

Technologia tabletkowania suchego wyciągu z ziela nawłoci pospolitej (*Solidago virgaurea* L.) przy użyciu silifikowanej celulozy mikrokrystalicznej (Prosolv) oraz innych wybranych substancji pomocniczych

Zbigniew Marczyński

Zakład Farmacji Aptecznej, Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Bezpośrednie tabletkowanie jest prostsze i bardziej opłacalne z punktu widzenia dobrej praktyki produkcyjnej (GMP), niż granulacja na mokro lub kompaktorowanie na sucho. Ponadto użycie suchych wyciągów roślinnych w procesie bezpośredniego tabletkowania z pominięciem granulacji, zmniejsza możliwość utraty aktywności biologicznej substancji czynnych. W związku z tym przemysł farmaceutyczny coraz częściej stosuje właśnie ten proces. Mało substancji leczniczych tworzy pod wpływem kompresji tabletki odpowiadające współczesnym wymaganiom. Najczęściej niezbędne okazuje się dodanie odpowiednich substancji pomocniczych.

Celem pracy było otrzymanie tabletek niepowlekanych metodą bezpośredniego tabletkowania przy użyciu wybranych substancji pomocniczych. Materiał do badań stanowił suchy wyciąg z ziela nawłoci pospolitej (*Solidago virgaurea* L.). Jako substancje pomocnicze zostały użyte: chitozan krewetkowy, silifikowana mikrokrystaliczna celuloza (Prosolv), poliwinylpirolidon, węglan wapnia i fumaran stearylowo-sodowy.

Wykonano 11 serii tabletek metodą bezpośredniego tabletkowania, w tabletkarce uderzeniowej firmy Erweka. Uzyskane tabletki poddano badaniom morfologicznym. Badania obejmowały: ocenę wyglądu tabletek (wymiary), oznaczenie dokładności

dozowania (określenie jednolitej masy pojedynczych tabletek), badanie wytrzymałości mechanicznej (ścieralność), określenie czasu rozpadu. Oceniono również statystyczną twardość wytworzonych tabletek. Wykonano badania dostępności farmaceutycznej uwalnianych substancji biologicznie czynnych z tabletek do płynu akceptorowego. Badania oparto na przepisach ogólnych i szczegółowych monografii Farmakopei Polskiej VII (FP VII).

Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że zastosowane substancje pomocnicze w odpowiednich proporcjach okazały się przydatne do wytworzenia tabletek, zawierających suchy ekstrakt z ziela nawłoci. Właściwości otrzymanych tabletek większości serii były zgodne z obowiązującymi normami. Metoda, którą zastosowano zapewnia technologiczną odtwarzalność oraz wysoką trwałość leku. Otrzymane tabletki w porównaniu z dostępnymi mieszkami ziołowymi i wyciągami płynnymi, mogą stanowić wygodniejszą postać leku.

Słowa kluczowe: *Solidago virgaurea* L., silifikowana celuloza mikrokryształiczna (Prosolv), tabletkowanie bezpośrednie, dostępność farmaceutyczna

Tabletting technology of a dry extract from *Solidago virgaurea* L. with the use of silicified microcrystalline cellulose (Prosolv) and other selected auxiliary substances

Summary

Direct tabletting is simpler and more cost-effective from the point of view of good manufacturing practice (GMP) than wet granulation or dry compacting. Moreover, the use of dry plant extracts in the process of direct tabletting, omitting granulation, decreases the possibility of biological activity loss of active substances. Thus, pharmaceutical industry uses this particular process more and more frequently. Only few

therapeutic substances form under compression tablets meeting current requirements. Very often addition of auxiliary substances appears to be indispensable.

The aim of this study was to obtain uncoated tablets by the method of direct tableting with the use of selected auxiliary substances. Dry extract from *Solidago virgaurea* L. was the study material. Shrimp chitosan, silicified microcrystalline cellulose (Prosolv), polyvinylpyrrolidone, calcium carbonate and sodium stearyl fumarate were used as auxiliary substances. Eleven tablet batches were manufactured in a reciprocating instrumented tableting machine (Ewreka). The produced tablets were subjected to morphological tests comprising the tablet size, determination of batching accuracy (determination of mass uniformity of individual tablets), test of mechanical resistance (crushing strength), determination of disintegration time. The statistical hardness of the manufactured tablets was also estimated. Pharmaceutical availability tests were performed of the biologically active substances released from tablets to the acceptor fluid. The study was based on general and detailed regulations of Polish Pharmacopoeia VII (PP VII).

The obtained results allow to conclude that the applied auxiliary substances appeared to be useful in adequate proportions in manufacturing tablets containing dry extract from *Solidago virgaurea* L. The properties of the obtained batches of tablets were in majority consistent with the current requirements. The applied method provides technological reproducibility and high durability of the drug. These tablets as compared to available herbal mixtures and aqueous extracts can be a more comfortable form of a drug.

Key words: *Solidago virgaurea* L., silicified microcrystalline cellulose (Prosolv) direct tableting, pharmaceutical availability

WPROWADZENIE

Tabletki są najczęściej dziś stosowaną postacią leku. Dzieje się tak z kilku względów. Zapewniają one maksymalną trwałość substancji leczniczej, umożliwiają jej zastosowanie w formie doustnej oraz uwalnianie jej w różnych odcinkach przewodu pokarmowego z różną szybkością. Poprzez odpowiednie postępowanie technologiczne można zapewnić też trwałość mieszanin tworzących ze sobą niezgodność.

