

WOJCIECH ANDRZEJ LINKA^{A-F}, ILONA WOJTASZEK^B, MARIAN MIKOŁAJ ZGODA^A,
MICHAŁ KRZYSZTOF KOŁODZIEJCZYK^{E, F}

Zastosowanie syntetycznych polimerów (superdezintegrantów) w technologii tabletek zawierających etanolowy suchy wyciąg z *Asparagus officinalis*

The Use of Synthetic Polymers (Superdisintegrants) in Technology Tablets Containing Ethanol Dry Extract from *Asparagus officinalis*

Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

A – koncepcja i projekt badania; B – gromadzenie i/lub zestawianie danych; C – analiza i interpretacja danych;
D – napisanie artykułu; E – krytyczne zrecenzowanie artykułu; F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Streszczenie

Wprowadzenie. Suche wyciągi roślinne są obecnie często stosowane w medycynie jako alternatywa dla syntetycznych substancji leczniczych. W przypadku technologii tabletek z suchymi wyciągami roślinnymi szczególnie ważny jest właściwy dobór substancji rozsadzających – superdezintegrantów.

Cel pracy. Celem pracy była ocena przydatności polimerów stanowiących superdezintegranty (Vivasol, Vivastar, Polyplasdone XL) w formulacji tabletek niepowlekanych z etanowym wyciągiem ze szparaga lekarskiego.

Materiał i metody. Suchy etanolowy wyciąg z *Asparagus officinalis*, Vivasol, Vivastar, Vivapur, Kollidon VA64, Polyplasdone XL, stearynian magnezu. Tabletkowanie bezpośrednie. Badanie parametrów farmakopealnych i dostępności farmaceutycznej (metodą łopatkową). Wyliczenie wartości współczynników równoważności – podobieństwa [f2] i różnicy [f1]. Aproksymacja wyników.

Wyniki. Otrzymano tabletki koloru brązowozielonego, z gładką i jednolitą powierzchnią, bez plam, odprysków i uszkodzeń. Wyznaczone średnie masy tabletek były zgodne z normami. Badanie ścieralności i wytrzymałości na zgniatanie wykazało, że najbardziej wytrzymałe mechanicznie są tabletki z dodatkiem Vivasol, Vivastar, Polyplasdone XL. Tabletki te mają także dłuższy czas rozpadu i uwalniania w porównaniu z tabletkami zawierającymi tylko Vivasol. Różnice te potwierdzają także wyliczone f2 i f1.

Wnioski. Dodatek mieszaniny Polyplasdone XL i Vivastaru do Vivasolu znacząco zwiększa wytrzymałość mechaniczną tabletek (ścieralność, wytrzymałość na zgniatanie). Dodatek mieszaniny Polyplasdone XL i Vivastaru do Vivasolu paradoksalnie wydłuża czas rozpadu tabletek (11,1 minuty). Pojedynczy superdezintegrant lepiej rozsadza tabletkę niż mieszanina superdezintegrantów (**Polim. Med. 2015, 45, 2, 73–80**).

Słowa kluczowe: polimery, suche wyciągi, szparag lekarski, superdezintegranty, tabletki niepowlekane.

Abstract

Background. Dry extracts are now frequently used in medicine as an alternative to synthetic drugs. In the case of tablet technology with dry plant extracts, the proper selection of disintegrants (superdisintegrants) is particularly important.

Objectives. The aim of this study was to evaluate the usefulness of the polymers constituting superdisintegrants (Vivasol®, Vivastar®, Polyplasdone XL) in uncoated tablet formulation of alcoholic extracted from *Asparagus officinalis*.

Material and Methods. Dry the ethanol extract of *Asparagus officinalis*, Vivasol®, Vivastar®, Vivapur®, Kollidon VA64, Polyplasdone XL, magnesium stearate. Direct compression. Paddle method was carried out to study pharmacopoeial parameters and pharmaceutical availability. The calculation of equivalency factors: similarity [f2] and the difference [f1]. Approximation results.

Results. Tablets brownish-green, with a smooth and uniform surface, without stains, chipping and damage. The determined average weight of the tablets complied with the standards. The test friability and crushing strength revealed that the most mechanically strong tablets contained Vivasol, Vivastar, Polypladone XL. These tablets also have a longer disintegration and dissolution time compared with tablets containing only Vivasol. These differences are also confirmed by the calculated f_2 and f_1 .

Conclusions. The addition of a mixture of Polypladone XL and Vivastar to Vivasol significantly increases the mechanical strength of the tablets (crushing strength, resistance to crushing). The addition of a mixture of Polypladone XL and Vivastar to Vivasol paradoxically increases the disintegration time of tablets (11.1 min). Single superdisintegrant breaks up the tablet more effectively than a mixture of superdisintegrants (**Polim. Med.** 2015, 45, 2, 73–80).

Key words: polymers, asparagus, dry extract, superdisintegrants, uncoated tablets.

