УДК 615.453; 615.011.4

ПОЛУЧЕНИЕ ТАБЛЕТОК С СОЧЕТАНИЕМ ЭКСТРАКТА ГИНКГО И ВИНПОЦЕТИНА

Н.В. Словеснова^{1*}, А.Ю. Петров¹, С.А. Главатских¹, В.И. Бойко¹, М.Ю. Кинев¹,
А.В. Кузнецов²

Резюме. В работе рассмотрен выбор вспомогательных веществ для получения таблеток, содержащих в качестве действующих веществ экстракт гинкго и винпоцетин. Использованы метод планирования эксперимента и оценка результатов с помощью функции желательности. Показана возможность использования косвенных показателей распадаемости на этапе выбора состава вспомогательных веществ. Установлен оптимальный состав, содержащий в качестве наполнителей микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения.

Ключевые слова: экстракт гинкго, винпоцетин, функция желательности, планирование эксперимента.

PREPARATION TECHNOLOGY OF TABLETS WITH COMBINATIONS OF THE EXTRACT OF GINKGO AND VINPOCETIN

N.V. Slovesnova^{1*}, A.Yu. Petrov¹, S.A. Glavatskikh¹, V.I. Boyko¹, M.Yu. Kinev¹, A.V. Kuznetsov²

Abstract. The paper discusses the process selection of excipients to obtain tablets containing as active ingredients Ginkgo biloba extract and vinpocetine. We used the method of experiment planning and evaluation of the results using the desirability function. Shown the ability to use indirect indicators of quality tablets at the stage of preliminary selection of excipient composition. The result of experiment planning and evaluation of it for desirability function was able to select the optimal composition of ingredients to create the drug in the form of tablets containing a combination of vinpocetine and Ginkgo biloba extract.

Keywords: ginkgo, vinpocetine, desirability function, design of experiments.

1 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620026, Россия, г. Екатеринбург, ул. Декабристов, д. 32

2 – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

1 – Ural State Medical University, 32, Dekabristov str., Ekaterinburg, 620026, Russia

2 – Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare, 11, Kalinina av., Pyatigorsk, 357532, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: saarge@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В ряде случаев при создании таблетированных форм экстрактов лекарственных растений возникают проблемы с распадаемостью таблеток. Чаще всего это связано со способностью экстрактов склеивать таблеточную массу и препятствовать процессам набухания и дезинтеграции таблетки, а следовательно, и высвобождения из таблетки действующих веществ. Поэтому при разработке состава и технологии получения таблеток, содержащих водонерастворимые экстракты, важно выбрать вспомогательные вещества, которые обеспечили бы получение лекарственной формы с заданными характеристиками.

Ранее была показана целесообразность создания лекарственной формы для перорального применения, содержащей одновременно экстракт гинкго и винпоцетин [1, 2]. Целью настоящей работы является получение таблетированной лекарственной формы, содержащей 10 мг винпоцетина и 62 мг экстракта гинкго.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

В работе использовали зарегистрированные в РФ доступные и вспомогательные вещества: винпоцетин (Covex, Испания), содержание винпоцетина – 98,8% (не менее 98,5%), потеря в массе при высушивании – 0,26% (не более 0,5%); экстракт гинкго сухой (Finzelberg, Германия), содержание терпеновых трилактонов – 6,1% (от 6%), флавоноидов – 24,2% (от 24%), 96% субстанции проходит через сито с размером отверстий 0,3 мм, влажность при измерении методом Фишера – не более 5%;

МКЦ для прямого прессования (HEWETENType 200, JRSPharma, Германия), МКЦ для гранулирования (Flocel 101, GMW, Германия), диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma, Evonik, Германия), гидрофобный диоксид кремния (Aerosil 202 Pharma, Evonik, Германия), комплексный наполнитель на силицированной МКЦ (Prosolv SMCC 90, JRS Pharma, Германия), декстраты (Emdex, JRS

Pharma, Германия), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ, L-HPC-21, ShinEtsu, Япония), гипромеллоза (Pharmacoat 603, ShinEtsu, Япония), ПВП (Kollidon 25, BASF, Германия), лактоза (ParteckL 100, Merck, Германия), маннит (ParteckM 100, Merck, Германия), циклодекстраны (Cavamax), прежелатинизированный крахмал (Starch 1500), кросповидоны (Polyplasdon XL и XL-10, ISP, США), натрия кроскармеллоза (Disolcel), частично прежелатинизированный крахмал (Starch 1500, Colorcon, Великобритания), твин-80 (полисорбат-80, Panreac, Испания). На момент проведения исследований субстанции и вспомогательные вещества имели неистекший срок годности.

