

Научная статья

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77854>

Разработка состава и технологии шипучих таблеток для профилактики нарушений мозгового кровообращения у лиц пожилого возраста



© К.Н. Листов, Р.А. Яковлев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Повышение содержания антиоксидантов в организме человека играет важную роль для увеличения продолжительности жизни. Исследования на мелких лабораторных животных показали, что в основной группе с повышенным содержанием антиоксидантных ферментов, продолжительность жизни была выше на 20 %, чем в группе сравнения с возрастными и сердечными заболеваниями. Таким образом подтверждается гипотеза о том, что высокое содержание активных молекул свободных радикалов вызывает старение и полученные данные на мелких лабораторных животных позволят увеличить продолжительность жизни человека. С этим фактом связано возникновение сердечных и онкологических заболеваний, а также других возрастных патологий. В целях профилактики развития вышеперечисленных заболеваний был разработан лекарственный препарат с инновационным составом сложносоединимых компонентов. В состав экспериментального препарата включены вещества с повышенным содержанием антиоксидантов для профилактики нарушений мозгового кровообращения, такие как дигидрокверцетин и экстракт черного винограда. А также витамины и аминокислоты: кислота янтарная, кислота аскорбиновая, глицин. Выбор состава экспериментального препарата проводился на основе антиоксидантных свойств этих групп веществ, которые широко известны, а совместное их применение станет потенцированным синергизмом выбранных компонентов и дополнит их эффект. В связи с тем, что классическая технология производства шипучих лекарственных форм не позволяет объединить компоненты состава экспериментального препарата, была решена задача по разработке индивидуальной технологии совмещения кислотной и щелочной фракций рецептуры путем разделения компонентов на этапе технологического процесса сушки сырья. Благодаря этому стала возможна раздельная грануляция кислотных и щелочных компонентов, что позволило стабилизировать таблетлируемую смесь (3 табл., библиограф.: 8 ист.).

Ключевые слова: гигроскопичность; дигидрокверцетин; метод гранулирования; полиэтиленгликоль; раздельная грануляция; разработка состава; технология производства; фармацевтическая совместимость.

Как цитировать:

Листов К.Н., Яковлев Р.А. Разработка состава и технологии шипучих таблеток для профилактики нарушений мозгового кровообращения у лиц пожилого возраста // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 2. С. 77–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77854>

Scientific article

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77854>

Development of the composition and technology of effervescent tablets for the prevention of cerebral circulation disorders in the elderly

© Konstantin N. Listov, Roman A. Yakovlev

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Increasing the level of antioxidants in the human body plays an important role in increasing longevity. Studies on small laboratory animals showed that in the main group with an increased content of antioxidant enzymes, life expectancy was 20% higher than in the comparison group with age and heart diseases. Thus, the hypothesis is confirmed that a high content of active free radical molecules causes aging and the data obtained on small laboratory animals will increase the human lifespan. This fact is associated with the occurrence of heart and oncological diseases, as well as other age-related pathologies. In order to prevent the development of the above diseases, a drug was developed with an innovative composition of complex-compatible components. The experimental drug contains substances with an increased content of antioxidants for the prevention of cerebrovascular accidents, such as dihydroquercetin and black grape extract. And also vitamins and amino acids: succinic acid, ascorbic acid, glycine. The choice of the composition of the experimental drug was carried out on the basis of the antioxidant properties of these groups of substances, which are widely known, and their combined use will become a potentiated synergy of the selected components and complement their effect. Due to the fact that the classical technology for the production of effervescent dosage forms does not allow combining the components of the composition of the experimental drug, the task of developing an individual technology for combining the acid and alkaline fractions of the formulation by separating the components at the stage of the technological process of drying the raw material was solved. Thanks to this, it became possible to separate the granulation of acid and alkaline components, which made it possible to stabilize the tableting mixture (3 tables, bibliography: 8 refs.).

Keywords: dihydroquercetin; formulation development; granulation method; hygroscopicity; pharmaceutical compatibility; polyethylene glycol; production technology; separate granulation.