Suche wyciągi z roślin leczniczych są obecnie coraz częściej stosowane w lecznictwie jako alternatywa wobec leków syntetycznych. W postaci doustnych tabletek lub kapsułek twardych są wykorzystywane jako leki i suplementy diety. Suplementy diety zawierają zwykle suche wodne wyciągi roślinne w postaci kapsułek twardych, a suche wyciągi etanolowe z roślin leczniczych większą ilość hydrofobowych substancji czynnych i w związku z tym funkcjonują zwykle jako leki. Kapsułki twarde z takimi wyciągami nie zapewniają stabilności i właściwej dostępności farmaceutycznej substancji czynnej. W przypadku suchych etanolowych wyciągów roślinnych właściwą stabilność i dostępność farmaceutyczną substancji czynnych zapewnia prawidłowo przygotowana tabletki [1].

Podjęto próbę opracowania technologii tabletek niepowlekanych z etanolowym wyciągiem ze szparaga lekarskiego (*Asparagus officinalis* syn. *Asparagus sativus*, *Asparagus tenuifolius*, *Asparagus esculentus*, *Asparagus Cassius*, rodzina *Asparagaceae*) z udziałem powszechnie stosowanych polimerów stanowiących superdezintegrujące. Tabletki takie mogłyby być stosowane doustnie – do połykania (tabletki niepowlekane) lub do picia w postaci zawiesiny (po uprzednim rozpadzie tabletki w szklance wody).

Etanolowy wyciąg suchy z młodych pędów szparaga lekarskiego zawiera m.in.: saponiny sterydowe (pochodne sarsapogeniny i diosgeniny – protodioscyna), flawonoidy (rutyna, kwercetyna), kwasy hydroksycynamonowe (kwas ferulowy i kumarowy), aminokwasy (m.in.: asparaginę, tyrozynę, argininę, metioninę, glicynę, alaninę), fruktany (grupa neoinulin), sterole (β -sitosterol), witaminy (A, C, E, grupa witamin B, karotenoidy), składniki mineralne (fosfor, potas, jod, wapń, magnez, żelazo, cynk).

Ze względu na różnorodność składników czynnych wyciągu ze szparaga wykazano wiele działań i zastosowań tego surowca. Protodioscyna działa cytotoksycznie na ludzkie komórki nowotworowe [2–4], stymuluje układ immunologiczny [5–8], stanowi także substrat w syntezie hormonów płciowych [9]. Flawonoidy i kwasy hydroksycynamonowe działają antyoksydacyjnie [10–12], moczopędnie, hipotensyjnie, hipoglikemicznie, hamują procesy zapalne [13–15], sterole zmniejszają stężenie LDL we krwi [16, 17]. W etanolowym wyciągu ze szparaga lekarskiego opisano także nowe związki o inaktywującym działaniu na czynnik TGF- β 1 [18].

Celem pracy była ocena przydatności polimerów stanowiących superdezintegrujące w formulacji tabletek niepowlekanych z etanolowym wyciągiem ze szparaga lekarskiego.

Materiał i metody

Odczynniki, materiały i aparatura

Substancje czynne:

– *Extractum Asparagus officinalis spiritus siccum* – Finzelberg GmbH & Co. KG, s. 04120049.

Substancje pomocnicze:

– Vivasol (Croscarmellose sodium) – JRS Pharma, s. 3201091012;

– Vivastar (Sodium starch glycolate) – JRS Pharma, s. 2111083128;

– *Magnesii stearas* (stearynian magnezu) – POCH Gliwice, s. 67286983;

– Vivapur 112 (Microcrystalline cellulose) – JRS Pharma, s. 5611250936;

– Kollidon VA 64 – BASF, s. 30007;

– Polypladone XL (Crospovidone NF) – ISP Technologies INC. s. S70109.

Rozpuszczalniki:

– *Aqua purificata* (FP X).

Aparatura:

– spektrofotometr Nicolet Evolution 300 firmy Thermo Electron Corporation;

– tabletkarka uderzeniowa Korsch typ EKO – Erweka GmbH;

– friabilator – Erweka TAR 220;

– twardościomierz – Erweka TBH 125;

– aparat do badania czasu rozpadu tabletek typ ZT 222 – Erweka GmbH;

– aparat do badania uwalniania substancji czynnych z tabletek typ DT 600 – Erweka GmbH;

– waga analityczna – Radwag, typ WPS 60/C;

– suwmiarka typ CD-15CP firmy Mitutoyo (U.K.) Ltd.

Metody

Opierając się na dostępnym piśmiennictwie [19–24], opracowano składy ilościowe w odniesieniu do substancji czynnych (suchego wyciągu) oraz składy ilościowe i jakościowe substancji pomocniczych dla trzech wersji tabletek o identycznej zawartości substancji biologicznie czynnych różniących się składem substancji pomocniczych. W celu zapewnienia odpowiedniej twardości i optymalnego czasu rozpadu użyto trzech różnych polimerów superdezintegrantów (Vivasol, Vivastar, Polypladone XL). Superdezintegrantów użyto jako wypełniacza pojedynczo i w mieszaninach, stosując mikrokrystaliczną celulozę.