Методы

Получение модельных смесей и таблеток

Системный поиск состава проводили с использованием планирования эксперимента методом латинского квадрата. В качестве факторов были выбраны три группы вспомогательных веществ.

1. Наполнители: а – лактоза, b – маннит, с – декстраты, d – микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ, марка для гранулирования).
2. Связующие вещества: у – вода очищенная, х – повидон (1% водный раствор), z – гипромеллоза (1% водный раствор), w – крахмальный клейстер 5% (далее клейстер).
3. Дезинтегранты: N – крахмал картофельный, M – натрия карбоксиметилкрахмал, K – кросповидон (Polyplasdon, марка XL), L – кросповидон (Polyplasdon, марка XL-10).

Предварительно построили матрицу латинского квадрата путем случайного перемешивания подуровней факторов (таблица 1).

Таблица 1.

Матрица случайного распределения образцов методом латинского квадрата

Дезинтегранты*		Наполнители			
		D	C	B	A
Связующие	W	K ₁	N ₂	M ₃	L ₄
	Z	L ₅	K ₆	N ₇	M ₈
	X	N ₉	M ₁₀	K ₁₁	N ₁₂
	Y	M ₁₃	L ₁₄	L ₁₅	K ₁₆

Примечание: * подстрочным шрифтом указан номер образца.

Состав таблеток: винпоцетина 10 мг, экстракта гинкго 62 мг, наполнителя 219 мг, дезинтегранта 6 мг, связующего раствора до получения достаточно увлажненной массы, магния стеарата 3 мг; средняя масса таблеток – 0,3 г.

Общий способ получения гранулятов

В лабораторном смесителе смешивали винпоцетин, экстракт гинкго и наполнитель до однородности (в течение 20 мин), смачивали полученную смесь свя-

зующим раствором до получения однородной массы, через пробивное сито с размером отверстий 1,5 мм вручную протирали и высушивали в сушильном шкафу до остаточной влажности 5% при температуре 60 °С. Через сито с размером отверстий 1 мм повторно вручную протирали гранулят. Полученный гранулят опудривали смесью дезинтегранта и магния стеарата. Измеряли сыпучесть согласно общепринятой методике [4]. Прессовали на ручном гидравлическом таблеточном прессе с диаметром пуансона 9 мм при давлении 90 кг/см² (соответствует 8 МПа).

Определение фармацевтико-технологических показателей

В качестве откликов [5] рассматривали следующие показатели: сыпучесть таблетмассы, прочность таблеток на истирание, распадаемость. Фармако-технологические испытания проводили согласно общепринятым методам: для таблетмасс, гранулятов и опудренных гранулятов – согласно ОФС.1.4.2.0016.15, для таблеток – согласно ОФС.1.4.1.0015.15, ОФС.1.4.2.0013.15, ОФС.1.4.2.0011.15. Прочность на истирании определяли посредством прибора 1 (согласно ОФС).

Высоту таблеток определяли визуальным методом: таблетку помещали между опорой и рабочей поверхностью прибора. Далее фиксировали результат по циферблату. Измерения проводили индикатором часового типа ИЧ02 (ГОСТ 577-68).

Также использовали косвенные показатели распадаемости [доля поглощенной влаги после удерживания на смоченной поверхности (капиллярный эффект) и несмоченный остаток таблетки].