Tabletkowanie jest procesem stosunkowo tanim oraz bardzo wydajnym. Obecność substancji pomocniczych w stałej doustnej postaci leku, tabletkach, jest nieunikniona. Poza nielicznymi przypadkami, nie jest możliwe przygotowanie jakiegokolwiek postaci leku bez zastosowania przynajmniej jednej substancji pomocniczej, często konieczne jest użycie kilku z nich. Substancje pomocnicze, do niedawna uznawane były za obojętne dodatki, które umożliwiały tylko formowanie postaci leku. Obecnie wiadomo, że mają one zasadnicze znaczenie dla trwałości substancji leczniczej, szybkości jej uwalniania z postaci leku, a także dla efektu terapeutycznego, jaki zamierza się uzyskać. Odpowiednio dobrane substancje pomocnicze pomagają zoptymalizować działanie substancji leczniczej, a także sterować tym działaniem. Rolę substancji pomocniczych mogą pełnić substancje pochodzenia naturalnego, półsyntetycznego lub syntetycznego [1].

Tabletkowanie bezpośrednie z pominięciem granulacji jest metodą obecnie coraz częściej stosowaną przez przemysł farmaceutyczny, z uwagi na to, że jest bardziej opłacalna i prosta z punktu widzenia dobrej praktyki produkcyjnej (GMP). Zgodnie z tym powinno się projektować nowe formułacje i modernizować stare. Zastosowanie tego procesu jest możliwe i przynosi wiele korzyści w przypadku wielu substancji leczniczych [2].

Użycie suchych wyciągów roślinnych w procesie bezpośredniego tabletkowania z pominięciem granulacji, zmniejsza możliwość utraty aktywności biologicznej substancji czynnych [3]. Przystępując do wytworzenia tabletek z suchym ekstraktem z ziela nawłoci założono, że:

- tabletki będą otrzymane przez bezpośrednie sprasowanie masy tabletkowej;
- tabletki powinny się charakteryzować szybkim rozpadem i wysoką dostępnością farmaceutyczną substancji biologicznie czynnych;

- właściwości tabletek muszą być zgodne z obowiązującymi normami, także po dłuższym czasie przechowywania;
- praca umożliwi ocenę przydatności wybranych substancji pomocniczych do otrzymania stałej doustnej postaci leku – tabletki nie powlekanej.

Praca ta jest kontynuacją wcześniej opublikowanych badań nad wytworzeniem stałej doustnej postaci leku, zawierającej określone suche ekstrakty roślinne, przy pomocy wybranych wielkocząsteczkowych substancji pomocniczych [4-7]. Dodatkowo jako substancję pomocniczą wykorzystano węglan wapnia. Starano się tak dobrać polimerowe nośniki ekstraktu oraz ilość węglanu wapnia, aby uzyskać tabletki o parametrach zgodnych z wymogami FP VII i odpowiedniej trwałości po dłuższym czasie przechowywania. Zastosowano skrzemionkowaną celulozę mikrokryształiczną (SMCC) występującą pod nazwą handlową Prosolv. Jest ona mieszaniną 98 % celulozy mikrokryształicznej i 2 % krzemionki koloidalnej (SiO_2) [8].

Wprowadzenie do postaci leku celulozy mikrokryształicznej i SiO_2 , wynika przede wszystkim z potrzeby zapewnienia wysokiej trwałości i odtwarzalności preparatów. W stężeniu 0,05-1 % koloidalny SiO_2 poprawia sypkość masy tabletkowej. Dodany w nieco większej ilości (1-2 %) jest dobrym środkiem rozsadzającym, często poprawiającym twardość tabletek. Stosuje się go w celu zmniejszenia higroskopijności wyciągów roślinnych [9]. Ograniczeniem w stosowaniu SiO_2 w doustnych środkach farmaceutycznych są farmakopealne wymagania, ograniczające zawartość popiołu nierozpuszczalnego w kwasie solnym [10, 11]. Rodzaje silifikowanej celulozy mikrokryształicznej typu Prosolv, różnią się stopniem rozdrobnienia cząstek oraz lepkością.

Ważną substancją używaną do bezpośredniego tabletkowania jest również poliwinylpirolidon (PVP). Odmianę o poprzecznym usieciowaniu (cross linked PVP) pod nazwą handlową Polyplasdone XL, poleca się do produkcji tabletek jako bardzo dobrze działającą substancję rozsadzającą. Tabletki nie mają tendencji do wieczkowania, PVP jest polimerem o właściwościach bioadhezyjnych. Wprowadzenie do tabletki takiej substancji zapewnia - dzięki wytwarzaniu tzw. przestrzeni absorpcyjnej - stały kontakt substancji leczniczej z błoną śluzową [1, 11]. Należy tu zaznaczyć, że czas rozpadu tabletek z tą substancją może ulec przedłużeniu na skutek przechowywania.

Zastosowano również chitozan krewetkowy, naturalny biopolimer ulegający enzymatycznej degradacji. Coraz więcej publikacji donosi o zastosowaniu chitozanu w

technologii postaci leku. Otrzymuje się go z chityny, która stanowi materiał budulcowy pancerzy skorupiaków, owadów oraz ścian komórkowych grzybów [12-14]. Chitozan otrzymany z chityny krylowej spełnia standardowe wymagania dla substancji pomocniczych, używanych do bezpośredniego tabletkowania. W ilości połowy masy tabletkowej spełnia rolę substancji rozsadzającej. Tabletki zawierające w swym składzie chitozan, po dłuższym czasie przechowywania mogą cechować się mniejszą twardością. Czas rozpadu jednak nie zmienia się, a nawet ulega skróceniu.

Chitozan zastosowany jako substancja pomocnicza umożliwia otrzymanie różnych postaci leku. Wprowadzenie tego polimeru do postaci leku może wpływać na jej właściwości, np. poprawić rozpuszczalność substancji słabo rozpuszczalnej lub przedłużyć jej działanie.

Do uformowania tabletek użyto również węgla wapnia. W procesie formulacji tabletek używany jest od niedawna, a stosowany jako substancja wypełniająca, przyspieszająca rozpad tabletek oraz buforująca. Dodatkowo, dzięki właściwościom wiążącym fosforany, węgiel wapnia stosowany jest w hiperfosfatemii, a także jako suplement uzupełniający niedobory wapnia.