Wszystkie składowe formuły odważono na wadze analitycznej w przeliczeniu na 500 tabletek (tabela 1). Suche wyciągi roślinne wymieszano z mikrokrystaliczną celulozą i/lub Vivasolem i Vivastarem. Następnie dodano pozostałe substancje pomocnicze w kolejności od ilości najmniejszej do największej, na końcu dodano stearynian magnezu. Wszystkie składowe dokładnie wymieszano w moździerzu. Całą masę tabletkową poddano kompresji bezpośredniej w tabletkarce ekscentrycznej firmy Erweka. Zastosowano stemple sferyczne o średnicy 8 mm z kreską podziałową.

Wytworzone produkty lecznicze to stałe postacie leku – tabletki niepowlekane. Analizę otrzymanych postaci leku przeprowadzono według zaleceń FP X – monografia „Tabletki” [25].

Otrzymane tabletki oceniono pod względem morfologicznym (wielkość, kształt i kolor) oraz zbadano ich parametry technologiczne, takie jak: jednolitość masy pojedynczych tabletek, odporność mechaniczną na ścieranie i zgniatanie, czas rozpadu. Dane uzyskane dla tych parametrów zostały opracowane statystycznie za pomocą programu Microsoft Office Excel 2007.

Na podstawie otrzymanych danych (masa, średnica, grubość) obliczono: gęstość rzeczywistą ($D_{rzecz.}$) i powierzchnię tabletek (P) (tab. 2).

Gęstość rzeczywistą ($D_{rzecz.}$) obliczono na podstawie wzoru:

$$D_{rzecz} = \frac{4m_t}{\pi d^2 h},$$

gdzie:

m_t – średnia masa tabletki [g],

d – średnia średnica tabletki [cm],

h – średnia grubość tabletki [cm].

Powierzchnię tabletek (P) obliczono na podstawie wzoru:

$$P = \frac{1}{2}\pi d^2 + \pi dh,$$

gdzie:

d – średnia średnica tabletki [cm],

h – średnia grubość tabletki [cm].

W celu oceny wartości terapeutycznej wytworzonych tabletek zbadano dostępność farmaceutyczną ich składników czynnych zawartych w suchym etanolowym wyciągu z *Asparagus officinalis*. Dostępność farmaceutyczną składników biologicznie czynnych oszacowano na podstawie maksymalnych wartości absorbancji w zakresie długości fal 240–280 nm charakterystycznych dla flawonoidów [26].

W celu wykonania krzywej wzorcowej suchego wyciągu z *Asparagus officinalis* na wadze analitycznej odważono 100 mg suchego etanolowego wyciągu z *Asparagus officinalis*. Odważkę rozpuszczono w wodzie destylowanej w kolbie miarowej o pojemności 100 ml. Następnie pobrano z niej 50 ml roztworu,

Tabela 1. Skład recepturowy tabletek

Table 1. The formula of tablets

Substancje czynne i pomocnicze [mg] (Active substances and excipients)	Wersja Version		
	1	2	3
Suchy wyciąg etanolowy z <i>Asparagus officinalis</i> Dried alcoholic <i>Asparagus officinalis</i> extract	50,0	50,0	50,0
Vivasol Croscarmellose sodium	140,0	140,0	140,0
Vivastar Sodium Starch Glycolate	–	50,0	50,0
Stearynian magnezu Magnesium stearate	3,0	3,0	3,0
Vivapur 112 Microcrystalline cellulose	102,0	52,0	32,0
Kollidon VA 64	5,0	5,0	5,0
Polypladone XL	–	–	20,0

Tabela 2. Parametry morfologiczne i farmakopealne otrzymanych tabletek (n – ilość tabletek)**Table 2.** Morphological and the pharmacopoeia parameters of the tablets obtained (n – number of tablets)

Parametr Parameter	Tabletki Tablets		
	Wersja 1 Version 1	Wersja 2 Version 2	Wersja 3 Version 3
Średnia masa [mg] ± odchylenie standardowe; (n = 20) The average weight [mg] ± standard deviation; (n = 20)	302,4 ± 3,222	304,2 ± 1,226	303,8 ± 0,947
Odchylenie od średniej masy [%] Deviation from the mean weight [%]	1,24	0,33	0,30
Średnia średnica [mm] ± odchylenie standardowe; (n = 20) Average diameter [mm] ± standard deviation; (n = 20)	8,093 ± 0,0031	8,078 ± 0,0022	8,026 ± 0,0037
Średnia grubość [mm] ± odchylenie standardowe; (n = 20) Average thickness [mm] ± standard deviation; (n = 20)	4,578 ± 0,0342	4,563 ± 0,0427	4,603 ± 0,0351
Gęstość rzeczywista [g/cm ³] Actual density [g/cm ³]	1,2847	1,3014	1,3052
Średnia powierzchnia [cm ²] Average area [cm ²]	2,1917	2,1819	2,1713
Ścieralność [%] Abrasion [%]	0,8855	0,9428	0,2394
Średnia twardość [N] ± odchylenie standardowe; (n = 20) The average hardness [N] ± standard deviation; (n = 20)	112,5 ± 4,442	101,3 ± 2,669	139,7 ± 4,736
Czas rozpadu [min] Desintegration [min]	6,5	7,5	11,1

