

– С. 50-52.

17. Слюсар О.И., Колмыкова Т.П., Керманиан Ф. //Хим.-фарм. журнал.–2003.– №5.– С.51-53.

18. Bolman P., Maloney J. // J. of the Amer. Acad. of Dermatol. - 2002.- Vol. 46.- №6. -P.907-913.

19. Kata M., Aigne Z.// Acta Pharmac. Hungarica. – 1999. – №2.

– P.107-112

20. Kutz G Biehl P Waldmann-Lane M. Jackwerth B// Seifen-Ole-Fette-Wachse J. 1997. – №123. – P. 145-149

21. Kornchankul W., Parik K., Zademavski R. et al.// Fett wiss Yechnd. – 1992. – Vol. 94. №4. – P.149-152.

22. Norlen L.// J. Invers. Dermatol. – 2001. – 117 (4). – 803–806.

#### Відомості про авторів:

Половко Наталя Петрівна, к. фарм.н., доцент кафедри косметології і ароматології НФаУ.

Стрілець О.П., к.фарм.н., доцент кафедри біотехнології НфаУ.

Яремчук А.О., аспірант кафедри фармацевтичної технології з курсом ФПК і ПК Вітебського державного медичного університету.

#### Адреса для листування:

Половко Н.П., 61168, м. Харків, вул. Блюхера,4, НФаУ, кафедра косметології і ароматології.

Тел. (0572) 67-87-75; e-mail: cosmetology@ukrfa.ua

УДК 615.453.6:582.783.2

Д.П. Солдатов, В.І. Чуешов

## ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** екстракт листя винограду культурного, таблетки, пряме пресування.

**Ключевые слова:** экстракт листьев винограда культурного, таблетки, прямое прессование.

**Key words:** vitis vinifera leaves extract, tablets, direct pressing.

Проведено дослідження з метою обґрунтування раціональної технології та складу таблеток з екстрактом листя винограду культурного. Для цього нами були отримані густий та сухий екстракт листя винограду. Таблетки отримували методом вологої грануляції з використанням густого екстракту як зволожувача та методом прямого пресування з використанням сухого екстракту. Встановлено, що найбільш раціональним є отримання таблеток методом прямого пресування з вмістом сухого екстракту до 25%.

Проведено исследования с целью установления рациональной технологии и состава таблеток с экстрактом листьев винограда культурного. Для этого нами были получены густой и сухой экстракт листьев винограда. Таблетки получали методом влажной грануляции с использованием густого экстракта в качестве увлажнителя и методом прямого прессования с использованием сухого экстракта. Установлено, что наиболее рациональным является получение таблеток методом прямого прессования с содержанием сухого экстракта до 25%.

Research for determination of rational technology and composition of tablets with the vitis vinifera leaves extract has been conducted. For this thick and dry extract of vine leaves of has been obtained. Tablets has been obtained by wet granulation using thick extract as a moisturizer and by direct pressing using dry extract. It has been set that obtaining of tablets by direct pressing with dry extract amount up to 25% is most rational.

Сьогодні велику увагу привертають рослини з високим вмістом поліфенольних сполук. Їх використовують для лікування багатьох захворювань, пов'язаних з утворенням та накопиченням вільних радикалів, таких як захворювання серця, венозна недостатність, тромбофлебії, гепатити. У листі винограду культурного виявлено не менше 20 речовин фенольної природи, 16 амінокислот, 22 мікроелементи, з них переважаючими є залізо, цинк, марганець і алюміній [4, 5]. За умов тетраклорметанового ураження печінки екстракт з листя винограду культурного чинить виразний антиоксидантний ефект і не поступається за антицитолітичною дією препарату порівняння - силібору [7, 8].

Нами було доведено доцільність використання вакуум-фільтраційної екстракції при одержанні екстракту листя винограду культурного. Подальшою задачею було обґрунтування складу та технології таблеток на його основі. Рослинні екстракти вводять до складу таблеток у вигляді густих екстрактів як зволожувачі, або у вигляді сухих екстрактів, у цьому випадку таблетки найчастіше отримують методом прямого пресування [6].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для отримання густого екстракту рідкі витяжки згущували під вакуумом. Сухий екстракт одержували висушуванням густого екстракту у вакуум-сушильній шафі, пористу масу потім подрібнювали у ступці. Для експериментальних досліджень брали допоміжні речовини, які широко застосовують у фармацевтичній промисловості [1].

