

Wybrane substancje pomocnicze jako nośniki suchego ekstraktu z liści bluszczu pospolitego (*Hedera helix* L.)

ZBIGNIEW MARCZYŃSKI¹,
MARIAN MIKOŁAJ ZGODA²,
KAZIMIERA HENRYKA BODEK¹

- ¹ Zakład Farmacji Aptecznej,
Katedra Farmacji Stosowanej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
² Zakład Technologii Postaci Leku,
Katedra Farmacji Stosowanej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Zbadano przydatność wybranych substancji pomocniczych: Vivapur 112, Carmellose calcium, Calcium carbonate CA 740, Calcium carbonate CA 800 i Hypromellose jako nośników suchego ekstraktu z liści bluszczu pospolitego (*Hedera helix* L.) w procesie bezpośredniego tabletkowania. Dla wyprodukowanych tabletek zbadano: wygląd, średnicę, grubość, masę, odporność na ścieranie, odporność na zgniatanie i czas rozpadu.

Przeprowadzono także badania szybkości uwalniania składników biologicznie czynnych z wytworzonej postaci leku do płynów biorczych, zgodnie z wymogami Farmakopei Polskiej VII (FP VII). Podjęto próbę oceny wpływu użytych substancji pomocniczych na przebieg tego procesu.

Zastosowane substancje pomocnicze i osmolarność płynów akceptorowych, w znaczący sposób decydują o dostępności farmaceutycznej środków leczniczych zawartych w wyciągu. Otrzymane modelowe tabletki charakteryzują się kontrolowanym uwalnianiem substancji biologicznie czynnych, w większości serii spełniają wymagania pod względem wła-

ściwości fizykochemicznych. Skład formułacyjny pierwszej serii (*Extr. Hederae helix e fol. spir. sicc.*, Vivapur 112, Carmellose calcium, Sodium Stearyl Fumarate), okazał się najkorzystniejszy. Opracowana metoda jest optymalna, zapewnia technologiczną odtwarzalność oraz wysoką trwałość postaci leku.

Słowa kluczowe: tabletki, *Extr. Hederae helix e fol.*, tabletkowanie bezpośrednie, substancje pomocnicze, dostępność farmaceutyczna, substancje biologicznie czynne

Selected adjuvants as carriers of a dry extract of common ivy (*Hedera helix* L.)

Summary

The usefulness was tested of selected adjuvants: Vivapur 112, Carmellose calcium, Calcium carbonate CA 740, Calcium carbonate CA 800, Hypromellose as carriers of a dry extract of common ivy (*Hedera helix* L.) leaves in the process of direct tableting. The quality of the produced tablets was determined by examining their appearance, diameter, thickness, mass resistance to abrasion, crushing and disintegration time. Furthermore, the rate of release of biologically active components from the produced drug form to acceptor fluid was tested in accordance with the requirements of Polish Pharmacopoeia VII (PPVII). An attempt was made to estimate the effect of the used adjuvants on the course of this process.

The applied adjuvants and acceptor fluid osmolality decide significantly about the pharmaceutical availability of the therapeutic agents contained in the extract. The obtained model tablets are characterized by controlled release of biologically active substances, in

majority of batches they fulfil the requirements as regards physicochemical properties. The formulation composition of the first batch (*Extr. Hederae helices e fol. spir. sicc.*, Vivapur 112, Carmellose calcium, Sodium Stearyl Fumarate) appeared to be the most effective. The worked out method is optimal and provides technological reproducibility and high durability of the drug form.

Key words: tablets, *Extr. Hederae helices e fol.*, direct tableting, adjuvants, pharmaceutical availability, biologically active substances

WPROWADZENIE

Bluszcz pospolity (*Hedera helix* L.) jest jedynym wiecznie zielonym pnączem i jedynym przedstawicielem rodziny araliowatych (Araliaceae). W Polsce praktycznie występujący na całym jej obszarze, spośród około 5–7 gatunków znanych w Europie, w Azji i Afryce Północnej. Jest gatunkiem silnie inwazyjnym [1]. Do celów leczniczych liście bluszczu zbierane są pod koniec lata, a następnie są suszone. W Polsce jak do tej pory, bluszcz jest rzadko wykorzystywany w lecznictwie, w dodatku jest do naszego kraju importowany [2].

W ostatnich wydaniach Farmakopei Polskiej bluszcz nawet nie jest wymieniany. Częściej jest stosowany w oficjalnym lecznictwie niektórych krajów europejskich, np. w Niemczech. Bluszcz pospolity zawiera kwaśne saponiny trójterpenowe (przede wszystkim hederageninę, hederakozyd C i α -hederynę), które występują w całej roślinie. Owoce bluszczu wyróżnia także wysoka zawartość lipidów (32%).

Natomiast same liście zawierają niewielkie ilości alkaloidu emetryny, flawonoidów (np. rutyna), 5–8% saponin kwasu oleanolowego i hederasaponin (bojgenina i hederagenina), fenoli (poliacytleny, falkarinon, falkarinol, 11-dehydrofalkarinol), kwasów organicznych (mrówkowy, chlorogenowy, kawowy), olejku eterycznego, cholesterolu, garbników, żywici i skopoliny. W liściach stężenie saponin wynosi 5%: najwięcej jest α -hederyny, a także hederasaponin B i C (hederakozydu B i C) [3, 4].