przeniesiono do kolejnej kolby i uzupełniono wodą do kreski. Tą metodą wykonano łącznie 6 rozcieńczeń. Wykonane roztwory zbadano spektrofotometrycznie w zakresie długości fali 200–350 nm. Otrzymano maksymalne wartości absorbancji przy analitycznej długości fali $\lambda = 272,00$ nm mieszczącej się w zakresie charakterystycznym dla flawonoidów [26]. Na podstawie otrzymanych wyników, wyznaczono równanie regresji na poziomie ufności $p = 0,05$ i współczynnika korelacji $R^2 = 0,9985$ opisujące zależność między absorbancją (A) a stężeniem rozpuszczonych w wodzie składników czynnych (c):

$$A = 0,0062c + 0,0045.$$

Równanie to stanowiło podstawę do ilościowej oceny przebiegu rozpuszczania i dyfuzji substancji czynnych (Q) z tabletek do płynu biologicznego (woda).

Badanie uwalniania substancji czynnych z tabletek przeprowadzono metodą łopatkową, opierając się na FP X [5.17. Wytyczne dotyczące metod badania postaci leku. 5.17.1. Wskazówki dotyczące badania uwalniania]. Ze względu na modelowy i preformulacyjny charakter badań jako płyn akceptorowy zastosowano wodę o temperaturze $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Łopatka obracała się 50 razy na minutę. Próbkę pobierano w odpowiednich odstępach czasowych: 1 i 5 minut. Uwalnianie prowadzono do 30. minuty. Na podstawie pomiarów absorbancji próbek obliczono z równania kalibracyjnego stężenie substancji czynnych

(w odniesieniu do flawonoidów), na tej podstawie wyliczono procentową ilość uwolnionych substancji czynnych (współczynnik uwalniania – Q). Na podstawie otrzymanych wyników wykonano wykresy Q (%) w funkcji czasu (minuty) (ryc. 1–3) i opisano je równaniami korelacyjnymi (tabela 3). Obliczono także współczynnik równoważności-podobieństwa [f_2] oraz współczynnik różnicy [f_1]:

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right],$$

$$f_1 = \left[\frac{\sum_{i=1}^n |T_i - R_i|}{\sum_{i=1}^n (R_i)} \right] \times 100,$$

gdzie:

T_i – współczynnik uwalniania substancji czynnych z preparatu testowanego w danym punkcie czasu ekspozycji – i,

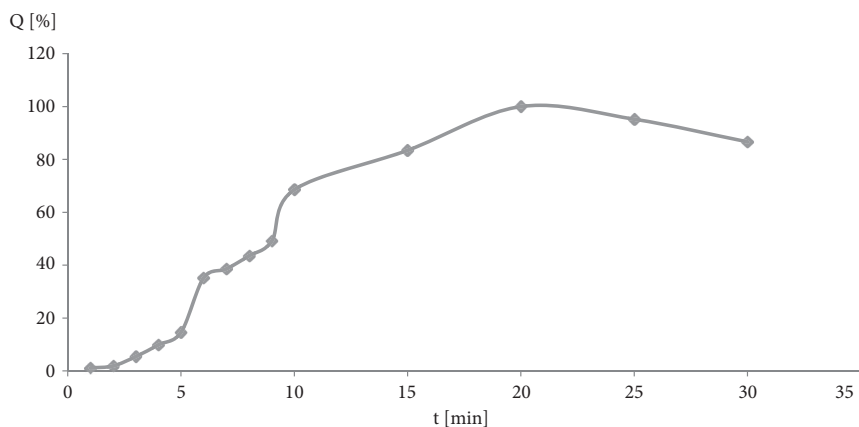
R_i – współczynnik uwalniania substancji czynnych z preparatu referencyjnego w danym punkcie czasu ekspozycji – i,

n – liczba punktów czasowych w obszarze ekspozycji,

f_2 – współczynnik równoważności-podobieństwa,

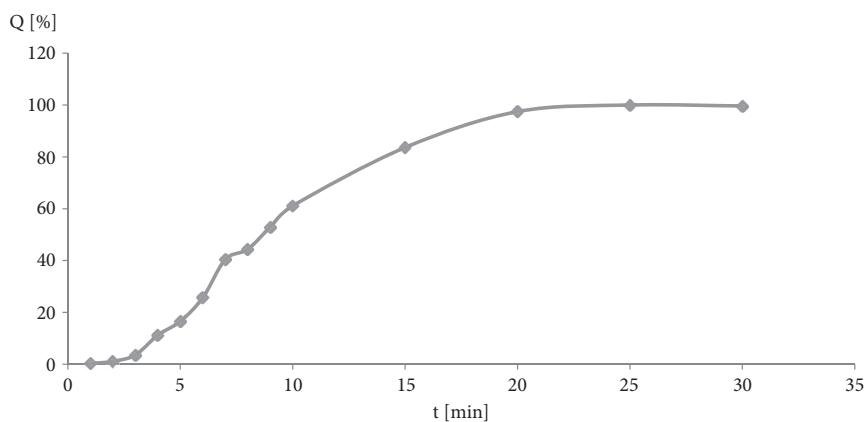
f_1 – współczynnik różnicy.

