

Технологічні аспекти створення таблеток на основі порошку вичавок винограду культурного та метилурацилу

Н.А.Домар, А.А.Січкара, В.Ю.Кузнєцова, Т.Д.Губченко

Національний фармацевтичний університет, кафедра промислової фармації
Харків, Україна

У статті наведено технологічні аспекти створення таблеток на основі порошку вичавок винограду культурного та метилурацилу. Обґрунтовано введення до складу таблеткової маси з порошком вичавок винограду культурного та метилурацилу, досліджені форма та розміри його часток, а також фармако-технологічні властивості грануляту. Розроблено технологію виготовлення та досліджено показники якості отриманих таблеток.

Ключові слова: порошок вичавок винограду, метилурацил, таблетки, імуномодулятори.

ВСТУП

У харчовій, хіміко-фармацевтичній, ефіроолійній промисловостях вкрай неефективно використовується сировина. Багато відходів після отримання соків з плодів і ягід, ефірних олій і біологічно активних речовин (БАР) з рослин практично викидаються у відвал. Раціональне використання цих відходів дозволить отримати цілий ряд біологічно активних і цінних харчових речовин, а також лікарських препаратів з одного й того ж об'єкта [7].

У цьому аспекті значний інтерес становить поширена в Україні сільськогосподарська культура — виноград культурний (*Vitis vinifera* L. род. Vitaceae). Використання винограду на сьогодні майже повністю обмежене виноробною та харчовою промисловістю. Щороку від виробництва вин, соків, напоїв накопичуються тонни виробничих відходів (вичавок) різного складу, що використовуються нераціонально. Виноградні вичавки — це густі залишки, відділені

від соку (мезга), які складаються зі шкірочки (43-45%), насіння (22-32%), залишків рідини, м'якоті, гребенів (24-26%) [11, 15].

Попередніми дослідженнями на кафедрі хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету (НФаУ) під керівництвом В.С.Кисличенко було вивчено якісний і кількісний склад виноградних вичавок з винограду сорту Каберне-Совіньон та доведено, що у вичавках залишається майже 50% біологічно активних речовин [11]. Завдяки наявності БАР різних класів вичавки винограду культурного проявляють декілька видів фармакологічної активності (імуномодулюючу, антиоксидантну, радіопротекторну та ін.) [1, 2, 12, 16-19]. Біологічну активність сировини пов'язують, насамперед, з наявністю сполук поліфенольного походження, більша частина яких зосереджена в шкірці та насінні виноградної ягоди. Під керівництвом І.Л.Дикого на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ була доведена виражена імуномодулююча активність сировини, встановлена разова доза — 250 мг.

Метою даної роботи була розробка складу та технології таблетованого препарату на основі вичавок винограду культурного.

Як активний фармацевтичний інгредієнт для створення лікарського засобу був обраний нативний порошок вичавок винограду культурного (ПВВ) сорту Каберне-Совіньон. На сьогодні у всьому світі зростає тенденція до використання нативних фітопорошків у складі твердих лікарських форм [13, 14], оскільки процес екстракції дозволяє вилучити із сировини тільки певний комплекс БАР, лишаючи багато корисних речовин у шроті. Крім цього, технологічні параметри способу екстракції можуть викликати втрату або руйнування частини БАР. Лікарські форми на основі подрібненої рослинної сировини зарекомендували себе як

м'якодiючі препарати, що забезпечують плавне наростання фармакологічного ефекту та мають ряд переваг перед екстрагованими препаратами. Адже при обробці різними розчинниками значна частина біологічно активних сполук втрачається, а в препараті можуть знаходитися залишки розчинника. Слід зазначити, що біологічна активність натуральних рослинних комплексів полягає в тому, що вони не збираються з окремих компонентів, а містяться цілком в природному продукті, і їх складові виявляють природні для комплексу якості – адитивність і синергізм дії.

Подальші фармакологічні дослідження створили передумови для розробки комплексного препарату у вигляді таблеток на основі комбінації ПВВ та метилурацилу. Вибір лікарської синтетичної субстанції був зумовлений результатами попереднього фармакологічного скринінгу. Метилурацил дозволяє значно підсилити стимулюючу дію БАВ винограду та розширити спектр фармакологічної дії препарату [9].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були обрані: ПВВ, метилурацил, таблеткові маси, а також розроблені таблетки з ПВВ та метилурацилом.

У процесі отримання таблетованої лікарської форми нами було використано допоміжні речовини, які широко застосовуються у фармацевтичній практиці.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку роботи над створенням лікарської форми було вивчено фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості ПВВ та на основі отриманих даних відпрацьована технологія виробництва таблеток шляхом використання методу вологого гранулювання [5, 6]. Як зволожувач був обраний 20% водний розчин полівінілпіролідону (ПВП), розпушувач – натрію кроскармелоза, змашувальна речовина – кальцію стеарат, речовина для підвищення пресованості таблеток – сорбіт. Крім цього, необхідним стало введення антиоксиданту до складу таблеток, оскільки олія виноградних кісточок, що в незначній кількості міститься в сировині, у процесі виготовлення та зберігання таблеток може гіркнути. Як антиоксидант був обраний бутилгідроксианізол (БОА).