Udział składników mineralnych w 100 g suchej masy liści przedstawia się następująco: N = 0,80 g, K = 0,77 g, Mg = 0,31 g, P = 0,031 g [5].

Skuteczność wyciągów z liści bluszczu pospolitego została potwierdzona w badaniach biofizycznych i biologicznych [6]. Mają one działanie wykrztuśne,

spazmolityczne, przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwgrzybiczne na *Candida albicans*, przeciwpaśmożytnicze i uspokajające [7].

Obecnie stosuje się je głównie w leczeniu chorób górnych odcinków dróg oddechowych, ponieważ saponiny zawarte w liściach zwiększają aktywność wyścielającego oskrzela nabłonka migawkowego i rozluźniają zalegający w oskrzelach gęsty śluz, co ułatwia jego odkrztuszanie [8]. Najczęstszym sposobem podawania produktów leczniczych jest droga doustna. Aż ponad 60% wszystkich leków znajdujących się na rynku farmaceutycznym stanowią doustne postacie leku. Wśród nich zdecydowaną przewagę zdobyły tabletki [9].

Tabletkowanie bezpośrednio jest dobrze znaną i prostą metodą produkcji tabletek. Jego największe zalety to: duża wydajność, krótki czas trwania procesu technologicznego, poprawa stabilności tabletek, oszczędność kosztów. Ma również wady: m. in. ograniczenia fizyczne leków i właściwości fizyczne surowców. Składa się z dwóch etapów: wymieszania substancji leczniczych z pomocniczymi i kompresji [9–11].

Ciągły postęp w dziedzinie badań nad technologią postaci leku spowodował, że substancje pomocnicze nie są już uważane za obojętne dodatki, które umożliwiają wyłącznie formułowanie preparatu, lecz stały się ważnym czynnikiem, mającym istotny wpływ na efekt terapeutyczny substancji leczniczej [12]. Zastosowanie substancji pomocniczych w technologii stałych doustnych postaci leków staje się obecnie coraz bardziej powszechne. Tylko w niektórych sytuacjach aplikuje się pacjentowi czystą substancję leczniczą, bowiem nie jest możliwe wytworzenie preparatu leczniczego bez użycia co najmniej jednej substancji pomocniczej [13].

Celuloza mikrokryształiczna występująca pod nazwami handlowymi Avicel, Vivapur, Vitacel, w produkcji tabletek spełnia funkcje substancji wiążącej, wypełniającej, antyadhezyjnej (5–20%) i rozsadzającej (do 10%). W procesie tabletkowania bezpośredniego jest stosowana w ilości nawet do 50% masy tabletkowej, ponieważ ułatwia jej wiązanie za pomocą mostków wodorowych. Substancja ta nie jest aktywna farmakologicznie, a wśród pacjentów nie powoduje uczuleń. Zwiększa stabilność leku pod względem mikrobiologicznym i chemicznym [14].

Hydroksypropylometyloceluloza (hypromeloza, HPMC) jest to hydrofilowy polimer. Charakteryzuje się niskim poziomem wilgotności, jest bezsmakowa i bezwonna. Jest odpowiednia dla substancji higroskopijnych, nie wchodzi też w interakcję z większością składników leków [15].

Karboksymetyloceluloza wapnia (Carmellose calcium) w produkcji preparatów farmaceutycznych jest stosowana jako czynnik powlekający, środek zawieszający, stabilizujący i rozsadzający, a także jako środek zwiększający lepkość. W bezpośrednim tabletkowaniu jest stosowana w ilości 2–3% jako środek rozsadzający, a zastosowana w większych ilościach zapobiega zbyt szybkiemu rozpadaniu tabletek, gdyż powstaje wówczas roztwór o dużej lepkości, co utrudnia wnikanie wody do wnętrza tabletki.

Węglan wapnia w przemyśle farmaceutycznym używany jest jako nieorganiczny barwnik oraz jako substancja wypełniająca. Jako substancja będąca źródłem dwutlenku węgla spełnia rolę środka rozsadzającego [16].

Celem niniejszej pracy, było porównanie właściwości fizykochemicznych tabletek otrzymanych metodą bezpośredniego tabletkowania wyciągu z liści bluszczu pospolitego (*Hedera helix* L.), przy użyciu wybranych substancji pomocniczych (Vivapur 112, Carmellose calcium, Calcium carbonate CA 740, Calcium carbonate CA 800, Hypromellose) i fumaranu sodowo-stearylowego jako substancji poślizgowej. Postanowiono również dokonać oceny wpływu rodzaju użytych wybranych substancji pomocniczych, na profil uwalniania substancji biologicznie czynnych z wytworzonych tabletek do płynów biorczych wody i 0,1 mol/l HCl o deklarowanej osmolarności 200 mOsmol/l.