Для оценки вклада капиллярного эффекта, вызванного набуханием дезинтегранта и/или наполнителя, проводили определение доли поглощения влаги. Так, из используемых дезинтегрантов Na-КМК и кросповидоны относятся к набухающим, крахмал – к смешанному типу (и к набухающим, и к капиллярным). Предварительно взвешенную таблетку помещали на часовое стекло, установленное в анализаторе влажности МА-30 (Sartorius, Германия). Стандартным каплемером на таблетку наносили по 5 капель воды, при этом остаток жидкости оставался на стекле. Лишнюю влагу удаляли фильтровальной бумагой. Определяли долю полученного увеличения массы таблетки. Остаток таблетки взвешивали на аналитических весах с точностью до 0,00001 г. Находили отношение массовой доли (%) несмоченного остатка к массе сухой таблетки.

Несмоченный остаток представлял собой сухой, прочный центральный участок таблетки. Использование данного метода позволяет оценить степень проникновения воды внутрь таблетки. Испытания проводили в одинаковых условиях. Методики использовались исключительно для экспресс-сравнения данных внутри одного эксперимента, что соответствует концепции получения функции желательности и огра-

ничивает их использование выявлением наиболее подходящих вспомогательных веществ на этапах выбора состава.

Обработку результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2007. Для расчетов использовали стандартное квадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор начального состава

Первые опыты были посвящены попыткам выбора состава для прямого прессования. Рассматривали наиболее распространенные вещества, повышающие сыпучесть смесей (наполнители – МКЦ для прямого прессования, циклодекстраны, маннит, лактоза; скользящие – аэросил, гидрофобный аэросил), а также комбинированный наполнитель, который согласно литературными данным применяли для прямого прессования экстрактов, – силицированную микрокристаллическую целлюлозу (PROSOLV SMCC 90) [3].

Таблица 2.

Показатели сыпучести смесей винпоцетина и экстракта гинкго при добавлении исследуемых вспомогательных веществ

Образец	Вспомогательные вещества	Доля вспомогательного вещества, %	Сыпучесть, г/с
1''	• МКЦ для прямого прессования (Type 200)	50	0,26±0,21
2''		63	0,55±0,19
3''	• МКЦ для прямого прессования (Type 200)	50	0,31±0,17
	• тальк	3	
4''	• циклодекстраны	68	отсутствует
5''	комплексный наполнитель на силицированной МКЦ (PROSOLV®)	52	0,37±0,16
5-1''	• комплексный наполнитель на силицированной МКЦ (PROSOLV®)	58	1,0±0,3
	• гидрофобный аэросил	10	
6''	гранулят, полученный с использованием МКЦ для гранулирования (FLOCEL® 101) и воды	50	6,30±0,37*

Примечание: * Таблетки не распадаются.

Как видно из таблицы 2, наилучшие показатели сыпучести продемонстрировали смеси, содержащие в качестве наполнителя силицированную микрокристаллическую целлюлозу. Самые низкие показатели сыпучести давали в качестве наполнителя циклодекстраны. Остальные наполнители давали сравнимые результаты.

Однако ни одно сочетание не дало положительных результатов (таблица 2, составы первого этапа помечены индексом «''»).

В связи с тем, что метод прямого прессования не привел к положительным результатам, далее рассматривали только способ влажной грануляции. Для сравнения показаны данные сыпучести для гранулята, полученного с использованием наполнителя МКЦ для гранулирования (образец 6'').

В то же время таблетки, полученные из гранулята на основе МКЦ для гранулирования, имели прочность, превышающую требования ОФС ГФ XIII. Следовательно, было необходимо ввести дополнительные вспомогательные вещества и оптимизировать их количество. Экспериментальные исследования составов исследуемой субстанции в сочетании со всеми вспомогательными веществами требуют значительных затрат времени и материалов, рационального использования методов планирования эксперимента. В рамках дальнейших исследований оценивали влияние различных вспомогательных веществ на прочность и распадаемость таблеток.

Эксперимент проводили согласно матрице (таблица 1). У таблеточных масс определяли сыпучесть, насыпную плотность без уплотнения, насыпную плотность при уплотнении; у таблеток – прочность на истирание, прочность на раздавливание, время распадаемости. Показатели, рассматриваемые в эксперименте, неоднородны по единицам измерения и значимости. Поэтому было решено применить функцию желательности. Функция желательности Харрингтона нашла достаточно широкое применение в фармацевтических разработках благодаря возможности выявлять оптимальный вариант из имеющихся и вместе с тем помочь привести к единой оценке множества разнородных критериев [9, 10].