Jako substancji poślizgowej użyto fumaranu stearylowo-sodowego. Jest on unikalnym środkiem poślizgowym, antyadhezyjnym i smarującym. Tabletki zawierające ten związek charakteryzują się - w porównaniu z tabletkami zawierającymi stearynian magnezu - krótszym czasem dezintegracji, korzystniejszymi parametrami wytrzymałościowymi, a także lepszą dostępnością biologiczną i stabilnością leku [15-18].

Jako substancję działającą, biologicznie czynną, zastosowano suchy wyciąg z ziela nawłoci o najwyższej jakości, z Zakładów Phytopharm Klęka S.A. Gwarancją tak wysokiej jakości produktów jest to, że Zakłady te stosują w produkcji nowoczesne techniki ekstrakcji, koncentracji, suszenia oraz współpracują z wieloma placówkami naukowymi.

NAWŁOĆ I JEJ WŁAŚCIWOŚCI

Nawłóć (*Solidago L.*) to rodzaj roślin z rodziny astrowate (*Asteraceae* Dum.). Nawłóć jest byliną wieloletnią, jej wysokość w zależności od gatunku wynosi od jednego do półtora metra. Kwiaty są drobne, żółte, zebrane w baldachokształtne grona. Kwitnie od lipca do sierpnia [19]. Występuje głównie w borach na terenie Ameryki Północnej,

Europy i Azji. W Polsce gatunkiem naturalnie występującym jest nawłóć pospolita *Solidago virgaurea*. Występują również *Solidago gigantea* – nawłóć późna (nawłóć olbrzymia) i *Solidago canadensis* – nawłóć kanadyjska, sprowadzone do Europy z Ameryki Północnej jako rośliny ozdobne [20]. Występują głównie w wilgotnych lasach, zaroślach i przydrożach. Najszerzej rozwija się na ziemiach bogatych w azot, fosfor i potas [21, 22].

Roślina hodowana jest w Europie głównie w Niemczech i Finlandii. Na Węgrzech, w byłej Jugosławii, Bułgarii i Polsce pozyskiwana jest głównie ze stanu naturalnego, przez co też nie jest materiałem jednorodnym. Zbiór surowca odbywa się w początkowym okresie kwitnienia [23]. Surowcem jest ziele nawłoci pospolitej (*Solidaginis Herba virgaureae*) zbierane w okresie zakwitania. Zbiera się tylko górne części łodyg o długości mniej więcej 25 cm. Suszy się w warunkach naturalnych, w cieniu i przewiewie lub w suszarniach ogrzewanych w temp. do 40°C. Z ziela sporządza się wyciągi alkoholowe, gdyż są aktywniejsze niż wyciągi wodne [24].

Spośród wielu składników czynnych nawłoci warto w tym miejscu wymienić: flawonoidy, saponiny, garbniki, kwasy fenolowe i glikozydy fenolowe oraz olejek eteryczny. Główne związki flawonoidowe to: rutozyd, hiperozyd, izokwercytryna, awikularyna i kemferol [25].

Zawartość flawonoidów w ziele nawłoci według Farmakopei Europejskiej, powinna być nie mniejsza niż 2,5% w przeliczeniu na hiperozyd. Dla *Solidago gigantea* średnio 3,8 %, *Solidago canadensis* 2,4 %, natomiast w *Solidago virgaurea* około 1,5 % (nie mniej niż 0,5 %, wg FP VI) [10].

Saponiny triterpenowe: kwas oleanolowy występuje w ilości do 2 %. Z kwasów występują w tym ziele głównie: kwas kawowy i chlorogenowy. Skład olejku eterycznego nie jest do końca poznany. W kwiatostanie jego zawartość wynosi około 1,7 %, w innych częściach rośliny 0,2 %–0,9 %. W jego skład wchodzi głównie związki monoterpenowe takie jak: α -pinen, limonen, felandren i borneol [10, 26, 27].

WŁAŚCIWOŚCI LECZNICZE I ZASTOSOWANIE WYCIĄGÓW Z ZIELA NAWŁOCI

Ziele nawłoci posiada różnorodne działanie. Głównym i najważniejszym jest działanie moczopędne i oczyszczające (odtruające). Substancje zawarte w surowcu

zwiększają filtrację w kłębuszkach nerkowych i zmniejszają resorpcję zwrotną w kanalikach nerkowych, dzięki czemu nie dochodzi do znacznej utraty elektrolitów. Za działanie moczopędne odpowiedzialne są przede wszystkim flawonoidy, saponiny, olejek eteryczny i lejokarpozyd.

Inne ważne działanie, to działanie ściągające i przeciwzapalne na przewód pokarmowy, za które odpowiedzialne są głównie garbniki. Dodatkowo nawłóć posiada działanie obniżające ciśnienie krwi. Ziele nawłoci stosowane jest w celu zwiększenia ilości wydalanego moczu, w infekcjach bakteryjnych oraz w stanach zapalnych nerek i dróg moczowych, w zapobieganiu tworzenia się kamieni i piasku nerkowego. Również w nieżycie żołądka i jelit, w nadmiernej fermentacji, a także pomocniczo w chorobie gośćcowej i niektórych dermatozach. Zewnętrznie w zakażeniu i zapaleniu jamy ustnej i gardła, sromu i pochwy oraz na swędzące wysypki, otarcia naskórka i uszkodzenia skóry. Postacie leku w jakich występuje to głównie mieszanki ziołowe, granulaty, płyny lub krople [28, 29].

CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Celem przeprowadzonych badań było otrzymanie stałej doustnej postaci leku – tabletek niepowlekanych, zawierających suchy ekstrakt z ziela nawłoci, metodą bezpośredniego tabletkowania przy użyciu wybranych substancji pomocniczych. W pracy postanowiono ocenić wpływ silifikowanej celulozy mikrokryształicznej, innych substancji wielkocząsteczkowych i węgla wapnia na właściwości fizykochemiczne oraz szybkość uwalniania substancji biologicznie czynnych z wytworzonych tabletek.