MATERIAŁ I METODY

Material

- Suchy wyciąg z liści bluszczu pospolitego – *Extractum Hederae helix e fol. spir. sicc.*, środek ekstrakcji etanol 30% m/m, Phytopharm Kłęka S.A.;
- Karboksymetyloceluloza wapnia (Carmellose calcium), USP/NF;
- Węglan wapnia (Calcium carbonate typ CA 740), JRR Pharma (JRS Rettenmaier);
- Węglan wapnia (Calcium carbonate typ CA 800), JRR Pharma (JRS Rettenmaier);
- Hydroksypropylometyloceluloza (Hypromellose), JRR Pharma (JRS Rettenmaier);
- Mikrokrystaliczna celuloza (Vivapur 112), JRR Pharma (JRS Rettenmaier);
- Fumaran sodowo-stearylowy (Sodium Stearyl Fumarate), JRR Pharma (JRS Rettenmaier);
- Płyny biorcze:
 - woda destylowana,
 - kwas solny 0,1 mol/l o deklarowanej osmolarności 200 mOsmol/l cz.d.a. (P.O.Ch. S.A. Gliwice).

Aparatura

- Tabletkarka uderzeniowa Korsch typ EKO firmy ERWEKA;
- Aparat do badania szybkości uwalniania substancji leczniczej z postaci leku DT 606/1000 HH firmy ERWEKA;
- Aparat do badania ścieralności / kruchości tabletek TAR 220 firmy ERWEKA;
- Twardościomierz TB-200TD firmy ERWEKA;
- Spektrofotometr UV-VIS Nicolet Evolution 300 z komputerowym układem sterującym, komputer PC, arkusz kalkulacyjny Microsoft Excel;
- Sprzęt laboratoryjny: sita (1,0 mm; 0,16–0,25 mm), waga elektroniczna firmy Radwag, suwmiarka elektroniczna.

Technologia wytwarzania modelowych tabletek

Do wykonania masy tabletkowej zastosowano technikę mieszania ekstraktu z substancjami pomocniczymi na sucho.

Składniki masy tabletkowej dla poszczególnych serii zestawione w tabeli 1 przesiano przez sito 1,0 mm, a następnie mieszano w mieszalniku planarnym firmy Erweka przez 30 minut z szybkością 35–40 obr./min. Wszystkie składniki odważono w przeliczeniu na 500 tabletek, po 20 mg suchego wyciągu z liści bluszczu pospolitego na każdą tabletkę, której masę wcześniej ustalono na 120 mg. Uzyskaną masę tabletkową przesiano przez sito 0,16–0,25 mm i poddano bezpośredniemu tabletkowaniu za pomocą tabletkarki uderzeniowej firmy Erweka, stosując stemple sferyczne o średnicy 7 mm. Wykonano cztery serie tabletek.

Badania morfologiczne tabletek

Badania otrzymanych tabletek obejmowały: ocenę wyglądu (wymiary), oznaczenie dokładności dozowania (określenie jednolitej masy pojedynczych tabletek), badania wytrzymałości mechanicznej (ścieralność), określenie czasu rozpadu. Oceniono

TABELA 1. Skład tabletek

TABLE 1. Tablet components

Składowe formulacyjne	Numer serii			
	1	2	3	4
Extr. Hederae helici e fol. spir. sicc.	+	+	+	+
Vivapur 112	+	+	+	+
Carmellose calcium	+			
Calcium carbonate CA 740		+		
Calcium carbonate CA 800			+	
Hypromellose				+
Sodium Stearyl Fumarate	+	+	+	+
Masa tabletki (mg)	120	120	120	120

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 Farmakopei Polskiej VII (FP VII) [17].

Badanie dostępności farmaceutycznej substancji z tabletek do płynów biorczych

Wykonano badania dostępności farmaceutycznej uwalnianych substancji biologicznie czynnych 4 serii tabletek do płynów biorczych, wody i 0,1 mol/l HCl o deklarowanej osmolarności 200 mOsmol/l. Wyznaczono krzywą wzorcową z ekstraktu liści bluszczu pospolitego – *Extractum Hederae helici e fol. spir. sicc.* w wodzie.

Zależność absorbancji (A) w funkcji stężenia (c) opisano równaniem korelacyjnym $A = 3,5553 \times c$, na poziomie istotności $p = 0,05$, uzyskując współczynnik determinacji $R^2 > 0,9997$.

Wyznaczono również krzywą wzorcową z wyciągu w 0,1 mol/l kwasie solnym. Zależność absorbancji (A) w funkcji stężenia (c) opisano również równaniem korelacyjnym $A = 3,6347 \times c$, na poziomie istotności $p = 0,05$, uzyskując współczynnik determinacji $R^2 > 0,9998$.