Aby pełniej uwypuklić różnice i podobieństwa



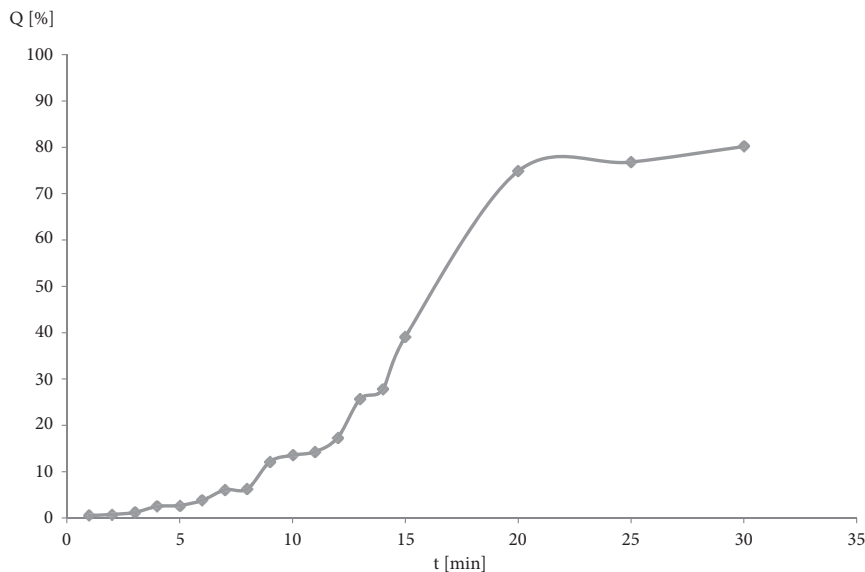
Ryc. 1. Krzywa uwalniania substancji aktywnych z tabletek niepowlekanych wersji 1

Fig. 1. The curve release of active substances from tablets uncoated: version 1



Ryc. 2. Krzywa uwalniania substancji aktywnych z tabletek wersji 2

Fig. 2. The curve release of active substances from tablets uncoated: version 2



Ryc. 3. Krzywa uwalniania substancji aktywnych z tabletek wersji 3

Fig. 3. The curve release of active substances from tablets uncoated: version 3

miedzy formulacjami, w obliczeniach zastosowano dwa modele. Jeden, w którym wersja I stanowiła preparat referencyjny, a wersja II i III – preparaty testowane. Drugi, w którym wersja II stanowiła preparat referencyjny, a wersja III preparat testowany. Wartości liczbowe współczynników zestawiono w tabeli 4 [27, 28].

Omówienie

Wykonano 3 wersje tabletek niepowlekanych. Jako substancję czynną wszystkie tabletki zawierały tożsame ilości suchego etanolowego wyciągu z *Asparagus officinalis*. Ze względu na to, iż stanowił on wyciąg etanolowy, wszystkie formulacje zawierały Kollidon VA64 jako substancję hydrofilizującą. Jako substancje pomocnicze poszczególne wersje zawierały:

Tabela 3. Równania korelacyjne opisujące uwalnianie substancji biologicznie czynnych z tabletek wersji 1–3**Table 3.** The correlation equation describing the release of biologically active substances from the tablet: version 1–3

Wersja Version	Regresja liniowa Linear regression	Regresja wykładnicza Exponential regression	Regresja logarytmiczna Logarithmic regression	Regresja potęgowa Power law regression
1	$y = 3,6429x + 7,5112$	$y = 6,7199e^{0,1237x}$	$y = 34,98\ln(x) - 23,29$	$y = 1,4039x^{1,4531}$
	$R^2 = 0,8078$	$R^2 = 0,5567$	$R^2 = 0,8759$	$R^2 = 0,9037$
2	$y = 3,9753x + 4,3757$	$y = 4,4132e^{0,1478x}$	$y = 37,059\ln(x) - 27,056$	$y = 0,601x^{1,799}$
	$R^2 = 0,8791$	$R^2 = 0,5121$	$R^2 = 0,8985$	$R^2 = 0,8922$
3	$y = 3,3188x - 13,425$	$y = 1,2907e^{0,1819x}$	$y = 24,342\ln(x) - 28,204$	$y = 0,2474x^{1,738}$
	$R^2 = 0,913$	$R^2 = 0,8389$	$R^2 = 0,6145$	$R^2 = 0,9583$

