.006
Лубриканты						
К-та стеариновая	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004
Аэросил	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
Итого	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22

Полученные составы смешивались с увлажнителями до получения гомогенных масс. В качестве увлажнителей использовались 5%-ный крахмальный клейстер (состав 1, 2, 3) и 10%-ный поливинилпирролидон (коллидон 25) (состав 4, 5, 6). После чего полученные массы подвергались грануляции через сито из нержавеющей стали с размером отверстий 3 мм, сушились при 40°C до остаточной влажности около 3%. Полученная сухая масса протиралась сквозь сито с размером отверстий 1.5 мм и опудривалась лубрикантами (табл.2).

Полученные грануляты оценивались по технологическим характеристикам (табл. 3). Прессование таблеток проводилось на ручном прессе Таблетпресс 6000S при давлении 120 МН/м². Технологические характеристики полученных таблеток и использованных гранулятов (табл.3) определялись с применением известных методик [10, 11].

Полученные характеристики (табл.3) дают основание констатировать, что составы с применением в качестве увлажнителя 5% крахмального клейстера дают недостаточно прочные гранулы (отсев 30-34%) и таблетки (прессуемость 47.0-58.0 Н). Состав №5 дает наименьшее количества отсева, обладает лучшей сыпучестью (13.6 г/с), достаточно высокой прессуемостью (96 Н), высокой прочностью и оптимальным временем распадаемости (14,5 мин). Средняя масса полученных таблеток-ядер 0.22 г.

В эксперименте на лабораторном прессе получены двояковыпуклые таблетки диаметром 8 мм белого цвета с прочностью 4.6-4.9 кг и распадаемостью 12.8 мин.

Защитное покрытие для полученных таблеток целесообразно из-за их гигроскопичности. Покрытие осуществлялось на лабораторной установке псевдооживленного слоя с одной форсункой в перфорированном барабане.

В качестве пленкообразователя использовался товарный сополимер этилакрилата и метакриловой кислоты (Kollicoat MAE 100) колликут MAE 100.

Оптимальным найден следующий состав на 100г спиртового раствора: полимер Колликут MAE 100 – 5.00%, пропиленгликоль (пластификатор) – 0,90%, титана диоксид (фотопротектор) – 2.30%. Нанесенное покрытие в виде оболочки в пересчете на 1 таблетку составляет в среднем 8.0% от её веса. Масса покрытых оболочкой таблеток составила 0.238г±0.003г. Таким образом, ацидорезистентная оболочка была равномерной гладкой.

Исследовалась динамика высвобождения пантогама и кислоты янтарной их таблеток состава №6 (табл. 3) на приборе для контроля растворения твердых лекарственных форм Dister Evolution G100 (табл. 4).

Сопоставляя полученные данные по динамике высвобождения (табл. 4) из таблеток действующих веществ с опубликованными результатами [12] при исследовании таблеток пантогама с янтарной кислотой, не содержащих хитозан, можно сделать заключение, что введение в состав таблеточной смеси аминокликана задерживает выход янтарной кислоты (на ≈17%) и пантогама (на ≈ 13%), проявляя эффект пролонгации. Полученные таблетки соответствуют требованиям ГФ XI.[10]

Таблица 3

Технологические характеристики гранулятов и полученных таблеток (x, n=5,6)

№ п/п	Наименование показателя	Размерность	№ состава смеси					
			1	2	3	4	5	6
Грануляты								
1	Сыпучесть	г/с	8.7	8.2	9.0	10.0	13.6	12.4
2	Насыпная масса	г/см ³	0.67	0.60	0.67	0.60	0.56	0.59
3	Прессуемость	Н	50	64	57	60	80	96
4	Пористость	-	49.2	43.4	52.0	51.2	46.8	48.0
5	Угол естественного откоса	град	33	30	36	37	34	33
Таблетки								
6	Давление выталкивания	МН/м ²	3.4	4.6	3.7	4.5	4.7	4.37
7	Истинная плотность	г/см ²	1.65	1.50	1.40	1.42	1.44	1.41
8	Распадаемость	мин	6.5	10.0	11.5	7.8	13.5	14.5
9	Прочность на истирание	%	96.1	97.2	99.4	98.9	99.2	99.0
10	Степень сжатия	-	3.60	3.05	3.48	3.12	4.30	4.00