MATERIAŁ I METODY

Materiał

Materiał do badań stanowił suchy wyciąg z ziela nawłoci pospolitej (Phytopharm Kłęka S.A.) sporządzony w stosunku 5-7:1. Środkiem ekstrakcji był etanol 60 % (V/V).

Substancje pomocnicze:

- chitozan krewetkowy o stopniu deacetylacji 90,3 % i średniej masie cząsteczkowej 201,7 kDa (Tech-Food Trading Sp. z o.o., Warszawa);
- mikrokryształiczna celuloza z 2% dodatkiem SiO₂ – Prosolv SMCC 50, Prosolv SMCC 90, Prosolv HD90 (JRS Pharma);

- poliwinylpirolidon [Polyvinylpyrrolidone] (Polyplasdo® XL-10, Crosspovidone NF). Producent: ISP Technologies INC, Manufakturer of GAF® Chemicals;
- węglan wapnia (Merck KGaA $M = 100,09/\text{mol}$);
- fumaran stearylowo-sodowy, PRUV (JRS Pharma).

Aparatura:

- tabletkarka uderzeniowa Korsch typ EKO, firmy Erweka;
- aparat do badania szybkości uwalniania substancji leczniczej z postaci leku, firmy Erweka DT 606/1000 HH;
- spektrofotometr UV-VIS Nicolet Evolution 300 z komputerowym układem sterującym;
- aparat do badań szybkości rozpadu tabletek, firmy Erweka ZT53;
- sito o średnicy oczek 0,16-0,25 mm;
- suwmiarka;
- waga analityczna, firmy Radwag;
- twardościomierz, firmy Erweka TBH – 200 TD.

Technologia wytwarzania modelowych tabletek

Wykonano masę tabletkową, używając suchego wyciągu z ziela nawłoci oraz różnych odpowiednio dobranych substancji pomocniczych. Wszystkie składniki odważono w przeliczeniu na 100 tabletek. Suchy wyciąg z ziela nawłoci oraz substancje pomocnicze dokładnie wymieszano. Uzyskaną masę tabletkową przesiano przez sito o średnicy oczek 0,16-0,25 mm i poddano bezpośredniemu tabletkowaniu w tabletkarce uderzeniowej firmy Erweka. Wykonano 11 serii tabletek. Zastosowano stemple sferyczne o \varnothing 12 mm, w przypadku serii 1-9 oraz stemple sferyczne o \varnothing 10 mm dla serii 10 i o \varnothing 11 mm dla serii 11. Skład poszczególnych serii zamieszczono w tabeli 1.

W skład jednej tabletki 10 serii (seria 1-10) wchodziło 333 mg suchego wyciągu z ziela nawłoci, tabletki serii 11 zawierała w swoim składzie 432,9 mg wyciągu. Do wykonania tabletki (seria 1-3) użyto po 162 mg: Prosolv SMCC 90 (seria 1), Prosolv HD90 (seria 2), Prosolv SMCC 50 (seria 3) jako substancji wypełniającej, wiążącej i rozsadzającej szczególnie przydatnej w procesie bezpośredniego tabletkowania.

Do serii 4-6 dodatkowo została dodana substancja pomocnicza PVP (Polyplasdone XL-10) w ilości 50 mg do tabletki każdej serii, jako skuteczny środek

rozsadzający, zmniejszając ilość SMCC. Został również użyty jako substancja pomocnicza węglan wapnia: 162 mg (seria 7), 62,1 mg (seria 11) na tabletkę. Do wykonania serii 8 użyto 162 mg chitozanu, a 112 mg chitozanu i 50 mg PVP do serii 9.

Do wykonania wszystkich serii (1-11), jako środek poślizgowy został użyty fumaran stearylowo-sodowy. Wykazuje on mniejszy efekt hamujący szybkość rozpadu tabletki niż stearynian magnezu, przy jednocześnie lepszych parametrach twardości postaci leku.

W dalszym etapie przeprowadzono badania wytworzonych tabletek niepowlekanych, określając ich parametry technologiczne, warunkujące przydatność leczniczą.

Badania morfologiczne tabletek

z suchym ekstraktem z ziela nawłoci

Badania obejmowały ocenę wyglądu tabletek (wymiary), oznaczenie dokładności dozowania (określenie jednolitości masy pojedynczych tabletek), badania wytrzymałości mechanicznej (ścieralność), określenie czasu rozpadu. Oceniono również statystyczną twardość wytworzonych tabletek. Ustalając metodykę badań, wielkość próbek pobieranych do analizy oraz granice dopuszczalnego odchylenia od przewidywanej normy, oparto się na przepisach ogólnych i szczegółowych monografii (FP VII) [30].

Badanie dostępności farmaceutycznej substancji czynnych

z tabletki do płynu akceptorowego

Wyznaczono krzywą wzorcową dla wyciągu z ziela nawłoci – *Extractum Solidaginis Herb. spir. sicc.* w 0,1 mol/l HCl. Zależność absorbancji (A) w funkcji stężenia (c) opisano równaniem korelacyjnym $A = 7,8028 \times c$, na poziomie istotności $p = 0,05$, uzyskując współczynnik determinacji $R^2 > 0,9999$. Oznaczono szybkość uwalniania substancji czynnych z otrzymanych tabletek do płynu akceptorowego (0,1 mol/l HCl).

Badanie to wykonano w aparacie do uwalniania substancji leczniczej metoda łopatkową. Stężenie uwolnionych substancji biologicznie czynnych z otrzymanych

tabletek do płynu akceptorowego oznaczono spektrofotometrycznie, za pomocą spektrofotometru Nicole Evolution 300 (kuwety 1 cm), przy wyznaczonej analitycznej długości fali ($\lambda = 324 \text{ nm}$) wobec odnośnika, który uzyskano z tabletek wytworzonych z samych substancji pomocniczych. Wyniki pomiarów zostały opracowane przy użyciu arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel.