To cite this article:

Listov KN, Yakovlev RA. Development of the composition and technology of effervescent tablets for the prevention of cerebral circulation disorders in the elderly. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):77–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar77854>

Received: 07.06.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 29.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Разработка шипучих таблеток¹, включающих дегидрохверцетин², экстракт черного винограда, глицин, кислоту янтарную и др., предназначенных для профилактики нарушений мозгового кровообращения, является актуальной задачей. При использовании препаратов в шипучих формах скорость достижения терапевтической концентрации в плазме крови повышается в 2–3 раза в сравнении с традиционными препаратами. Биологическая доступность, при этом увеличивается на 40–60 % [1]. Препараты входят в утверждаемые стандарты оказания медицинской помощи, которые в настоящее время активно разрабатываются и широко внедряются в практику [2].

Российский рынок лекарственных препаратов весьма обширен. На данный момент 13 крупнейших мировых фармацевтических компаний выпускают препараты для коррекции мозгового кровообращения (на основе лекарственного растительного сырья, синтетические препараты на основе ГАМК и т. д.). Но далеко не все они могут быть показаны к применению в геронтологии, так как входящие в их состав компоненты могут иметь нежелательные побочные эффекты [3].

Сравнительный анализ стоимости препаратов для коррекции мозгового кровообращения показал, что цены на те из них, что производятся европейскими фармацевтическими компаниями (во Франции, Польше, Германии, Венгрии, Испании), варьируются в пределах от 400 до 2000 руб. за упаковку (данные 2021 г.). С учетом длительности приема и высокой стоимостью данные препараты не всегда доступны для пожилых россиян. Стоимость отечественных препаратов значительно ниже и составляет от 40 до 250 руб. Однако показатели эффективности преимущественно отечественных препаратов, по оценкам врачей Российской Федерации, составляют около 2,3 из 5,0 баллов, а показатели безопасности — 2,4 из 5,0.

Цель работы — разработать состав и технологию производства шипучих таблеток для профилактики нарушений мозгового кровообращения и применения их в геронтологии.

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. 14-е изд. М., 2018. Т. 2. С. 1939–1952. ОФС.1.4.1.0015.15.

² Государственный реестр лекарственных средств. Рег. № ФС-000388.

Экспериментальный препарат, содержащий вещества, обладающие высокой антиоксидантной активностью, в теории способен блокировать реакции свободного радикального окисления и восстановить окисленные соединения. Дегидрохверцетин как основной компонент экспериментального препарата ЛКН-2018 обладает высокой антиоксидантной активностью по сравнению с другими веществами разработанной рецептуры. Комплексный препарат с дегидрохверцетином оказывает кардиопротекторный эффект, что подтверждается достижением контрольных уровней факторов клеточной пролиферации, ангиогенеза, провоспалительного и противовоспалительного ответа, а также снижением выраженности дистрофических изменений мышечных волокон миокарда и исчезновением лимфоцитарной инфильтрации в сосудах сердца [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальный препарат ЛКН-2018, разработанный на базе лаборатории Пятигорского медико-фармацевтического института, представляет собой шипучую таблетку диаметром 20 мм и включает ряд сбалансированно подобранных растительных венотоников, ноотропов, а также витаминов и аминокислот: дегидрохверцетин, экстракт черного винограда (ресвератрол), глицин, янтарную и аскорбиновую кислоту.

Выбор состава экспериментального препарата проводился на основе антиоксидантных свойств этих групп веществ, которые широко известны, а совместное их применение станет потенцированным синергизмом выбранных компонентов и дополнит их эффект. Шипучие таблетки являются лучшей формой для приема данного средства: они просты и удобны в применении и обеспечивают максимально быструю доставку действующих веществ в головной мозг [5].

В ходе разработки состава шипучих таблеток были определены компоненты, которые выступают в роли действующих веществ. Установлено 8 моделей состава ЛКН-2018 по содержанию основных компонентов. Экспериментальным путем была определена концентрация дегидрохверцетина в 25 мг на 1 таблетку препарата (табл. 1).