Badania prowadzono w aparacie do uwalnia-

nia substancji leczniczej metodą wirującego ko-szyczka, zgodnie z wymogami Farmakopei Polskiej VII (FP VII) [17]. Badanie wykonano w temp. $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$. Przez pierwsze 15 minut próbki pobierano co minutę, w następnym okresie czasu (do 45 minut) co 10 minut, a potem co pół godziny pobierano próbkę jeszcze dwukrotnie. Stężenie uwolnionych substancji biologicznie czynnych z otrzymanych tabletek do płynów akceptorowych wody i 0,1 mol/l HCl, oznaczono spektrofotometrycznie za pomocą spektrofotometru Nicole Evolution 300 (kuwety 1 cm), przy wyznaczonej analitycznie długości fali $\lambda = 322 \text{ nm}$ 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 liści bluszczu pospolitego

Substancje pomocnicze użyte w pracy okazały się przydatne w procesie bezpośredniego tabletkowania, jako nośniki suchego ekstraktu z liści bluszczu pospolitego. Wytworzone tabletki w obrębie każdej z czterech otrzymanych serii, charakteryzowały się gładką powierzchnią bez plam, jednakowym kształtem i jasnobrązową barwą pochodzącą z wyciągu. Niskie wartości odchylenia od średniej masy (tabela 2) wskazują na dużą jednolitość masy badanych tabletek.

Na brzegach badanych tabletek nie stwierdzono odprysków i uszkodzeń mechanicznych, co zostało potwierdzone badaniem odporności mechanicznej tabletek na ścieranie (ubytek sumarycznej masy nie przekroczył 1%). Ścieralność wahała się w granicach od 0,03 do 0,12%. Najmniejszą ścieralnością charakteryzowały się tabletki serii 1, których receptura opierała się na Vivapur 112, Carmellose calcium i Sodium Stearyl Fumarate. Największą ścieralnością charakteryzowała się seria 2, gdzie jako substancje pomocnicze zastosowano Vivapur 112, Calcium carbonate CA 740 i Sodium Stearyl Fumarate. Dla otrzymanych 3 serii współczynnik twardości jest większy niż 98 N/cm². Nieznacznie niższy współczynnik twardości jest dla serii 4 i wynosi 96 N/cm². Użyte substancje pomocnicze tej serii to Vivapur 112, Hypromellose i substancja poślizgowa (tab. 1).

Proces dezintegracji tabletek czterech serii przebiegał równomiernie, a czas rozpadu wahał się w granicach od 4 do 21 minut. Najkrótszym czasem roz-

TABELA 2. Właściwości fizykochemiczne tabletek

TABLE 2. Physicochemical properties of the tablets

Parametr		Seria				Norma
		1	2	3	4	
Średnia masa (mg)		120,0	118,0	119,0	121,0	120,0
Odchylenie od średniej masy (%)		1,87	1,27	0,96	1,28	± 7,5%
Średnia średnica tabletki (cm)		0,704	0,703	0,703	0,703	–
Średnia wysokość tabletki (cm)		0,31	0,27	0,28	0,32	–
Średnia powierzchnia tabletki (cm ²)		1,47	1,39	1,41	1,48	–
Średnia gęstość tabletki (g/cm ³)		0,995	1,126	1,095	1,113	–
Czas rozpadu (min.)		4	17	11	21	–
Ścieralność (%)		0,03	0,21	0,12	0,11	< 1
Twardość (N/cm ²)	T($\bar{x}$)	130,6	147,4	121,5	96,0	> 98
	± dT	24,56	9,18	7,49	12,36	–

padu charakteryzowały się tabletki serii 1, w których jako substancje pomocnicze zastosowano Vivapur 112, Carmellose calcium i Sodium Stearyl Fumarate. Najdłuższym czasem rozpadu charakteryzowały się tabletki serii 4, w których jako substancje pomocnicze zastosowano Vivapur 112, Hypromellose i Sodium Stearyl Fumarate. Właściwości fizykochemiczne wybranych serii tabletek zestawiono w tabeli 2.

Szybkość uwalniania substancji czynnych z tabletek

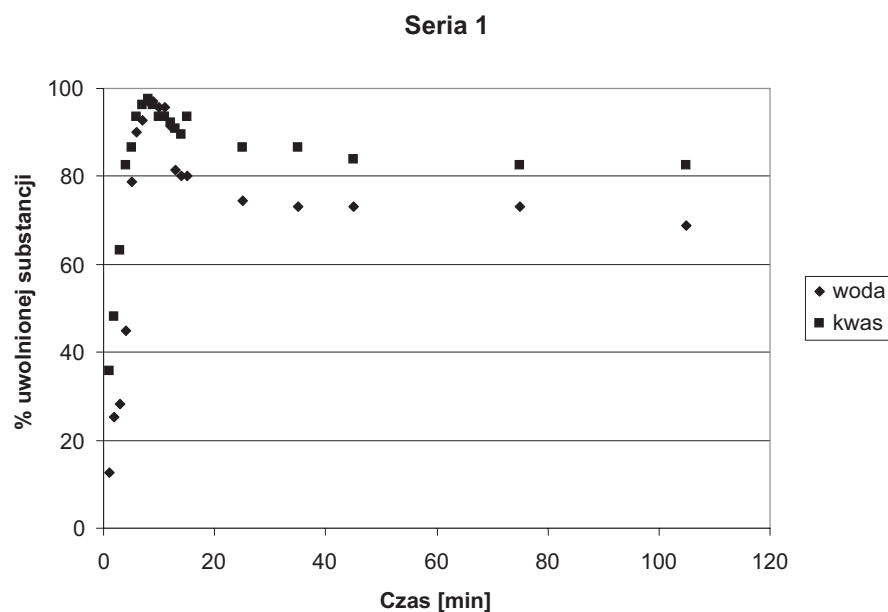
Na rycinie 1 przedstawiono proces uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 1, zawierających celulozę mikrokryształiczną i karmelozę wapniową (jako nośniki ekstraktu z bluszczu pospolitego) oraz fumaran sodowo-stearylowy (jako substancję poślizgową), do kompartmentu zewnętrznego wody i kwasu. Można zauważyć, że substancje biologicznie czynne znacznie łatwiej i szybciej uwalniają się do kwasu. Można też stwierdzić, że w przypadku kompartmentu zewnętrznego wody, po upływie 9 minut nastąpiło zmniejszenie procentu uwolnionych substancji leczniczych w większym stopniu, niż w przypadku kompartmentu zewnętrznego kwasu. W przypadku kwasu, po upływie 9 minut ilość uwolnionych substancji czynnych obniżyła się do poziomu 80%, a w przypadku wody do około 70%. Spo-