WYNIKI I DYSKUSJA

Ocena jakości tabletek zawierających

suchy wyciąg z ziela nawłoci

Właściwości fizykochemiczne tabletek podano w tabeli 2. Użyte substancje pomocnicze okazały się przydatne w procesie bezpośredniego tabletkowania suchego wyciągu z ziela nawłoci. Zmienność udziałów ilościowych umożliwia określenie ich wpływu na wytrzymałość mechaniczną oraz czas rozpadu wytworzonej tabletki.

Wytworzone tabletki w obrębie każdej serii charakteryzowały się gładką powierzchnią bez plam, jednakowym kształtem i jasnozieloną barwą pochodzącą z wyciągu. Niskie wartości odchylenia od średniej masy wskazują na dużą jednolitość masy badanych tabletek. Uzyskane wyniki wielkości tabletek świadczą o homogenności wytworzonej masy tabletkowej i o symetrycznym, pełnym zasypie niszy w tabletkce nad dolnym stemplem. Na brzegach badanych tabletek nie stwierdzono odprysków i uszkodzeń mechanicznych, co zostało potwierdzone badaniem odporności mechanicznej tabletek na ścieranie (w większości serii ubytek sumarycznej masy nie przekroczył 1 %).

Proces dezintegracji tabletek przebiegał równomiernie, a czas rozpadu dla większości serii nie przekroczył 15 minut. Przy czym najkrótszym czasem rozpadu charakteryzowały się tabletki serii 4, których receptura opierała się na Prosolv SMCC 90 i PVP; a także seria 7, która w swoim składzie zawierała węglan wapnia. Nieznacznie dłuższym czasem rozpadu (powyżej 15 minut) charakteryzowały się tabletki serii 8 i 9, których receptura opierała się na chitozanie.

Dla wszystkich wykonanych serii współczynnik twardości jest większy niż 98 N/cm^2 . Twardość projektowanych tabletek z ekstraktem z ziela nawłoci mieści się w zakresie 159 do 421 N/cm^2 . Najniższą twardością charakteryzują się tabletki serii 7 zawierające w swym składzie węglan wapnia. Najwyższą twardość zmierzono dla serii 6, zawierającej w swym składzie Prosolv SMCC 50 i PVP. Optymalna twardość tabletek

przy niskiej ich ścieralności (predyspozycji do łamania) przekłada się technologicznie na łatwość zapakowania leku w blistry (zapewnia morfologiczną trwałość preparatu w momencie wyłuskiwania z niszy blistra).

Szybkość uwalniania substancji czynnych

Na poszczególnych trzech rycinach przedstawiono porównanie efektywności procesu uwalniania substancji czynnych z poszczególnych serii tabletek. Rycina 1 przedstawia szybkość uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek zawierających różne rodzaje celulozy mikrokryształicznej: seria 1 – Prosolv SMCC 90, seria 2 – Prosolv HD 90, seria 3 Prosolv SMCC 50. Seria 1 odznacza się najszybszym uwalnianiem substancji leczniczej (a więc największą dostępnością farmaceutyczną), około 70% po 40 min. Biorąc pod uwagę serię 4-6 najszybszym uwalnianiem charakteryzuje się seria 5, zawierająca w swym składzie Prosolv HD 90 i PVP XL-10 w porównaniu z serią 4 – Prosolv SMCC 90 + PVP XL-10 i serią 6 – Prosolv SMCC 50 + PVP XL-10. Dodatek PVP w porównaniu do serii 1, 2 i 3 spowodował zmniejszenie ilości uwolnionej substancji leczniczej do ok. 20-40% po 40 minutach. Zastosowanie tych składników w odpowiednich proporcjach, może pozwolić na kontrolowanie szybkości uwalniania substancji leczniczej.

Na rycinie 2 przedstawiono procent uwolnionych substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 7-9, 11. Seria 7, zawierająca w swym składzie węglan wapnia w mniejszej ilości, szybciej uwalnia substancję biologicznie czynną, dodatkowo uwalnia jej więcej niż seria 11, w której skład wchodzi zwiększona dawka wyciągu. Obie serie 8 i 9 mają bardzo zbliżoną szybkość uwalniania, również ilość uwolnionej substancji jest podobna (seria 8 – chitozan, seria 9 – chitozan + PVP XL-10). W tych przypadkach dodanie PVP nie wpływa w istotny sposób na szybkość uwalniania substancji leczniczych z tabletki, jednak czas uwalniania jest dłuższy niż w przypadku innych serii. Chitozan dodawany w odpowiednich proporcjach może również pozwalać na kontrolowanie szybkości uwalniania substancji leczniczej z tabletek.

Rycina 3 przedstawia profil uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 10. W przypadku tej serii, w skład której wchodził tylko wyciąg z ziela nawłoci pospolitej i fumaran stearylowo-sodowy, dostępność farmaceutyczna rzędu ponad 80% została osiągnięta po nieco dłuższym czasie niż w pozostałych seriach.

Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że zastosowane substancje pomocnicze okazały się przydatne do wytworzenia tabletek zawierających ekstrakt z ziela nawłoci. Tabletki z suchym wyciągiem z nawłoci mogą być wygodną formą leku do użytku wewnętrznego jako lek stosowany w stanach zapalnych dróg moczowych, na przewód pokarmowy o działaniu przeciwzapalnym, lekko ściągającym i przeciwbakteryjnym. Tabletki zawierające wyciąg z nawłoci w porównaniu z dostępnymi mieszankami ziołowymi i wyciągami płynnymi, mogą stanowić wygodniejszą postać leku stosowaną przez pacjenta.

Zastosowanie metody bezpośredniego tabletkowania, pozwala obniżyć koszty oraz skrócić czas potrzebny do przygotowania tabletek, w stosunku do tabletek otrzymywanych ze wstępnym granulowaniem.