Таблица 1. Модели гранулятов по содержанию основных компонентов

№	Наименование компонента	Количество компонентов в различных составах, мг							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Дегидрохверцетин	60	55	50	45	40	35	30	25
2	Экстракт черного винограда	50	50	50	50	50	50	50	50
3	Глицин	500	500	500	500	500	500	500	500
4	Аскорбиновая кислота	500	500	500	500	500	500	500	500
5	Янтарная кислота	100	100	100	100	100	100	100	100

Таблица 2. Температура сушки необходимых компонентов

№	Наименование компонента	Температура сушки, °С
1	Натрия карбонат б/в	60
2	Натрия гидрокарбонат	60
3	Сорбит	80
4	Кремния диоксид	80
5	Аскорбиновая кислота	85
6	Лимонная кислота б/в	100
7	Янтарная кислота	100

Субстанция дигидрокверцетин очень мало растворима в воде, в связи с этим его содержание может варьироваться. Повышенное содержание дигидрокверцетина не позволит использовать препарат в малом объеме жидкости, и субстанция будет выпадать в осадок.

Технология производства шипучих лекарственных форм основана на взаимодействии кислотных и щелочных фракций. Из этого следует ряд технологических требований к производству таких лекарственных препаратов. Инновационность разрабатываемого препарата состоит в сочетании сложносоевместимых компонентов состава и его стабилизации. Этот эффект достигается разработанным методом сухого и горячего гранулирования. Все компоненты состава шипучих таблеток измельчаются до однородной массы. Карбонатные и кислотные компоненты

сушатся в сушильном шкафу при разных температурах в отличие от классической технологии производства шипучих таблеток (табл. 2).

После завершения сушки щелочные и нейтральные компоненты смешиваются между собой в специально сконструированном боксе при температуре в помещении не более 20 °С и влажности не более 20 %. В полученную массу вносят полиэтиленгликоль из расчета 120 мг на 1 таблетку. Особенность разработанной технологии заключается в том, что масса щелочных компонентов горячая, полиэтиленгликоль плавится, образуя гранулы, внутри которых заключена смесь карбонатных компонентов состава. Кремния диоксид вносится последним, так как служит для увеличения сыпучести и снижения уровня адгезии всей таблетуемой массы. На лабораторном прессе под давлением 120 МПа могут быть изготовлены лабораторные образцы таблеток диаметром 20 мм и весом 3,0 г. Полученные образцы экспериментального препарата готовы для дальнейшего исследования физико-химических свойств, органолептических качеств и антиоксидантной активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были определены восемь модульных составов шипучих таблеток ЛКН-2018. Их изготовление позволяет оценить физико-химические свойства экспериментального препарата и определить наиболее удовлетворительный состав (табл. 3).

Таблица 3. Модели составов экспериментальных образцов

№	Наименование компонентов	Количество компонентов в различных составах, мг							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Дигидрокверцетин	60	55	50	45	40	35	30	25
2	Экстракт красн. винограда	50	50	50	50	50	50	50	50
3	Кислота аскорбиновая	500	500	500	500	500	500	500	500
4	Кислота янтарная	100	100	100	100	100	100	100	100
5	Глицин	500	500	500	500	500	500	500	500
6	Сорбит	643	546	374	202	603	526	394	242
7	Кислота лимонная	400	450	500	600	400	450	500	600
8	Натрия гидрокарбонат	500	525	625	675	500	525	625	675
9	Сахаринат натрия	2,0	4,0	6,0	8,0	2,0	4,0	6,0	8,0
10	Натрия карбонат б/в	60	80	100	120	100	100	100	100
11	Повидон К-30			20	20	20	20	–	–
12	Поливинилпропил	20	20	–	–	–	–	–	–
13	Полиэтилен-гликоль 6000	135	130	125	120	135	130	125	120
14	Кремния диоксид колл. (аэросил)	5,0	10,0	15,0	20,0	5,0	10,0	15,0	20,0
15	Ароматизатор «Черная смородина»	–	–	–	–	–	60	60	60
16	Ароматизатор «Слива»	–	–	–	60	60	–	–	–
17	Ароматизатор «Лесная ягода»	60	60	60	–	–	–	–	–
ИТОГО	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000

Масса одной шипучей таблетки составляет 3,0 г, диаметр — 20 мм и высота — 5 мм. При соблюдении всех условий и требований к производственному помещению появляется возможность компенсировать высокий уровень адгезии, так как компоненты состава являются высокогигроскопичными.