wodowane jest to adsorpcją substancji biologicznie czynnych na powierzchni substancji pomocniczych, użytych do wytworzenia tabletek.

Rycina 2 przedstawia proces uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 2 do wody i do kwasu. W porównaniu z serią 1 skład różni się jedynie zamianą karmelozy wapniowej na węglan wapnia DA 740. W przypadku tej serii również uwolniło się więcej substancji biologicznie czynnych do kwasu, niż do wody. Jednak w porównaniu do serii 1 obserwujemy ciągły wzrost procentowy uwolnionych substancji biologicznie czynnych.

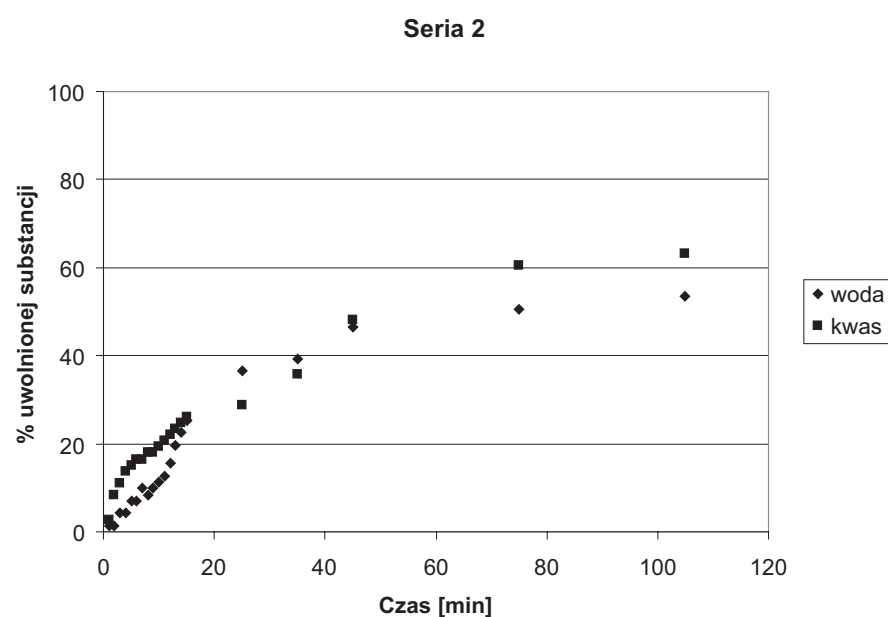
Na rycinie 3 przedstawiono proces uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 3 do wody i do kwasu. W porównaniu z serią 1 skład różni się jedynie zamianą karmelozy wapniowej na węglan wapnia DA 800. Można zauważyć, że substancje biologicznie czynne znacznie łatwiej uwalniają się do kwasu. W tej serii obserwujemy ciągły wzrost procentowy ilości uwolnionych substancji biologicznie czynnych.

Rycina 4 przedstawia proces uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 4 do wody i do kwasu. W porównaniu z serią 1 skład różni się zamianą karmelozy wapniowej na hypromelozę. W przypadku tej serii profil uwalniania substancji biologicznie czynnych, zarówno do wody jak i do kwasu, był podobny. Można też stwierdzić, że w przypadku kompartmentu zewnętrznego zarówno wody,