Opracowana metoda wytwarzania stałej doustnej postaci leku jest optymalna, zapewnia technologiczną odtwarzalność oraz wysoką trwałość proponowanej postaci leku.

WNIOSKI

1. Zastosowanie silifikowanej celulozy mikrokryształicznej i innych substancji pomocniczych oraz węglanu wapnia, pozwala otrzymać tabletki zawierające suchy wyciąg z ziela nawłoci o odpowiedniej wytrzymałości mechanicznej i kontrolowanej szybkości uwalniania środka leczniczego.
2. Otrzymane tabletki w większości serii charakteryzowały się odpowiednim czasem rozpadu, zgodnym z wymogami FP VII.
3. Uzyskane wyniki wskazują na możliwość zastosowania opracowanej technologii, do wytworzenia stałej doustnej postaci leku z suchym wyciągiem z ziela nawłoci pospolitej i włączeniu jej do produkcji na skalę przemysłową.

LITERATURA

- [1] Rybacki E., Stożek T.: Substancje pomocnicze w technologii postaci leku. PZWL, Warszawa (1980), 73-77.
- [2] Hasegawa M.: Tabletkowanie bezpośrednie: celuloza mikrokrystaliczna, odmiana 12, porównanie z odmianą „tradycyjną” 102. Pharm. Technol. Eur. (2001), 13, 11, 28-34.
- [3] Pittner H.: Obecny i przyszły status leków ziołowych. Herba Pol. (2003), 49, 3/4, 244-250.
- [4] Marczyński Z., Bodek K. H.: The effect of chitosan on the stability and morphological parameters of tablets with *Epilobium parviflorum* Schreb. extract. Polim. Med. (2007), 37, 3, 3-11.
- [5] Marczyński Z., Zgoda M. M., Jambor J.: Application of silicified microcrystalline cellulose (Prosolv) as a polymer carrier of *Epilobium parviflorum* Schreb. extract in oral solid drug form. Polim. Med. (2007), 37, 2, 21-32.
- [6] Marczyński Z.: Technologia otrzymywania tabletek niepowlekanych zawierających suchy wyciąg z ziela skrzypu polnego (*Equisetum arvense* L.) oraz wdoroasparginian cynku przy użyciu wybranych polisacharydów. Farm. Pol. (2008), 64, 1, 27-34.
- [7] Marczyński Z., Bodek K. H.: Chitozan as an adjuvant substance in the production of tablets from *Epilobium Parviflorum* Schreb. extract. In Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives, ed. M. Jaworska, monograph Vol. XII, PTChit. Łódź (2007), 165-171.
- [8] Sherwood B. E., Becker J. W.: A new class of high functionality excipients: silicified microcrystalline cellulose. Pharm. Tech. (1998), 20, 10, 78-83.
- [9] Van Veen B. et al.: Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. Eur. J. Pharm. Biopharm. (2005), 59, 1, 133-138.
- [10] Farmakopea Polska VI. PT Farm., Warszawa (2002), 907-908.
- [11] Zgoda M. M.: Aktualnie stosowane substancje pomocnicze w technologii stałych doustnych środków farmaceutycznych. Farm. Pol. (2003), 59, 17, 890-897.
- [12] Jachowicz R., Drożyński P.: Zastosowanie chitozanu jako substancji pomocniczej w technologii postaci leku. Farm. Pol. (2002), 58, 14, 659-665.
- [13] Bodek K. H.: Mikrokrystaliczny chitozan, jako polimerowy nośnik leków. Farm. Pol. (2005), 61, 7, 297-303.

- [14] Pereira E., Zanin G., Castro H.: Immobilization and catalytic properties of lipase on chitosan for hydrolysis and esterification reactions. *Braz. J. Chem. Eng.* (2003), 20, 4, 343-355.
- [15] Illum L.: Chitosan and its use as pharmaceutical excipient. *Pharm. Res.* (1998), 15, 1326- 1331.
- [16] Knapczyk J.: Excipient ability of chitosan for direct tableting. *Int J. Pharm.* (1993), 89, 1, 1-7.
- [17] Kepsutlu A. R. i wsp.: Evaluation of chitosan used as an excipient in tablet formulations. *Acta Pol. Pharm. – Drug Research* (1999), 56, 3, 227-235.
- [18] Rough S. L. et al.: Effect of solids formulation on the manufacture of high shear mixer agglomerates. *Advanced Powder Technol.* 2005, 2, 145-169.
- [19] Guzikowa M., Maycock P. F.: The invasion and expansion of three North American species of goldenrod (*Solidago canadensis* L. sensu lato, *S. gigantea* Ait. and *S. graminifolia* (L.) Salisb.) in Poland. *Acta Soc. Bot. Pol.* (1986), 55, 3, 367-384.
- [20] <http://www.atlas-roslin.pl>.
- [21] Kołodziej B.: Wpływ nawożenia NPK na plonowanie i parametry jakościowe nawłoci pospolitej. *Herba Pol.* (2007), 53, 3, 133-134.
- [22] Kołodziej B.: Nawłóć pospolita cenna roślina lecznicza pozyskiwana z upraw polowych. *Herba Pol.* (2005), 51 (suppl. 1), 72.
- [23] Wilska-Jeszka J., Podsędek A.: Bioflawonoidy jako naturalne antyoksydanty. *Wiad. Chem.* (2001), 55, 11-12, 987-1003.
- [24] Jaroniewski W.: Leki roślinne w chorobach dróg moczowych. *Wiad. Ziel.* (1996), 9, 9-12.
- [25] Borkowski K. i wsp.: Rośliny lecznicze w fitoterapii. Kompendium roślin leczniczych uszeregowanych według zakresu stosowania na podstawie monografii opracowanych przez Komisję E Federalnego Urzędu Zdrowia RFN. Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich. Poznań (1994), 496.
- [26] Kalemba D., Góra J., Kurowska A.: Constituents of the Essentials Oil of *Solidago Canadensis* (Goldenrod) from Poland – A Correction. *Plant. Med.* (1993), 59, 3, 281-282.
- [27] Milczarek-Szałkowska H.: Nawłóć pospolita – surowiec o działaniu moczopędnym. *Wiad. Ziel.* (2002), 6, 12.