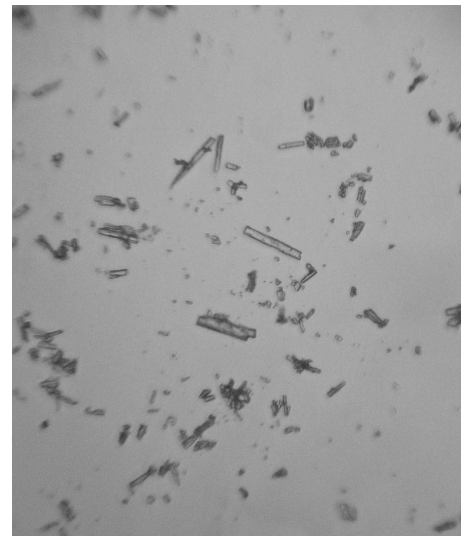


Рис. 1. Мікрофотографія порошку метилурацилу (збільшення $\times 140$).

Під час фармакологічних досліджень експериментально було встановлено максимальне ефективне співвідношення ПВВ та метилурацилу в лікарському засобі – 19:1 відповідно [8, 10]. Кількість метилурацилу склала 5% від маси ПВВ, тобто 12,5 мг в перерахунку на одну таблетку. З цією метою до складу таблеткової маси нами був введений метилурацил.

Для визначення форми та розміру часток метилурацилу були проведені його кристаліграфічні дослідження. Було встановлено, що метилурацил являє собою полідисперсний кристалічний порошок білого кольору з розмірами часток від 50 до 110 мкм (рис. 1). Форма кристалів – анізодіаметрична, у вигляді дрібних та великих подовжених призм і їх уламків. Основна маса порошку має розміри 50-70 мкм, але зустрічаються і кристали 5-10 мкм та 70-110 мкм. Порошок з такими розмірами часток не потребує подрібнення для введення до складу таблеток.

Були проведені дослідження гранулятів з метилурацилом (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1
Показники якості гранулятів та таблеток-ядер на основі ПВВ та метилурацилу (n=5)

| Назва показника | Значення |
|-------------------------------|------------------|
| Насипна густина, г/мл | 0,420 \pm 0,03 |
| Плинність, с/100 г | 16 \pm 1 |
| Стійкість до роздавлювання, Н | 79,0 \pm 0,9 |
| Розпадання, хв. | 8,7 \pm 0,5 |
| Стиранність, % | 0,31 \pm 0,01 |

Дериватографічні дослідження метилурацилу та грануляту для виробництва таблеток показали, що додавання метилурацилу до складу таблеткової маси суттєво не впливає на процеси, що відбуваються під час нагрівання, а гранулят для отримання таблеток після сушіння є механічною сумішшю вихідних інгредієнтів лікарського засобу.

Встановлено, що всі фармако-технологічні властивості таблеткових мас та показники якості таблеток визначаються переважно наявністю та кількістю ПВВ.

Отримані таблетки-ядра з метилурацилом мали задовільні стиранисть, стійкість до роздавлювання та розпадання (табл. 1), були двопуклої форми, сіро-коричневого неоднорідного кольору з темними вкрапленнями та мармуровістю. З метою захисту діючих речовин від несприятливих факторів зовнішнього середовища та покращення зовнішнього вигляду на таблетки-ядра було нанесено плівкове покриття.

Основними стадіями технологічного процесу отримання таблеток на основі ПВВ та метилурацилу є: підготовка сировини (подрібнення вичавок винограду, їх сушіння, просіювання ПВВ та метилурацилу), приготування зволожувача (20% водного розчину ПВП), приготування тритурації БОА з частиною ПВВ та змішування з рештою ПВВ, змішування отриманої суміші з метилурацилом та рештою компонентів (сорбітом, натрію кроскармелозою), зволоження та вологе гранулювання, сушіння грануляту, калібрування та опудрювання гранул ПВП, натрію кроскармелозою та кальцію стеаратом, таблетування та знепилення таблеток-ядер, приготування плівкоутворюючої суспензії та нанесення оболонки, фасування та пакування таблеток.

Таким чином, нами було отримано таблетки на основі ПВВ та метилурацилу, що мають задовільний зовнішній вигляд (поверхня однорідного світло-рожевого кольору без вкраплень) та відповідають вимогам ДФУ [3, 4].

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано введення до складу таблеткової маси з ПВВ синтетичної субстанції — метилурацилу, досліджено кристалографічні властивості останнього та фармако-технологічні властивості отриманого грануляту.