С помощью общепринятых оценок рассматриваемых показателей задавали граничные значения функций желательности (d_j). Значения сыпучести не имеют критериев оценки ни с точки зрения ОФС (ГФ РФ, ОФС «Порошки», «Таблетки» и «Степень сыпучести порошков»), ни с точки зрения USP [4]. Поэтому для формирования функции желательности показателя сыпучести (d_1) использовали принятые в технологии границы (таблица 3).

Далее, принимая зависимость между ними линейной на выбранных интервалах, пересчитывали значения измеряемых параметров (X_j) в значение функции желательности (d_j).

Полученные таблетки имели более 30Н – минимума по требованию ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание».

Из-за низкой распадаемости образцов (более 50 мин) обобщенная функция желательности не позволила оценить влияние вспомогательных веществ. Поэтому рассматривали: 1) обобщенную функцию же-

лательности только по двум откликам (сыпучести X1 и прочности на истирание X2) и 2) обобщенную функцию желательности трех запланированных показателей. Расчет обобщенной оценки проводили по формулам (1) и (2) [8, 9] соответственно:

$$D_i = \sqrt[2]{d_{1i} \cdot d_{2i}}, \quad (1)$$

и

$$D_i = \sqrt[3]{d_{1i} \cdot d_{2i} \cdot d_{3i}}, \quad (2)$$

где D – обобщенная функция желательности, d_i – функция желательности.

Таблица 3.

Соответствие номинальных оценок, интервалов функции желательности и значений откликов

Оценка	Значение функции	Сыпучесть, г/с	Прочность на истирание, %	Косвенные показатели	
				Поглощение влаги, %	Твердый остаток, %
Очень плохо	0–0,2	0–3	92–95	0–1	100–90
Плохо	0,2–0,37	3–6	95–97	1–5	90–80
Удовлетворительно	0,37–0,63	6–9	97–98	5–20	80–20
Хорошо	0,63–0,8	9–13	98–99	20–40	20–5
Отлично	0,8–1	13–16	99–100	40–100	5–0

Таблица 4.

Прочность таблеток на раздавливание

Образец	Прочность, Н	Образец	Прочность, Н
1	N/A	9	161,7±28,7
2	N/A	10	65,5±8,8
3	N/A	11	150,8±19,0
4	N/A	12	39,3±5,7
5	160,2±30,1	13	168,4±0,6
6	53,2±13,1	14	137,6±36,5
7	64,7±19,3	15	174,5±12,5
8	40,9±7,8	16	66,8±4,2

Примечание: * N/A – проанализировать образец не удалось – прочность намного превышает требуемые пределы.

Дальнейший перевод обобщенной оценки в категориальное значение проводился согласно общепринятой шкале. Результаты расчетов представлены в таблице 5.

Результаты с использованием только двух откликов – сыпучести и прочности на истирание – не позволяют отобрать вещества так, чтобы обеспечить приемлемую скорость высвобождения веществ (в том числе по оценке показателя «распадаемость»). Поэтому для оптимизации выбора наполнителей и приблизительной оценки влияния выбранных вспомогательных веществ у всех образцов измеряли два искусственно введенных показателя. Во-первых, измеряли увеличение массы таблетки после выдерживания на смочен-

Таблица 5.