- [28] Bojakowska K., Bojakowski J.: Działanie przeciwzapalne flawonoidów. Farm. Pol. (2005), 61, 22, 1050-1057.
- [29] Lamer-Zarawska E., Kowal-Gierczak B., Niedworok J.: Fitoterapia i leki roślinne. PZWL, Warszawa (2007), 368-370.
- [30] Farmakopea Polska VII, Tom I, PT Farm., Warszawa (2006), 335-352.

Praca finansowana z tematu statutowego UM w Łodzi nr 503-3021-1.

Adres autora

Zakład Farmacji Aptecznej

Katedra Farmacji Stosowanej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

tel./fax 042 677 92 40

e-mail: zbigniew.marczynski@umed.lodz.pl

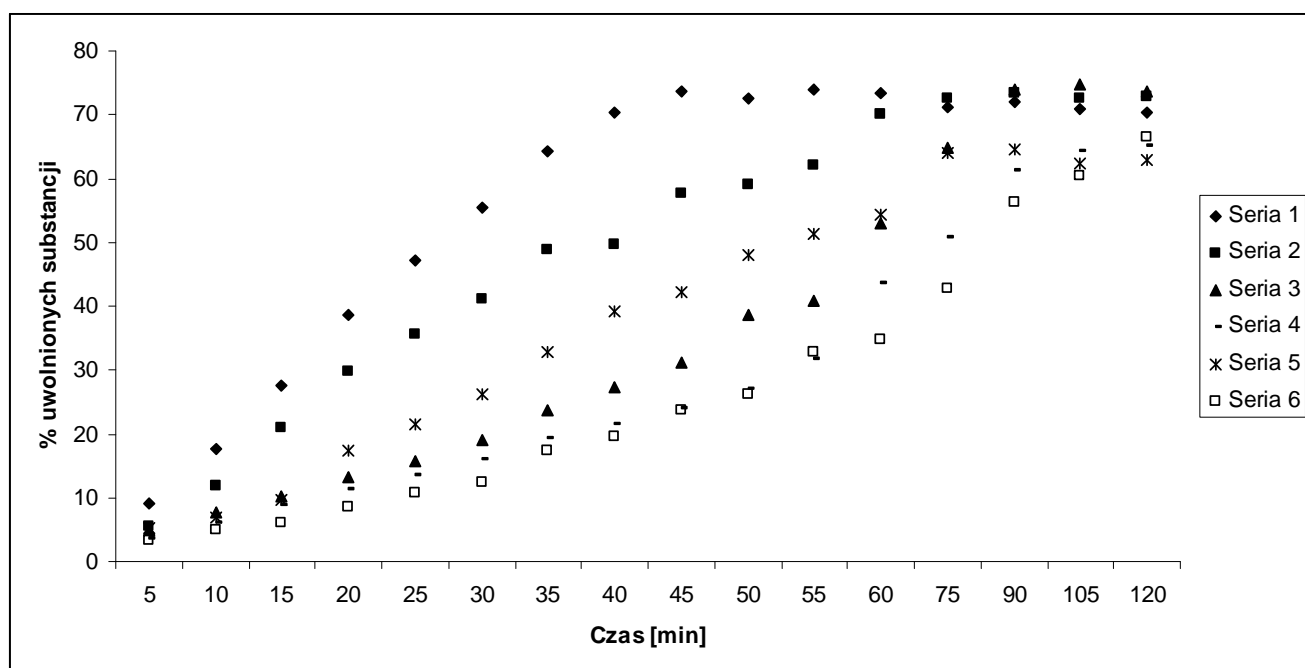
Table 1. Components of tablets

[illegible]

Tabela 2. Właściwości fizykochemiczne tabletek

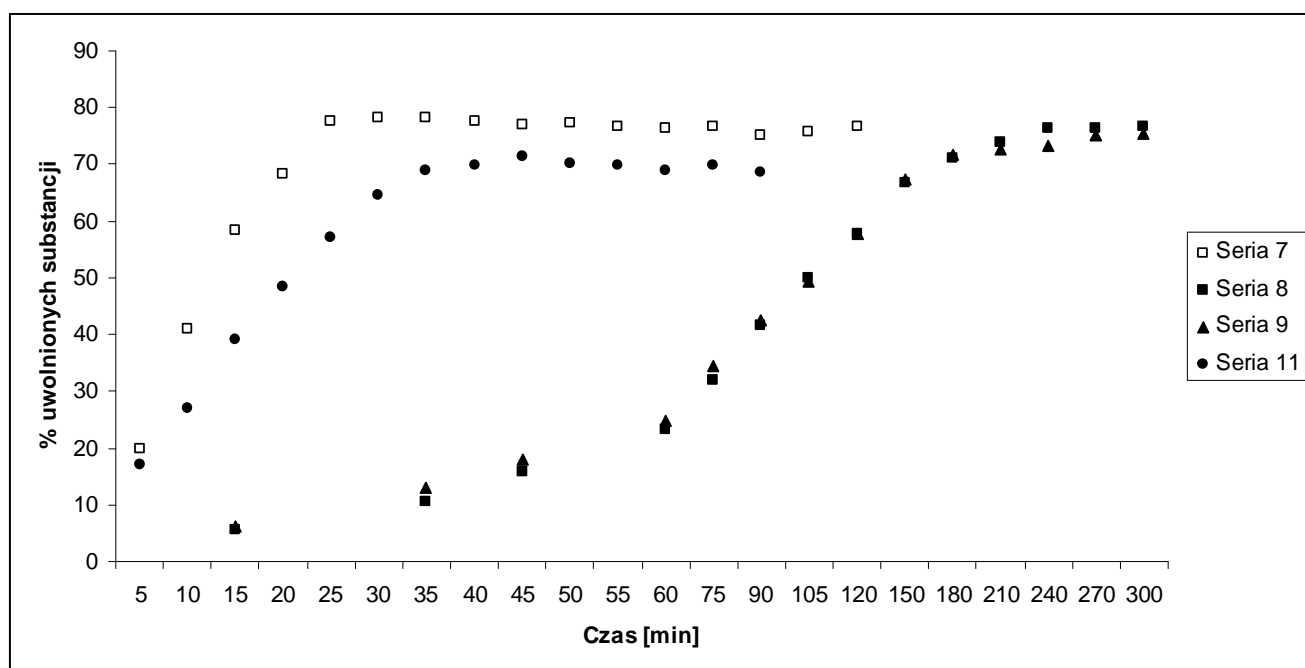
Table 2. Physicochemical properties of the tablets