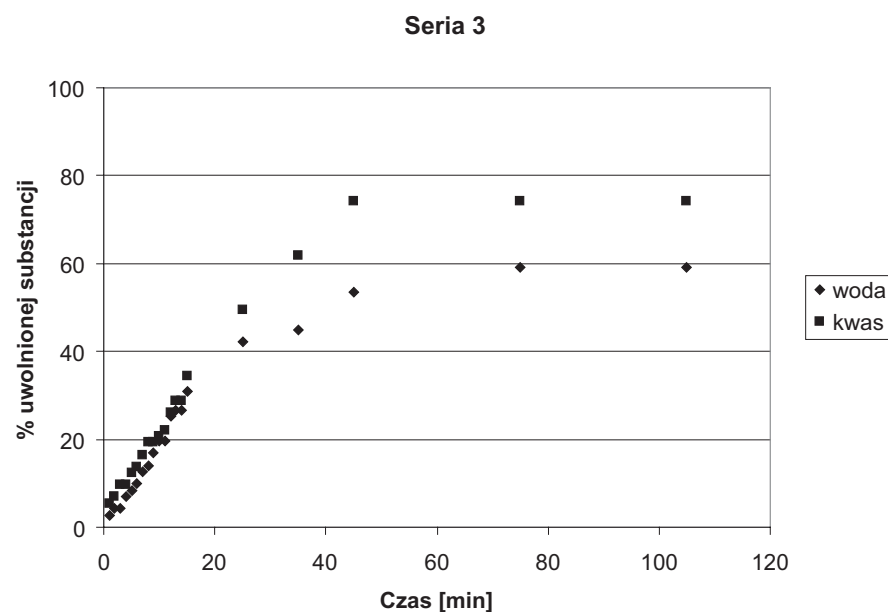
Ryc. 1. Profil uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 1 do wody i kwasu

FIG. 1. Profile of biologically active substances release from batch 1 tablets to water and acid



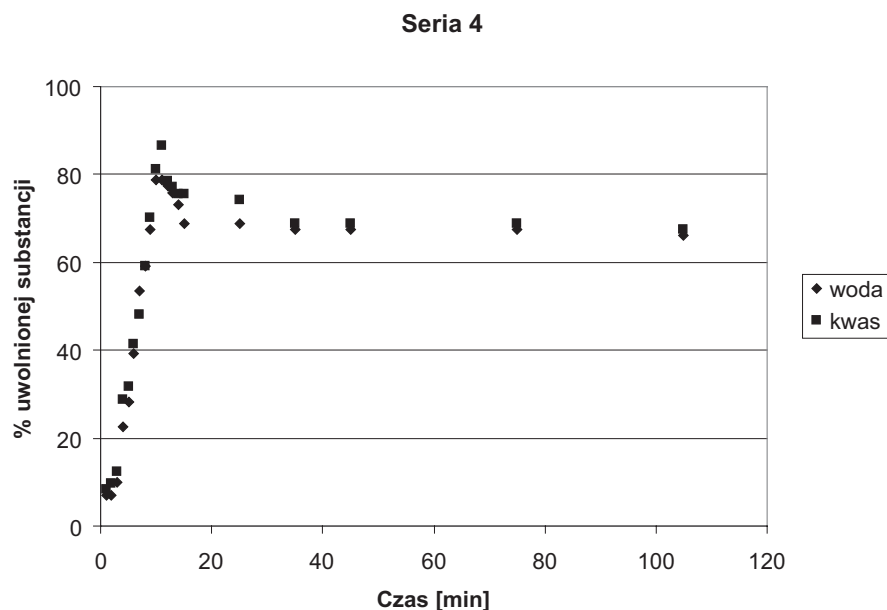
Ryc. 2. Profil uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 2 do wody i kwasu

FIG. 2. Profile of biologically active substances release from batch 2 tablets to water and acid



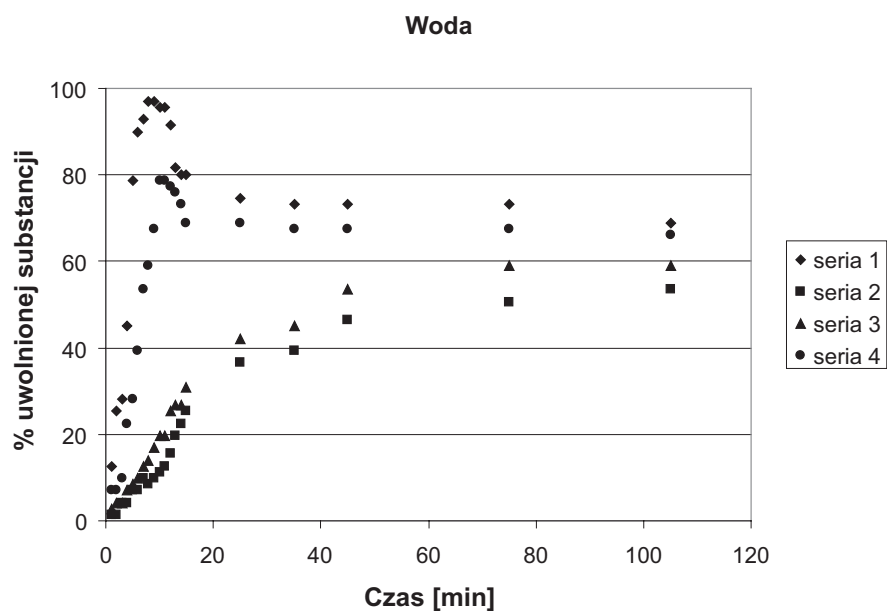
Ryc. 3. Profil uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 3 do wody i kwasu

FIG. 3. Profile of biologically active substances release from batch 3 tablets to water and acid