За першою схемою таблетки отримували з використанням густого екстракту як зволожувача. Допоміжні речовини змішували, потім зволожували густим екстрактом, трохи його підігрівши для зменшення в'язкості. Вологу масу протирали крізь сито з розміром отворів 1 мм. Вологі гранули сушили у сушильній шафі при температурі 60°C до залишкової вологості 2-3%. Визначення вологовмісту гранул проводили на експрес-воломірі на основі вагів торсійних ВТ-500. Висушування відбувається за допомогою лампи розжарювання потужністю 15 Вт.

Сухі гранули опудрювали кальцію стеаратом або сумішшю речовин (крохмаль, кроскармелоза, кальцію стеарат) та пресували плоскоциліндричні таблетки з фаскою



та ризикою діаметром 9 мм. Отримані таблетки аналізували за показниками: стійкість до роздавлювання, розпадання, стираність.

За другою схемою таблетки отримували з використанням сухого екстракту методом прямого пресування. Сухий екстракт і допоміжні речовини ретельно змішували до отримання однорідної суміші. При використанні у складі маси для таблетування аеросилу сухий екстракт спочатку змішували з аеросилом, потім додавали решту допоміжних речовин. Пресували плоскоциліндричні таблетки з фаскою та ризикою діаметром 11 мм. Отримані таблетки аналізували за показниками: стійкість до роздавлювання, розпадання, стираність.

Визначення стійкості таблеток до роздавлювання проводили за методикою 2.9.8 Державної фармакопеї України (ДФУ). Розпадання таблеток визначали за методикою 2.9.1 ДФУ. Визначення стираності проводили за методикою 2.9.7 ДФУ [2, 3].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Склад дослідних зразків таблеток та їх технологічні властивості, які отримували методом вологої грануляції з використанням густого екстракту листя винограду культурного як зволожувача, наведені у *таблиці 1*. Вміст густого екстракту листя винограду (ГЕЛВ) наведений у перерахунку на сухі речовини.

Як видно з даних *таблиці 1* таблетки мають високі значення стійкості до роздавлювання, що свідчить про високі зв'язувальні властивості густого екстракту листя винограду культурного. В той же час ці властивості перешкоджають розпаданню, таблетки мають високі значення цього критерію якості і не задовольняють вимогам ДФУ. Склад №8 має час розпадання 15 хв, який задовольняє вимогам ДФУ. Це було досягнуто за рахунок використання

комбінації крохмалю та кроскармелози у складі суміші, що зволожують, та для опудрювання гранул. Однак цей склад не є прийнятним, оскільки в умовах промислового виробництва при незначних змінах технологічних режимів або при зберіганні час розпадання може збільшитись і вийти за допустимі межі.

Густий екстракт має також ряд недоліків: висока в'язкість утруднює дозування, важко зволожує сухі допоміжні речовини, зволожена маса є липкою, що може привести до її налипання на змішувач гранулятора у промислових умовах. Отже густий екстракт листя винограду культурного ми вважаємо нетехнологічним з точки зору можливості отримання таблеток з використанням його як зволожувача.

Подальші дослідження направлені на обґрунтування складу таблеток з використанням сухого екстракту листя винограду культурного для прямого пресування.

Склад дослідних зразків таблеток та їх технологічні властивості, які отримували методом прямого пресування з використанням сухого екстракту листя винограду (СЕЛВ), наведені в *таблиці 2*.

Таблетки складу №1 мають стійкість до роздавлювання  $104,2 \pm 0,8$  Н, час розпадання  $22,6 \pm 0,5$  хв, тому введення додаткових зв'язуючих речовин, таких як полівінілпіролідон (ПВП) не є доцільним, оскільки сам екстракт має зв'язуючі властивості. Таблетки складу №2, 3, 4 прилипають до прес-інструмента через високий вміст екстракту. Тому необхідно зменшити вміст сухого екстракту, та ввести до складу додатково змащуючі речовини. В технології прямого пресування широко застосовується мікросталічна целюлоза (МКЦ), що забезпечує міцність таблетки та швидке розпадання. Комбінація допоміжних речовин крохмалю та мікросталічної целюлози у складі № 5 забезпечили міцність таблетки та час розпадання, що задовольняє вимогам ДФУ.