2. Розроблено технологію виготовлення таблеток на основі ПВВ та метилурацилу, досліджено показники якості таблеток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вороніна Л.М. Вивчення антиокислювальної активності фенольних комплексів винограду культурного *in vitro* / Л.М.Вороніна, О.В.Файзуллін, В.Ю.Кузнецова // Медична хімія. — 2005. — Т.7, №2. — С.89-91.
2. Гоженко О.І. Біофлавоноїди і радіорезистентність / О.І.Гоженко, Н.Г.Славина, О.О.Лобенко // Фармацевтичний журнал. — 1997. — №4. — С.71-76.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 520 с.
5. Домар Н.А. Дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей порошку вичавок винограду культурного / Н.А.Домар, А.А.Січкач // Вісник фармації. — 2006. — №3. — С.15-17.
6. Домар Н.А. Розробка складу та технології таблеток з вичавками винограду культурного / Н.А.Домар, А.А.Січкач, П.Д.Пашнев // Фармаком. — 2006. — №4. — С.79-83.
7. Дудкин М.С. Проблема комплексного использования винограда и пути ее решения / М.С.Дудкин, Л.Ф.Щелкунов // Хранение и переработка сельхозсырья. — 2000. — №1. — С.56-59.
8. Иммуномодулирующий эффект взаимодействия стафилококковой вакцины и таблеток с выжимками винограда культурного и метилурацилом / И.Л.Дикий, А.А.Бочаров, Н.А.Домар [соавт.] // Клінічна фармація в Україні: Тез. доп. VII Всеукр. наук.-практ. конф з міжнар. участю. — Харків, 15-16 листоп. 2007 р. — Х: НФаУ, 2007. — С.139.
9. Імунологічне обґрунтування перспективності створення препарату імунокоригуючої дії на основі субстанцій рослинного та синтетичного походження / О.А.Бочаров, І.Л.Дикий, Н.А.Домар, А.А.Січкач / Ліки та життя: Тез. доп. Міжнар. медико-фармац. конгресу. — 6-9 лют. 2007 р. — К., 2007. — С.89-90.
10. Імуномодулюючі властивості таблеток та композицій з вичавками винограду культурного і метилурацилом / Н.А.Домар, І.Л.Дикий, О.А.Бочаров [співавт.] // Фітотерапія. Часопис. — 2007. — №3. — С.25-28.
11. Кузнецова В.Ю. Вивчення біологічно активних речовин *Vitis Vinifera* та створення на їх основі лікарських засобів: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2006. — 181 с.
12. Поліфенольні екстракти винограду культурного на захисті печінки за умов оксидативного стресу / Л.М.Вороніна, А.Л.Загайко, А.С.Самохін та [ін.] // Клініч. фармація. — 2004. — Т.8, №2. — С.36-37.
13. Спиридонов С.В. Розробка складу і технології венотропних препаратів на основі натуральних порожків рослин: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.01 / НФаУ. — Х., 2001. — 18 с.
14. Хишова О.М. Создание таблеток и капсул на основе измельченного лекарственного растительного сырья: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — Витебск, 2006. — 39 с.

15. Хімічний і технологічний контроль виноробства: Навч. посібник / О.І.Мамай, Г.Ф.Сльозко, О.В.Стоянова — К.: Фірма «ІНКОС», 2004. — 224 с.
16. Antitumor activity of grape seed extract and procyanidins system / M.Saito, H.Hosoyama, T.Arida [et al.] // J. Agr. and Food Chem. — 1998. — Vol. 46. — №4. — P.1460-1464.
17. Proanthocyanidin from grape seeds enhances anti-tumor effect of doxorubicin both in vitro and in vivo / Xiao-Yu Zhang, De-Cheng Bai, Yong-Jie Wu [et al.] // Pharmazie. — 2005. — Vol. 60. — №6. — P.533-538.
18. Sovak M. Grape extract, resveratrol and its analogs // J. Med. Food. — 2001. — Vol. 4. — №2. — P.93-105.
19. Xilmaz Y. Major flavonoids in grape seeds and skins: antioxidant capacity of catechin, epicatechin and gallic acid / Y.Xilmaz, R.Toledo // J. Agric Food Chem. — 2004. — Vol. 52. — №2. — P.255-260.

Н.А.Домар, А.А.Сичкар, В.Ю.Кузнецова, Т.Д.Губченко. Технологические аспекты создания таблеток на основе порошка выжимок винограда культурного и метилурацила. Харьков, Украина.

Ключевые слова: порошок выжимок винограда, метилурацил, таблетки, иммуномодуляторы.

В статье показаны технологические аспекты создания таблеток на основе порошка выжимок

винограда культурного и метилурацила. Обосновано введение в состав таблеточной массы с порошком выжимок винограда культурного метилурацила, исследованы форма и размеры его частиц, а также фармако-технологические свойства гранулята. Разработана технология получения таблеток на основе порошка выжимок винограда и метилурацила, исследованы показатели качества полученных таблеток.

N.A.Domar, A.A.Sichkar, V.Yu.Kuznetsova, T.D.Gubtshenko. Technological aspects of creation of tablets based on grape cultural husks powder and methyluracilum. Kharkiv, Ukraine.

Key words: grape cultural husks powder, methyluracilum, tablets, immunomodulators.

Technological aspects of creation of tablets on the basis of grape cultural husks powder and methyluracilum in this article have been presented. The introduction of methyluracilum in the composition tablet mass with grape cultural husks powder was grounded, the form and the size of particles of methyluracilum and technological properties of the granules have been studied. It was developed that the technology of tablets and quality indices of created tablets have been investigated.

Надійшла до редакції 21.06.2009 р.