Tabela 4. Współczynniki równoważności-podobieństwa [f_2] oraz współczynniki różnicy [f_1]**Table 4.** Coefficients of equivalence – similarities [f_2], and differential rates [f_1]

Testowane modele Tested models	[f_2]	[f_1]
Wersja 1 = R_i ; Wersja 2 = T_i Version 1 = R_i ; Version 2 = T_i	68,2459	3,9280
Wersja 1 = R_i ; Wersja 3 = T_i Version 1 = R_i ; Version 3 = T_i	4,8003	74,9987
Wersja 2 = R_i ; Wersja 3 = T_i Version 2 = R_i ; Version 3 = T_i	5,9694	73,9765

– 1 wersja – Vivasol, Vivapur 112 i stearynian magnezu,

– 2 wersja – Vivasol, Vivastar, Vivapur 112 i stearynian magnezu,

– 3 wersja – Vivasol, Vivastar, Vivapur 112, Polypladone XL i stearynian magnezu.

Charakter substancji czynnych oraz pomocniczych pozwolił na bezpośrednie tabletkowanie z pominięciem granulacji.

W każdej z wersji otrzymano tabletki dwustronnie wypukłe, koloru brązowozielonego, o gładkiej i jednolitej powierzchni (z linią podziałową), bez plam, odprysków i uszkodzeń. Różnice w grubości tabletek były niewielkie, co wskazuje, że proces tabletkowania przebiegał ze stałym naciskiem stempla i powtarzalnym wypełnieniem matrycy.

Analiza statystyczna jednolitości masy tabletek (tab. 2) (odchylenie od średniej masy poniżej 5%) wskazuje na dużą dokładność dozowania masy tabletkowej do matrycy tabletkarki.

Na podstawie wyników pomiarów średnicy i grubości oraz masy losowo wybranych tabletek każdej z wersji obliczono $D_{rzecz.}$ i P (tab. 2). Wartości $D_{rzecz.}$ były w przypadku każdej wersji podobne, co może świadczyć o podobnych właściwościach fizycznych tabletek – niezależnie od udziału i rodzaju substancji pomocniczych.

Badanie odporności mechanicznej na ścieranie otrzymanych tabletek dało następujące rezultaty (tab. 2): największą ścieralnością charakteryzowały się tabletki 2 wersji (0,9428%), nieco mniejszą wykazywały tabletki wersji 1 (0,8855%), zaś tabletki wersji 3 wykazywały największą odporność na ścieranie (0,2394%). Wartości ścieralności dla wszystkich tabletek były zgodne z normami farmakopealnymi – poniżej 1%. Badanie odporności tabletek na zgniatanie (twardość) dało następujące wyniki: twardość tabletek wersji 3 była najwyższa (139,7N), wersja 1 – twardość rzędu 112,5N, tabletki wersji 2 wykazywały najniższą twardość 101,3N – były więc zgodne z obowiązującymi normami. Duża odporność mechaniczna wersji 3 wynikała z dodatku Polypladone XL.

Wyniki badania czasu rozpadu otrzymanych tabletek niepowlekanych (tab. 2) były zgodne z normą farmakopealną (poniżej 15 minut). Tabletki wszystkich wersji miały czas rozpadu powyżej 3 minut – nie spełniały więc w tym przypadku normy farmakopealnej dla tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Zaobserwowano jednak różnice – czas rozpadu wyraźnie się wydłuża w miarę dodawania kolejnego superdezintegrującego do kolejnej wersji tabletek. Jeden superdezintegrujący (Vivasol) czas rozpadu 6,5 minuty – wersja 1, dwa superdezintegrujące (Vivasol i Vivastar) czas rozpadu 7,5 minuty – wersja 2, trzy superdezintegrujące (Vivasol, Vivastar i Polypladone XL) czas rozpadu 11,1 minuty – wersja 3. Długi czas rozpadu i znaczna twardość wersji 3 jest wynikiem oddziaływania z Vivasolem pozostałych superdezintegrujących (Vivastar i Polypladone XL) [29, 30].

Badanie uwalniania substancji czynnych z tabletek

Profil uwalniania $Q = f(t, \min)$ (ryc. 1–3) i opisujące je równania korelacyjne (tabela 3) charakteryzujące proces dyfuzji substancji czynnych z tabletek do płynu akceptorowego (wody) opisano niżej.

Wersja 1 – do 5. minuty następuje powolna hydratacja powierzchni tabletki; uwalnia się 14,65% substancji czynnych. Od 5. minuty (rozpad tabletki) do 10. mi-

nuty proces jest najbardziej dynamiczny; uwalnia się 68,56% dawki. Od 10. do 20. minuty następuje powolna dyfuzja składników wyciągu z fragmentów tabletki, w 15. minucie uwalnia się 83,46%. W 20. minucie procesu uwalnianie osiąga 100%. Od 20. do 30. minuty procesu obserwuje się spadek wartości liczbowych $Q\%$ – 86,67 spowodowany adsorpcją substancji czynnych przez substancje pomocnicze – celulozę mikrokryształiczną (największa ilość – 102 mg).