Таблиця 1

Технологічні властивості таблеток з густим екстрактом

| № складу | Склад, % |         |          |         |       |               |         |                 | Показники якості              |                |                 |
|----------|----------|---------|----------|---------|-------|---------------|---------|-----------------|-------------------------------|----------------|-----------------|
|          | ГЕЛВ     | Лактоза | Крохмаль | Аеросил | Цукор | Кроскармелоза | Колідон | Кальцію стеарат | Стійкість до роздавлювання, Н | Розпадання, хв | Стираність, %   |
| 1        | 40       | 40      | 19       | -       | -     | -             | -       | 1               | $100,2 \pm 0,8$               | $24,0 \pm 0,5$ | $0,30 \pm 0,02$ |
| 2        | 40       | 36      | 20       | 3       | -     | -             | -       | 1               | $74,4 \pm 0,6$                | $20,2 \pm 0,4$ | $0,35 \pm 0,04$ |
| 3        | 40       | 36      | 15       | 3       | 5     | -             | -       | 1               | $56,6 \pm 0,6$                | $25,4 \pm 0,2$ | $0,40 \pm 0,03$ |
| 4        | 40       | 36      | 10/5     | 3       | 5     | -             | -       | 1               | $70,2 \pm 0,8$                | $17,5 \pm 0,2$ | $0,42 \pm 0,04$ |
| 5        | 40       | 41      | 10/5     | 3       | -     | -             | -       | 1               | $68,6 \pm 0,4$                | $24,0 \pm 0,4$ | $0,40 \pm 0,04$ |
| 6        | 40       | 40,5    | 15       | 3       | -     | 0,5           | -       | 1               | $105,2 \pm 0,8$               | $20,5 \pm 0,2$ | $0,34 \pm 0,02$ |
| 7        | 40       | 39      | 15       | 3       | -     | 1/1           | -       | 1               | $60,4 \pm 0,6$                | $19,0 \pm 0,2$ | $0,43 \pm 0,01$ |
| 8        | 40       | 32      | 10/5     | 5       | 5     | 1/1           | -       | 1               | $94,8 \pm 0,6$                | $15,0 \pm 0,2$ | $0,38 \pm 0,02$ |
| 9        | 40       | 44      | 10       | 3       | -     | -             | 1/1     | 1               | $102,0 \pm 0,4$               | $17,5 \pm 0,4$ | $0,32 \pm 0,01$ |

*Примітка:* кількість речовини у чисельнику вводять до суміші, що зволожують, а у знаменнику – до складу суміші для опудрювання.

Технологічні властивості таблеток з сухим екстрактом

| № складу | Склад, % |         |     |          |         |         |               |      |       |                 | Показники якості              |                |               |
|----------|----------|---------|-----|----------|---------|---------|---------------|------|-------|-----------------|-------------------------------|----------------|---------------|
|          | СЕЛВ     | Лактоза | ПВП | Крохмаль | Аеросил | Колідон | Макрогол-4000 | МКЦ  | Тальк | Кальцію стеарат | Стійкість до роздавлювання, Н | Розпадання, хв | Стираність, % |
| 1        | 40       | 54      | 5   | -        | -       | -       | -             | -    | -     | 1               | 104,2±0,8                     | 22,6±0,5       | 0,50±0,01     |
| 2        | 40       | 49      | -   | 10       | -       | -       | -             | -    | -     | 1               | */**                          | */**           | */**          |
| 3        | 40       | 46      | -   | 10       | 3       | -       | -             | -    | -     | 1               | */**                          | */**           | */**          |
| 4        | 40       | 54      | -   | -        | 3       | 2       | -             | -    | -     | 1               | */**                          | */**           | */**          |
| 5        | 14,2     | -       | -   | 45,4     | 5       | -       | 2,6           | 28,8 | 3     | 1               | 82,6±0,4                      | 1,0±0,2        | 0,82±0,02     |
| 6        | 15       | -       | -   | 46       | 3       | -       | -             | 32   | 3     | 1               | 74,4±0,6                      | 0,6±0,1        | 0,84±0,04     |
| 7        | 17,75    | -       | -   | 50,75    | 2,5     | -       | -             | 25   | 3     | 1               | 62,0±0,4                      | 2,0±0,2        | 0,86±0,02     |
| 8        | 15       | 28      | -   | 33       | 2       | -       | -             | 18   | 3     | 1               | 72,2±0,8                      | 1,6±0,2        | 0,84±0,01     |
| 9        | 17,75    | 31,25   | -   | 35       | 2       | -       | -             | 10   | 3     | 1               | 61,4±0,4                      | 1,5±0,1        | 0,88±0,02     |
| 10       | 25       | 31,5    | -   | 30       | 2       | -       | -             | 7,5  | 3     | 1               | 62,2±0,6                      | 2,0±0,2        | 0,86±0,01     |
| 11       | 28       | 36      | -   | 23       | 2       | -       | -             | 7    | 3     | 1               | **                            | **             | **            |
| 12       | 33       | 33,5    | -   | 20       | 2,5     | -       | -             | 7    | 3     | 1               | **                            | **             | **            |
| 13       | 40       | 29      | -   | 18       | 3       | -       | -             | 6    | 3     | 1               | **                            | **             | **            |
| 14       | 28       | 32      | -   | 27       | 2       | -       | -             | 7    | 3     | 1               | 106,0±0,8                     | 8,0±0,4        | 0,76±0,04     |