Значения откликов для опытов по плану латинского квадрата

п/п	Наполнитель	Связующий раствор	Дезинтеграт	Средняя масса таблетки, г	Высота таблетки, мм	Сыпучесть X_1 , г/с	Прочность на истирание, %	Распадаемость X_3 , мин	Оценка результатов в категориях без учета распадаемости	Оценка с учетом распадаемости
1	МКЦ	Клейстер	ПВП XL	0,294	3,56±0,01	6,61±0,10	99,50	Более 50 минут	Хорошо	удовлетворительно
2	Декстраты	Клейстер	Крахмал	0,295	3,54±0,01	9,71±0,28	99,30		Хорошо	удовлетворительно
3	Маннит	Клейстер	Na-KMK	0,296	3,55±0,01	9,14±0,17	99,50		Хорошо	удовлетворительно
4	Лактоза	Клейстер	ПВП XL-10	0,293	3,4±0,02	12,10±1,18	98,60		Хорошо	удовлетворительно
5	МКЦ	Раствор ГПМЦ	ПВП XL-10	0,292	3,60±0,01	7,43±0,27	99,79		Хорошо	удовлетворительно
6	Декстраты	Раствор ГПМЦ	ПВП XL	0,299	2,9±0,01	11,49±0,24	92,55		Хорошо	удовлетворительно
7	Маннит	Раствор ГПМЦ	Крахмал	0,297	3,55±0,02	8,62±0,18	94,78		Хорошо	удовлетворительно
8	Лактоза	Раствор ГПМЦ	Na-KMK	0,294	3,5±0,01	11,04±0,59	97,00		Удовлетворительно	плохо
9	МКЦ	Раствор ПВП	Крахмал	0,220	2,98±0,02	7,59±0,72	99,81		Хорошо	удовлетворительно
10	Декстраты	Раствор ПВП	Na-KMK	0,295	3,50±0,00	11,60±0,25	98,91		Хорошо	удовлетворительно
11	Маннит	Раствор ПВП	ПВП XL-10	0,295	3,58±0,00	9,40±0,94	99,63		Хорошо	удовлетворительно
12	Лактоза	Раствор ПВП	ПВП XL	0,283	3,33±0,00	11,75±0,86	99,01		Хорошо	удовлетворительно
13	МКЦ	Вода	Na-KMK	0,228	2,88±0,01	7,00±0,79	99,65		Хорошо	удовлетворительно
14	Декстраты	Вода	ПВП XL-10	0,290	3,52±0,01	12,98±7,38	99,52		Очень хорошо	удовлетворительно
15	Маннит	Вода	ПВП XL	0,291	3,52±0,01	11,19±1,29	99,55		Очень хорошо	удовлетворительно
16	Лактоза	Вода	Крахмал	0,287	3,40±0,02	9,55±0,13	98,50		Хорошо	удовлетворительно

ной водой фильтровальной бумаге в течение 30 минут (отклик X'_1). Во-вторых, после выдерживания таблетки на фильтровальной бумаге нераспавшийся остаток таблетки удаляли сухой фильтровальной бумагой и взвешивали (отклик X'_2). По двум данным показателям составы проявили себя по-разному (таблица 6) [10].

С помощью допущения о линейности зависимости функции желательности (D) от отклика (X) в указанных выше интервалах (таблица 3) находили значение функций желательности d_{X1} и d_{X2} . Такой подход оказался наиболее простым и одновременно информативным. Так как два косвенных показателя могут дать дополнительную информацию о влиянии выбранных веществ на способность таблетки к дезинтеграции, то для ранжирования вспомогательных веществ разумно включить их в функцию желательности, так чтобы их влияние на значение обобщенной функции (D) было меньше двух остальных. Поэтому второй анализ функции желательности проводили с использованием среднего арифметического откликов X'_1 и X'_2 по уравнению (3).

$$D_i = \sqrt[3]{d_{i1} \cdot d_{i2} \cdot \frac{(d_{X1} + d_{X2})}{2}}, \quad (3)$$

где D – обобщенная функция желательности; d_i – функции желательности, соответствующие откликам «сыпучесть» и «прочность на истирание»; d_{X1} и d_{X2} – функции желательности, полученные из косвенных характеристик.

Значения косвенных показателей, обобщенной функции желательности D и оценка результата приведены в таблица 6.

С учетом косвенных показателей наилучшими свойствами по распадеемости обладают образцы 1, 4 и 5 (таблица 6).