Wersja 2 – do 5. minuty proces uwalniania przebiega podobnie jak w wersji 1, osiągając (w 5. minucie) nieco większą wartość Q – 16,54%. Podobnie jak w wersji 1 – od 5. do 10. minuty proces narastania stężenia substancji czynnych jest najbardziej dynamiczny – uwalnia się 61,09% (nieco mniej niż wersja 1). Od 10. do 20. minuty następuje dalsza powolna dyfuzja składników wyciągu do medium pomiarowego. W 15. minucie Q osiąga wartość 83,62%. W 20. minucie Q osiąga 97,47%. 100% wartość Q osiąga w 25. minucie. W 30. minucie wartość Q zmniejsza się do wartości 99,65% – mniej zaznaczona adsorpcja składowych czynnych przez składowe formulacyjne – celulozę mikrokryształiczną (mniejsza ilość – 52 mg).

Profil uwalniania wersji 3 jest zupełnie inny. Uwalnianie jest przedłużone w czasie (w odniesieniu do wersji 1 i 2). Do 5. minuty uwalnia się niespełna 2,71%, w 10. minucie uwalnia się 13,54%. Do 8. minuty krzywa uwalniania ma charakter prostoliniowy (kinetyka „0” rzędu). Od 8. do 20. minuty proces nabiera szyb-

kości (rozpad tabletki), wartości liczbowe Q nie osiągają jednak maksymalnych wartości (jak w wersji 1 i 2). W 15. minucie wartość Q osiąga 39,11%, a w 20. minucie 74,82%. Od 20. minuty proces zwalnia, osiągając po 25 minutach 76,82 wartości Q . Wartość Q w zakresie pomiarowym nie osiąga wartości 100%, w 30. minucie osiąga wartość 80,17%. Opisane powyżej cechy profilu uwalniania znalazły potwierdzenie w wyliczonych współczynnikach równoważności-podobieństwa [f_2], oraz różnicy [f_1]. Krzywe uwalniania uważamy za tożsame (podobne), gdy wartości liczbowe f_2 mieszczą się w zakresie 50–100, a wartości liczbowe f_1 mieszczą się w zakresie 0–15 [27, 28]. Wykazano więc tożsamość krzywych uwalniania dla wersji 1 i 2 ($f_2 = 68,25$; $f_1 = 3,93$). Brak tożsamości wykazano dla krzywych uwalniania wersji 1. i 3. ($f_2 = 4,80$; $f_1 = 75,00$) oraz dla wersji 2 i 3 ($f_2 = 5,97$; $f_1 = 73,98$).

Podsumowując, należy stwierdzić, że dodatek mieszaniny Polypladone XL i Vivastaru do Vivasolu znacząco zwiększa wytrzymałość mechaniczną tabletek (ścieralność, wytrzymałość na zginięcie); najkrótszy czas rozpadu tabletek wynika z zastosowania pojedynczego superdezintegrantu (Vivasolu); dodatek mieszaniny Polypladone XL i Vivastaru do Vivasolu paradoksalnie wydłuża czas rozpadu tabletek (11,1 minuty), a zastosowanie każdego dodatkowego superdezintegrantu razem z Vivasolem proporcjonalnie wydłuża czas rozpadu tabletek.