Примітка: \* таблетка при пресуванні розшарувалася на дві частини, \*\* таблетка прилипла до прес-інструменту.

Збільшення вмісту сухого екстракту до 25% у складі № 10 дозволяє отримати таблетки, що відповідають вимогам ДФУ за стійкістю до роздавлювання, розпаданням і стираністю. Подальше збільшення вмісту сухого екстракту призводить до прилипання таблетки до прес-інструмента.

Склад №14 з вмістом сухого екстракту 28% дозволяє отримати таблетки, що не прилипають до прес-інструмента, але це вимагає збільшення вмісту крохмалю, і час їх розпадання у 4 рази більший, ніж таблеток зі складом №10.

Таким чином, найбільш раціональним є отримання таблеток методом прямого пресування з вмістом сухого екстракту до 25%.

### ВИСНОВКИ

1. Досліджено способи отримання таблеток з екстрактом листя винограду культурного методами вологої грануляції та прямого пресування.

2. Встановлено, що раціональною технологією є отримання таблеток методом прямого пресування з використанням сухого екстракту листя винограду культурного.

3. Склад з вмістом сухого екстракту листя винограду культурного 14,2-25%, лактози 0-31,5%, крохмалю 30-45,4%, аеросилу 2-5%, МКЦ 7,5-28,8%, тальку 3%, кальцію стеарату 1% дозволяє отримати таблетки, що задовольняє вимогам ДФУ за стійкістю до роздавлювання, розпаданням, стираністю.

### Відомості про авторів:

Солдатов Дмитро Павлович, аспірант кафедри Промислової фармации, НФаУ.

Чуешов Владислав Іванович, професор, доктор фарм. наук, зав. кафедрою промислової фармации НФаУ.

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Героїв Праці, 18, кв. 7. Тел. дом. (0572) 65-32-03, тел. роб. (0572) 67-91-51.

E-mail: ant2007nfau@rambler.ru

### ЛІТЕРАТУРА

1. Воскобойникова И.В., Авакян С.В., Сокольская Т.А. и др. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 39, № 1. – 2005. – С. 22-28.

2. Державна фармакопея України // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520 с.

4. Кисличенко В.С., Адель Ахмад Халіль Абуяосеф, Криворучко О.В., Король В.В. Вивчення амінокислотного та мікро елементного складу рослин роду виноград і їх використання в медичній практиці // Фізіологічно активні речовини. - 2002. - №1. - С. 64-70.

5. Кузнецова В.Ю., Кисличенко В.С. Поліфенольні сполуки винограду культурного // Медична хімія. – 2004. - №1. – С. 59-63.

6. Промышленная технология лекарств: Учебник в 2-х т. Том 2 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлови. Под ред. проф. В.И. Чуешова. - Х.: Основа, Видавництво УкрФА, 1999. - 704 с.

7. Файзуллин О.В., Воронина Л.М., Загайко А.Л. та ін. Антиоксидантні та антицитолітичні властивості екстракту з листя винограду культурного в умовах гострого тетрахлорметанового ураження печінки у щурів // Медична хімія. – 2006. - №1. – С. 56-58.

8. Файзуллин О.В., Воронина Л.М., Загайко А.Л. та ін. Вивчення гепатопротекторної активності екстракту з листя винограду культурного в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту // Клінічна фармація. – 2006. - №2. – С. 36-39.