С целью выявления влияния значимости каждого из факторов – показатели и обобщенный критерий желательности – был проведен дисперсный анализ с последующей оценкой достоверности различий по критерию Фишера и Дункана [10]. На косвенные показатели распадеемости значимо влияли вид связующего раствора и наполнитель, в то время как используемый дезинтегрант такого влияния не оказывал. Исходя из того, что в экспериментах были использованы оба типа дезинтегрантов и существенной разницы между ними не выявлено, разумно предположить, что проблема заключается в смачиваемости таблетки.

Тем не менее, несмотря на отсутствие достоверных различий в значениях факторов, мы, основываясь на существующих различиях, составили ряды желательности вспомогательных веществ (таблица 7).

Таблица 7.

Ряды желательности вспомогательных веществ

Вспомогательное вещество	Ряд желательности
Наполнитель	МКЦ > лактоза > декстраты > маннит
Связующее	Крахмальный клейстер = раствор гипромеллозы > раствор ПВП > вода
Дезинтегрант	Полипласдон XL > полипласдон XL-10 > NaКМК > крахмал

По результатам исследования наиболее подходящим наполнителем для таблетированной формы оказалась микрокристаллическая целлюлоза, связующим раствором – крахмальный клейстер или раствор гипромеллозы, дезинтегрантом – полипласдон XL.

При выборе между крахмальным клейстером и раствором гипромеллозы следует учитывать высокие затраты времени на приготовление клейстера, включающее операции приготовления суспензии и варки

Таблица 6.

Оценка функции желательности по результатам включения двух косвенных показателей

п/п	Наполнитель	Связующий раствор	Дезинтегрант	X'_1 , %	X'_2 , %	D	Оценка результата
1	МКЦ	Клейстер	ПВП XL	64,75	0	0,79	Хорошо
2	Декстраты	Клейстер	Крахмал	64,75	0	0,39	Удовлетворительно
3	Маннит	Клейстер	Na-КМК	0	89,73	0,40	Удовлетворительно
4	Лактоза	Клейстер	ПВП XL-10	0,97	94,5	0,74	Хорошо
5	МКЦ	Раствор ГПМЦ	ПВП XL-10	10,64	0	0,70	Хорошо
6	Декстраты	Раствор ГПМЦ	ПВП XL	47,13	26,11	0,56	Удовлетворительно
7	Маннит	Раствор ГПМЦ	Крахмал	1,37	40,45	0,56	Удовлетворительно
8	Лактоза	Раствор ГПМЦ	Na-КМК	2,25	80,13	0,50	Удовлетворительно
9	МКЦ	Раствор ПВП	Крахмал	6,67	45,7	0,47	Удовлетворительно
10	Декстраты	Раствор ПВП	Na-КМК	7,55	95,49	0,42	Удовлетворительно
11	Маннит	Раствор ПВП	ПВП XL-10	0	86,68	0,15	Очень плохо
12	Лактоза	Раствор ПВП	ПВП XL	0	96,82	0,57	Удовлетворительно
13	МКЦ	Вода	Na-КМК	2,15	78,79	0,44	Удовлетворительно
14	Декстраты	Вода	ПВП XL-10	5,59	96,64	0,47	Удовлетворительно
15	Маннит	Вода	ПВП XL	0	85,71	0,28	Плохо
16	Лактоза	Вода	Крахмал	0	93,4	0,17	Очень плохо

клейстера. Раствор гипромеллозы же готовится простым растворением, не требующим дополнительных стадий и затрат электроэнергии на нагревание. Поэтому предпочтение отдано раствору ГПМЦ.

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: винпоцетин – 3,3%, экстракт гинкго – 20,7%, микрокристаллическая целлюлоза – 73%, гипромеллоза (в виде 1% раствора) – 0,2%, полипласдон XL – 2%, магния стеарат – 1%.

Полученный модельный состав показал плохую распадаемость (более 40 мин), что потребовало провести его модификацию введением частично прежелатинизированного крахмала – дезинтегранта с усиленным набуханием по сравнению с обычным крахмалом, твина-80 – капиллярного дезинтегранта, способствующего намоканию гранул, и ГПЦ – наполнителя со свойствами набухающего дезинтегранта (таблица 8). Использование твина-80 и ГПЦ приводило к уменьшению времени распадаемости таблеток до приемлемого уровня.