Таблица 4

Динамика высвобождения кислоты янтарной и пантогама из таблеток

Время, мин	Содержание кислоты янтарной, %	Содержание пантогама, %
15	18.0	23.5
25	30.5	34.8
30	49.4	46.6
37	58.0	64.2
45	72.5/228.4	78.6/247.7
50	95.4	97.5

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Катунина Е.А. Возможности применения ноотропных препаратов в клинической практике / Е.А. Катунина // Медицинский вестник. — 2007. — Т. 417, № 32.
2. Пантюхин А.В. Реологические модели упруго-вязких лекарственных форм / А.В. Пантюхин, И.И. Краснюк // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — №1. — С. 1- 7.
3. Machida Y. Chitin/chitosan as pharmaceutical excipients / Y. Machida, T. Nagai // Topics in pharmaceutical sciences. — 1989. — P. 356
4. Sustained release release of indomethacin from chitosan granules / W.M. How [et al.] // Chem. Pharm. Bull. — 1985. — № 29. — P. 3986.
5. The use of chitin and chitosan as drug carriers / S. Miyazaki // Chem. Pharm. Bull. // 1981. — № 29. — P. 3067.
6. In vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers / С.М. Lehr [et al.] // Int. J. Pharm. — 1992. — № 8. — P. 43-48.
7. Acaturk F. Preparation of a prolonged-release tablet formulation of diclofenac sodium. Part 1: Using chitosan / F. Acaturk // Pharmazie. — 1989. — № 44. — P. 547-549.
8. Куликов С.Н. Антибактериальная активность хитозана в отношении энтеробактерий и стафилококков, деленных у пациентов с дисбактериозом кишечника / С.Н. Куликов, Р.З. Хайруллин, Ю.А. Тюрин // Казанский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 656-660.
9. Хайруллин Р.З. Биоцидные свойства хитозана в пищевой биотехнологии / Р.З. Хайруллин, С.Н. Куликов // Материалы XI Международной конференции молодых ученых «Пищевые технологии и биотехнологии». — Казань, 2012. — ч. 1. — С. 221.
10. Государственная фармакопея СССР: вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - II-е изд., доп. — М.: Медицина, 1990. — 398с.
11. Андрианов Е.И. Методы определения структурно-механических характеристик порошкообразных материалов/Е.И. Андрианов. — М.: Химия,1982. — 225 с.
12. Сливкин А.И. Разработка комплексного ноотропного средства на основе пантогама и кислоты янтарной / А.И. Сливкин [и др.] // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. — 2010. — №1. — С. 170-177.

Беленова Алена Сергеевна — младший научный сотрудник кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, кандидат биологических наук

Сливкин Алексей Иванович — зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, доктор фармацевтических наук, профессор

Сливкин Денис Алексеевич – аспирант Российского университета дружбы народов; e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Belenova Alena S. — junior researcher of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University candidate of biology science, tel.: 255-07-89

Slivkin Alexsey Y. — professor, head of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; doctor of pharmaceutical science; e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Slivkin Denis A.- postgrad of Russian State University of Friendship; tel.: 253-07-89 e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Суслина Светлана Николаевна – доцент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, доцент, кандидат фармацевтических наук;

Дзюба Валентина Филипповна – доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, кандидат фармацевтических наук, доцент;

Suslina Svetlana N. — docent of the medical faculty Russian State University of Friendship, candidate of pharmaceutical science; e-mail: svetlanasuslina@yandex.ru

Dzuba Valentina P. — docent of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; candidate of pharmaceutical science