ВЫВОДЫ

Разработка новых лекарственных препаратов для профилактики нарушений мозгового кровообращения и заключение их в удобную форму шипучей таблетки имеют большое значение. В ходе проведения исследования разработан индивидуальный состав этого препарата, куда входят природные венотоники, ноотропы, капилляропротекторы и другие полезные для профилактики нарушений мозгового кровообращения вещества. Определено количественное содержание основных и вспомогательных компонентов. Разработанный состав шипучих таблеток требует индивидуальной технологии производства, так как имеет сложносовместимые компоненты: дигидрокверцетин, ресвератрол, глицин, янтарную и аскорбиновую кислоту. Технология производства, позволяющая совместить все компоненты ЛКН-2018, также была разработана специально под этот препарат и получила название «Метод сухого горячего гранулирования»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко А.М. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм. Автореф. ... докт. фарм. наук. М.: 2009. 42 с.
2. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., Крюков Е.В., Корабельников Д.И. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019. Т. 12, № 2. С. 125–144.
3. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 6. С. 675–684.
4. Жукова А.Г., Казицкая А.С., Жданова Н.Н., и др. Роль дигидрокверцетина в молекулярных механизмах защиты миокарда

REFERENCES

1. Shevchenko AM. *Methodological aspects of the development of technology of solid instant dosage forms*. Abstract of D.Sc. (Pharmaceutical) thesis. Moscow; 2009. 42 p. (In Russ.)
2. Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, Kryukov EV, Korabelnikov DI. A new concept for the development of clinical recommendations in Russia. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):125–144. (In Russ.)
3. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding when using new oral anticoagulants: epidemiology,

за счет разделения кислотных и карбонатных компонентов во время сушки при разных температурах. Определены основные особенности разработанной технологии, необходимые для получения качественного продукта. Итогом проведения исследования стал экспериментальный препарат, произведенный по индивидуальной, специально разработанной технологии. Он имеет форму шипучей таблетки диаметром 20 мм и весом 3,0 г и готов к дальнейшему исследованию физико-химических свойств, органолептических свойств и антиоксидантной активности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

при пылевой патологии // Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60, № 3. С. 178–183.

5. Шевченко А.М. К оценке газообразующих свойств шипучих таблеток // Материалы 58-й межрегиональной конференции по фармации и фармакологии. Пятигорск, 2003. С. 172–175.

6. Крюков Е.В. Изменения перекисного окисления липидов и гемостаза у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 11. С. 72–73.

7. Шевченко А.М. К вопросу о технологическом качестве шипучих таблеток // Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2006. № 2. С. 415.

8. Казимирко В.К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека // Здоровая Украина. 2004. № 98. С. 11–18.

risk factors, treatment and prevention. *Scientific and practical rheumatology*. 2017;55(6):675–684. (In Russ.)

4. Zhukova AG, Kazitskaya AS, Zhdanova NN, et al. The role of dihydroquercetin in the molecular mechanisms of myocardial protection in dust pathology. *Labor medicine and industrial ecology*. 2020;60(3):178–183. (In Russ.)

5. Shevchenko AM. To assess the gas-forming properties of effervescent tablets. *Materialy 58-y mezhregional'noy konferentsii po farmatsii i farmakologii* (Materials of the 58th Interregional Confer-

ence on Pharmacy and Pharmacology). Pyatigorsk. 2003. P. 172–175. (In Russ.)

6. Kryukov E. V. Changes in lipid peroxidation and hemostasis in military personnel in the process of adaptation to military service. *Military Medical Journal*. 2003;324(11):72–73. (In Russ.)

7. Shevchenko AM. To the question of the technological quality of effervescent tablets. *Vestnik VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2006;(2):415. (In Russ.)

8. Kazimirko VK. The antioxidant system and its functioning in the human body. *Healthy Ukraine*. 2004;(98):11–18. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Константин Николаевич Листов;**

адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
eLibrary SPIN: 4100-0746; e-mail: calibr26@yandex.ru

Роман Андреевич Яковлев;

e-mail: r.an.yakovlev@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Konstantin N. Listov;**

address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia,
194044; eLibrary SPIN: 4100-0746; e-mail: calibr26@yandex.ru

Roman A. Yakovlev;

e-mail: r.an.yakovlev@gmail.com