Ryc. 4. Profil uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 4 do wody i kwasu

FIG. 4. Profile of biologically active substances release from batch 4 tablets to water and acid



Ryc. 5. Profil uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 1–4 do wody

FIG. 5. Profile of biologically active substances release from batch 1–4 tablets to water

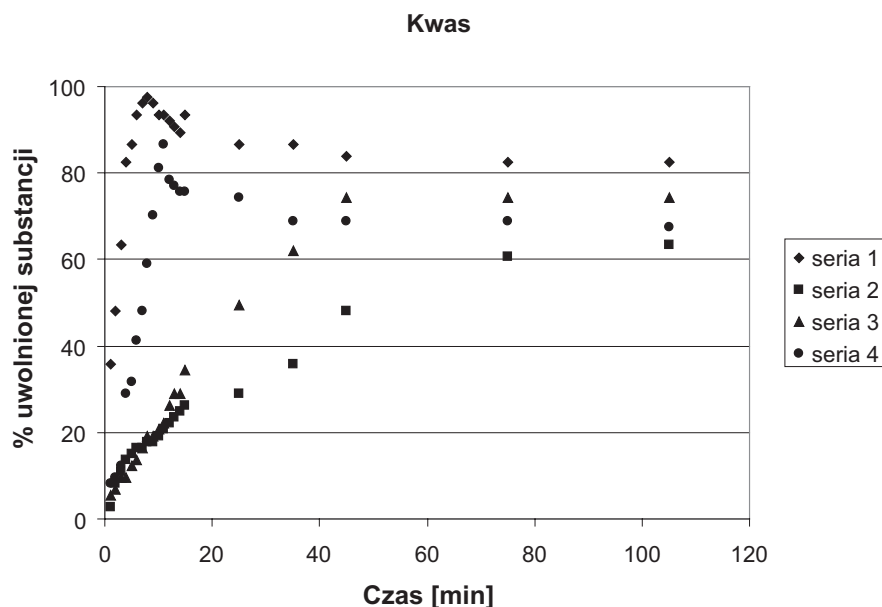
jak i kwasu, po upływie 9 minut nastąpiło zmniejszenie ilości uwalnianych substancji leczniczych z blisko 90 do 68%. Proces zmniejszenia ilości uwolnionych substancji biologicznie czynnych w wodzie był podobny jak w serii 1. Podobnie jak w serii 1 występuje adsorpcja substancji biologicznie czynnych na powierzchni substancji pomocniczych.

Na rycinie 5 porównano proces uwalniania substancji biologicznie czynnych serii 1–4 do kompartmentu zewnętrznego wody. Tabletki serii 1 zawierały dodatkowo jako substancję pomocniczą karmelozę wapniową. Uwolniły najwięcej substancji biologicznie czynnych zarówno po 8, jak i po 105 minutach. Nieco mniej substancji biologicznie czynnych uwal-

niło się z tabletek serii 4. Zawierały one dodatkowo jako substancję pomocniczą hypromelozę.

Znacznie mniej substancji biologicznie czynnych uwolniło się z tabletek serii 2. Zawierały one jako substancję pomocniczą dodatkowo Calcium carbonate DA 740. Porównywalnie do serii 2 przebiegał proces uwalniania substancji biologicznie czynnych z serii 3. Tabletki tej serii zawierały dodatkowo jako substancję pomocniczą Calcium carbonate DA 800.

Rycina 6 przedstawia proces uwalniania substancji biologicznie czynnych z serii 1–4 do kompartmentu zewnętrznego kwasu. Tabletki serii 1 zawierały dodatkowo, jako substancję pomocniczą, karmelozę wapniową. Uwolniły najwięcej substancji biologicz-



Ryc. 6. Profile uwalniania substancji biologicznie czynnych z tabletek serii 1–4 do kwasu

FIG. 6. Profile of biologically active substances release from batch 1–4 tablets to acid

nie czynnych zarówno po 8, jak i po 105 minutach. Nieco mniej substancji biologicznie czynnych uwolniło się z tabletek serii 4. W swoim składzie zawierały jako substancję dodatkową hypromelozę. Znacznie mniej substancji biologicznie czynnych po 8 minutach uwolniło się z tabletek serii 2, które w swoim składzie zawierały dodatkowo jako substancję pomocniczą węglan wapnia DA 740 i z serii 3, zawierającej dodatkowo jako substancję pomocniczą węglan wapnia DA 800. Z tym, że po 105 minutach procent uwolnionych substancji biologicznie czynnych z serii 3 jest wyższy, niż procent uwolnionych substancji biologicznie czynnych z serii 2, a nawet z serii 4.

Zastosowane substancje pomocnicze umożliwiły uzyskanie postaci leku o korzystnych właściwościach technologicznych (m. in. ścieralności, twardości), czasie rozpadu i pożądanym profilu uwalniania substancji biologicznie czynnych. Odpowiednio skomponowany skład tabletek w oparciu głównie o surowiec roślinny dał postać leku, która jest korzystniejsza od leków syntetycznych i może być alternatywą w różnego typu dysfunkcjach dróg oddechowych.