Parametr		Seria										Norma	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		11
Średnia masa, mg		494,0	497,5	502,8	497,5	498,3	498,6	500,9	501,8	504,1	333,9	496,9	500,0/336,36
Odchylenie od średniej masy, %		1,16	3,81	3,77	3,4	4,6	4,61	4,41	2,99	3,77	4,19	4,82	<5,0
Średnia średnica tabletki, cm		1,201	1,203	1,201	1,200	1,200	1,200	1,201	1,200	1,199	1,000	1,103	$\frac{1,200 ; 1,000}{1,100}$
Średnia wysokość tabletki, cm		0,38	0,40	0,38	0,40	0,39	0,39	0,37	0,39	0,39	0,38	0,43	-
Średnia powierzchnia tabletki, cm ²		3,69	3,71	3,69	3,77	3,73	3,73	3,69	3,73	3,73	2,76	3,39	-
Średnia gęstość tabletki, g/cm ³		1,1482	1,0947	1,1685	1,1002	1,1303	1,1309	1,1956	1,1364	1,1453	1,4178	1,2099	-
Ścieralność F, %		0,04	0,18	0,10	0,24	0,12	0,14	1,23	0,06	0,18	0,18	0,16	<1,0
Czas rozpadu, min		14	12	12	11	12	13	11	19	18	15	14	15
Twardość, N/cm ²	T(\bar{x})	276,8	180,6	310,8	254,0	278,1	421,5	159,3	262,6	327,8	198,1	214,5	>98
	± dt	29,23	55,02	18,48	25,36	11,92	41,23	10,73	33,19	32,29	113,3	46,1	



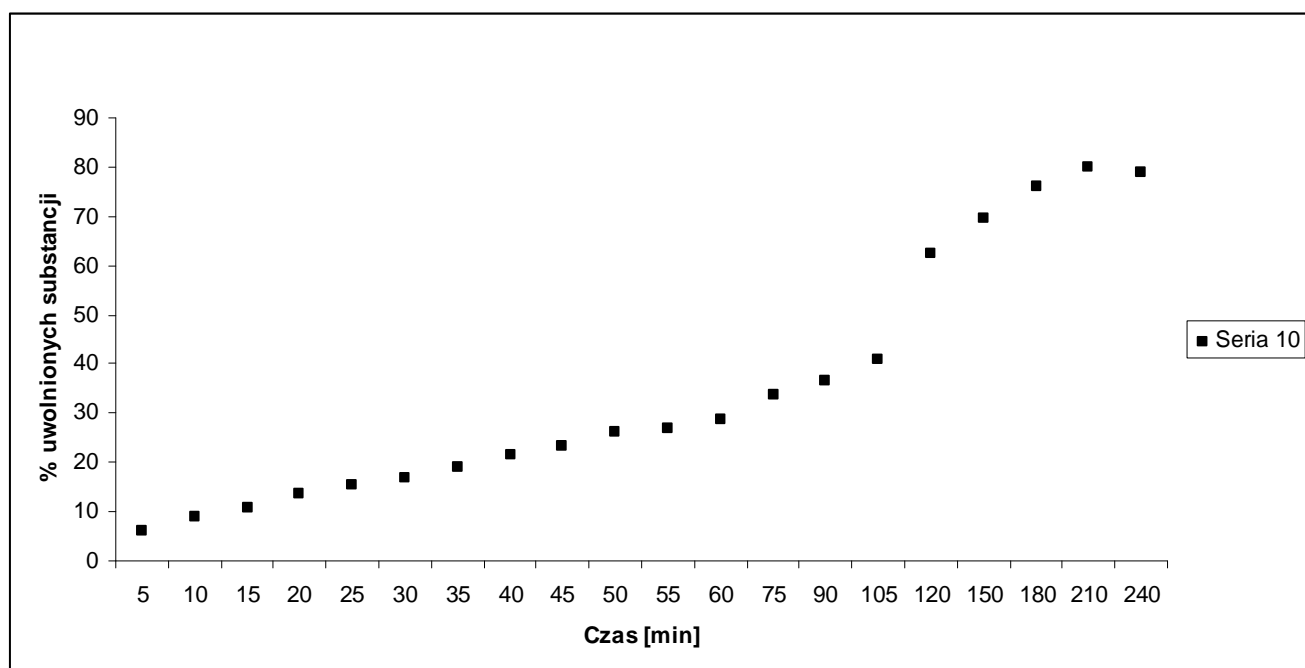
RYC. 1. Profile uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek (seria 1-6)

FIG. 1. Profiles of release of biologically active substances from tablets (series 1-6)



RYC. 2. Profile uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek (seria 7-9, 11)

FIG. 2. Profiles of release of biologically active substances from tablets (series 7-9, 11)



RYC. 3. Profil uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek (seria 10)

FIG. 3. Profile of release of biologically active substances from tablets (serie 10)