Таким образом, использование косвенных методов позволило определить базовый состав, а также направление дальнейшего поиска. Базовый состав был скорректирован добавлением веществ, способствующих набуханию и смачиванию частиц гранулята. В результате был выбран оптимальный состав вспомогательных веществ (образец 20).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по созданию таблетированной формы на основе экстракта гинкго двулопастного и винпоцетина получены результаты, свидетельствующие о необходимости предварительной грануляции ингредиентов и моди-

фикации состава введением дополнительных дезинтегрантов. Получен наиболее перспективный состав: наполнитель – микрокристаллическая целлюлоза, связующий раствор – крахмальный клейстер или раствор гипромеллозы, дезинтегрант – полипласдон XL. Для удовлетворения фармакопейных требований к распадаемости таблеток скорректирован состав дезинтегрантов путем замены части МКЦ на ГПЦ в соотношении ГПЦ : МКЦ – 1:1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н.В. Словеснова, Л.П. Ларионов, А.Ю. Петров. Влияние совместного применения винпоцетина и экстракта гинкго двулопастного на функции центральной нервной системы крыс // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 1. С. 82–85.
2. Патент РФ 2500415. Комбинированный лекарственный препарат / Н.В. Словеснова, А.Ю. Петров; патентообладатель Уральская государственная медицинская академия. – Заявл. 24.11.11; опубл. 10.12.13.
3. Э.В. Стоянов, Р. Воллмер. Успешный опыт применения PROSOLV SMCC® // Фармацевтические технологии и упаковка. 2015. № 4. С. 68–71.
4. ОФС 1.4.2.0013.15. Распадаемость таблеток и капсул // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд., вып. 2. – М.: ФЭМБ, 2015.
5. ГОСТ 24026-80. Исследовательские испытания. Планирование эксперимента. Термины и определения.
6. Т. Хесс. От влажного гранулирования к прямому прессованию // Фармацевтические технологии и упаковка. 2013. № 6. С. 106–109.
7. Н.В. Меньшутина, Е.А. Ершова, А.О. Касимова. Моделирование процесса нанесения покрытия на микросферы // Тонкие химические технологии. 2010. Т. 5. № 2. С. 42–45.
8. И.В. Алексеева и др. Биофармацевтические исследования биорастворимых лекарственных пленок с анилокаином // Химико-фармацевтический журнал. 2005. Т. 41. № 9. С. 49–52.
9. Ю.А. Макаричев, Ю.Н. Иванников. Методы планирования эксперимента и обработки данных: учеб. пособие. – Самара: СамГТУ, 2016. 131 с.
10. В.Н. Костин, Н.А. Тишина. Статистические методы и модели: учебное пособие. – Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004. 138 с.

Таблица 8.

Влияние дополнительных дезинтегрантов на свойства полученных таблеток

Состав №	17	18	19	20
	Состав, г			
Экстракт гинкго билоба	10,00	10,00	10,00	10,00
Винпоцетин	1,61	1,61	1,61	1,61
МКЦ PH-101	33,00 (71,6%)	29,78 (62,0%)	35,04 (72,5%)	16,50 (36,0%)
ГПЦ	–	–	–	16,50 (36,0%)
Крахмал (Starch 1500)	–	5,26 (10,9%)	–	–
Твин-80	–	–	0,24 (0,5%)	–
Раствор ГПМЦ 0,05% (Pharmcoat 603)	2,3 мл (0,001172 г) (0,0025%)	2,3 мл (0,001172 г) (0,0024%)	2,3 мл (0,001172 г) (0,0024%)	2,3 мл (0,001172 г) (0,0025%)
Стеарат магния	0,48 (1%)	0,48 (1%)	0,48 (1%)	0,41 (1%)
ПВП (Polyplasdone XL-10)	0,97 (2%)	0,96 (2%)	0,97 (2%)	0,83 (2%)
Фармацевтико-технологические показатели				
Распадаемость, мин	Более 40	Более 40	26,7±9,6	9,25±0,25
Сыпучесть, г/с	11,6±2,0	10,7±1,2	11,4±1,3	11,2±2,0