Tabletki serii 1 charakteryzują się najkrótszym czasem rozpadu oraz największą ilością uwolnionych substancji biologicznie czynnych. W przypadku serii 1 i 4 (rycina 1, 4), zaobserwowano wyraźny spadek w czasie od 9 do 105 minut ilości uwolnionych substancji biologicznie czynnych do płynów biorczych, wody i kwasu, co spowodowane jest absorpcją ich na powierzchni użytych substancji pomocniczych.

W związku z powyższym prowadzone będą badania na bazie składu formułacyjnego tabletek serii 1. Celem ich będzie uzyskanie stałego poziomu uwol-

nionych substancji biologicznie czynnych w czasie z wytworzonych tabletek.

WNIOSKI

1. Przeprowadzone badania preformulacyjne nad możliwością wprowadzenia do modelowej postaci leku *Extractum Hederae helices sicc.* wykazały, że zastosowane substancje pomocnicze zapewniają uzyskanie tabletek o oczekiwanym czasie rozpadu i profilu uwalniania środków leczniczych.
2. Najkorzystniejszy wpływ substancji pomocniczych na ilość uwolnionych substancji biologicznie czynnych i czas rozpadu zaobserwowano dla tabletek serii 1. Jako substancje pomocnicze w tej serii zastosowano: Vivapur 112, Carmellose calcium i Sodium Stearyl Fumarate.
3. Otrzymane tabletki w większości serii spełniają wymagania pod względem właściwości fizykochemicznych.
4. Uzyskane wyniki wskazują na możliwość zastosowania opracowanej technologii do otrzymania stałej doustnej postaci leku z ekstraktem z liści bluszczu pospolitego i włączenia jej do produkcji na skalę przemysłową.

LITERATURA

- [1] KACZMARCZYK R.: Bluszcz pospolity i jego znaczenie. Wiadomości Zielarskie (1997), 39, 6, 13.

- [2] KMIĘĆ K.: Rośliny lecznicze w ekslibrisie (VI). Alma Mater (2005), 75, 64–65.
- [3] WILLUHN G.: Hederae folium – Efeublätter. In: Wichtl M., editor, Teedrogen und Phytopharmaka. Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage, 4th ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart (2002), 274–277.
- [4] HORZ K. H., REICHLING J. HEDERA.: In: Hänsel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G., editors, Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5th ed. Volume 5: Drogen E-O. Springer-Verlag. Berlin (1993), 398–407.
- [5] METCALFE D. J.: Hedera helix L. Journal of Ecology (2005), 93, 3, 632–648.
- [6] <http://www.herbapol.poznan.pl/bluszcz.php> [dostęp 14 kwietnia 2011 roku].
- [7] HÄBERLEIN H.: Hedera helix – mechanizm działania potwierdzony badaniami biologicznymi i biofizycznymi na modelu komórkowym. Przewodnik Lekarza (2008), 103, 1, 255–256.
- [8] BÜHRING U.: Wszystko o ziołach. Świat Książki. Warszawa (2010), 132–133.
- [9] ŁUNIO R., SAWICKI W.: Tabletki – metody i mechanizm wytwarzania, część I. Farmacja Polska (2008), 64, 6, 265–275.
- [10] HASEGAWA M.: Tabletkowanie bezpośrednio: celuloza mikrokrystaliczna, odmiana 12, porównanie z odmianą „tradycyjną” 102. Pharmaceutica (2003), 21, 44–49.
- [11] MARCZYŃSKI M., ZGODA M. M., JAMBOR J.: Zastosowanie silikonowej celulozy mikrokrystalicznej (Prosolv) jako polimerowego nośnika ekstraktu z ziela wierzbownicy drobnokwiatowej (*Epilobium parviflorum* Schreb.) w stałej doustnej postaci leku. Polimery w Medycynie (2007), 37, 2, 21–32.
- [12] DOROŻYŃSKI P.: Nowoczesne substancje rozszadające, ich działanie i zastosowanie. Pharmaceutica (2003), 22, 3, 16–19.
- [13] MARCZYŃSKI Z.: Technologia otrzymywania tabletek niepowlekanych zawierających suchy wyciąg z ziela skrzypu polnego (*Equisetum arvense* L.) oraz wodorosparginian cynku przy użyciu wybranych polisacharydów. Farmacja Polska (2008), 64, 1, 27–34.
- [14] KISKA T.: Mikrokrystaliczna celuloza i jej zastosowanie. Najczęściej spotykane problemy technologiczne. Pharmaceutica (2003), 24, 53–58.
- [15] SŁODOWNIK T.: Postęp w technologii kapsulek. Gazeta Farmaceutyczna (2008), 2, 38–40.
- [16] ROWE R. C., SHESKEY P. J., QUINN M. E.: Handbook of Pharmaceutical Excipients sixth edition (2009), Pharmaceutical Press.
- [17] Farmakopia Polska VII Tom I PTFarm. Warszawa (2006), 335–52.

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

Adres do korespondencji

Zakład Farmacji Aptecznej
Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel./fax 42 677 92 40

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