Piśmiennictwo

- [1] Marczyński Z., Zgoda M.M., Bodek K.H.: Wpływ D-sorbitolu i D-mannitolu na dostępność farmaceutyczną substancji czynnych z tabletek zawierających ekstrakt z ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum* L.). Farm. Pol. 2006, 62, 5, 204–209.
- [2] Shao Y., Poobrasert O., Kennelly E.J. et al.: Steroidal saponins from *Asparagus officinalis* and their cytotoxic activity. Planta Med. 1997, 63, 258–262.
- [3] Wang M., Tadmor Y., Wu Q.-L. et al.: Quantification of protodioscin and rutin in asparagus shoots by LC/MS and HPLC methods. J. Agric Food Chem. 2003, 51, 6132–6136.
- [4] Hibasami H., Moteki H., Ishikawa K. et al.: Protodioscin isolated from fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L.) induces cell death and morphological change indicative of apoptosis in leukemic cell line H-60, but not in gastric cancer cell line KATO III. Int. J. Molecul. Med. 2003, 11, 23–26.
- [5] Dong-Hua L., Rui-Rong Y., Yan S. et al.: Preliminary experimental results on the anticancer and immunostimulation effects with the extract of *Asparagus officinalis* L. The Chinese J. Clin. Pharmacol. 1988, 1, 32–39.
- [6] Qin Y.: The Effects of *Asparagus officinalis* L. on NK activity of human peripheral blood lymphocytes. J. Guiyang Med. Coll 1992, 3.
- [7] Qin Y.: The effects of *Asparagus officinalis* L. on cellular immunity in mice. J. Guiyang Med. Coll 1992, 4.
- [8] Bing G.: The effect of *Asparagus* and its extract on phagocytic function of macrophages in mice. J. Guiyang Med. Coll 1995, 4, 309–310.
- [9] Huang X.-F., Lin Y.-Y., Kong L.-Y.: Steroids from roots of *Asparagus officinalis* and their cytotoxic activity. J. Integrat. Plant Biol. 2008, 50, 6, 717–722.
- [10] Bor-Sen W., Lee-Wen Ch., Horng-Cherng W. et al.: Antioxidant and antityrosinase activity of aqueous extracts of green asparagus. Food Chem. 2011, 127, 141–146.
- [11] Guillén R., Rodríguez R., Jaramillo S. et al.: Antioxidant from asparagus spear: Phenolics. Acta Horticult 2008, 776, 247–254.
- [12] Makris D.P., Rossiter J.T.: Domestic processing of onion bulbs (*Allium cepa*) and asparagus spears (*Asparagus officinalis*): Effect on flavonol content and antioxidant status. J. Agric Food Chem. 2001, 49, 3216–3222.
- [13] Nijveldt R.J., VanNood E., VanHoorn D.E. et al.: Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. Am. J. Clin. Nutr. 2001, 74, 418–425.
- [14] Tang X.H., Gao J.: Inhibitory effects of juice from *Asparagus officinalis* L. on cyclophosphamide (CTX)-induced mutagenic activities in mice. Nanjing University (Natural Sciences) 2001, 37, 569–573.

- [15] Cushine T., Lamb A.J.: Antimicrobial activity of flavonoids. *Int. J. Antimicrob Agents* 2005, 26, 343–356.
- [16] Cieślak E., Siembida A.: Charakterystyka wartości odżywczej i właściwości prozdrowotnych szparaga lekarskiego (*Asparagus officinalis* L.). *Post. Fitoter.* 2011, 4, 275–281.
- [17] Kim B.-Y., Cui Z.-G., Lee S.-R. K. S.-J., Kang H.-K., Lee Y.-K., Park D.-B.: Effects of *Asparagus officinalis* extracts on liver cell toxicity and ethanol metabolism. *J. Food Sci.* 2009, 74, 7, 204–208.
- [18] Zhong C., Jiang C., Xia X., Mu T., Wei L., Zhang X., Zhao Y., Bi X.: Antihepatic fibrosis effect of active components isolated from green asparagus (*Asparagus officinalis* L.) involves the inactivation of hepatic stellate cells. *J. Agric Food Chem.* 2015, Jul 8, 63(26), 6027–6034.
- [19] Zgoda M.M., Nachajski M.J., Kołodziejczyk M.K.: Celuloza mikrokrystaliczna i jej granulometryczno-morfologiczne modyfikacje jako efektywne substancje pomocnicze w technologii tabletkowania środków leczniczych o ustalonej strukturze krystalograficznej, a także suchych mianowanych ekstraktów roślinnych. *Polim. Med.* 2009, 39, 1, 17–30.
- [20] Marczyński Z., Zgoda M.M., Jambor J.: Zastosowanie silikonowej celulozy mikrokrystalicznej (Prosolv) jako polimerowego nośnika ekstraktu z ziela wierzbowicy drobnokwiatowej (*Epilobium parviflorum* Schreb.) w stałej doustnej postaci leku. *Polim. Med.* 2007, 37, 2, 21–32.
- [21] Marczyński Z.: Technologia tabletkowania suchego wyciągu z ziela nawłoci pospolitej (*Solidago virgaurea* L.) przy użyciu silyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej (Prosolv) oraz innych wybranych substancji pomocniczych. *Polim. Med.* 2009, 39, 4, 51–60.
- [22] Zgoda M. M., Kołodziejczyk M. K., Nachajski M. K.: Skrobia i jej pochodne jako substancje pomocnicze w technologii doustnej i parenteralnej postaci produktu farmaceutycznego. *Polim. Med.* 2009, 39, 1, 31–45.
- [23] Marczyński Z., Zgoda M.M., Bodek H.B.: Extract from *Zingiber officinale* Rosc. in oral solid form of a drug. *Herba Pol.* 2010, 56, 1, 35–47.
- [24] Marczyński Z., Zgoda M.M., Bodek H.B.: Wybrane substancje pomocnicze jako nośniki suchego ekstraktu z liści bluszczu pospolitego (*Hedera helix* L.). *Polim. Med.* 2011, 41, 4, 43–51.
- [25] Farmakopea Polska X, I. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, PTF, Warszawa 2014.
- [26] Muth D., Kachlicki P.: Metody analizy flawonoidów w materiale roślinnym. *Biotechnologia* 2009, 2, (85), 65–80.
- [27] Milanowski B.: Zastosowanie *Statistica profile uwalniania* w pracach badawczych i przemyśle farmaceutycznym. *StatSoft Polska*, 2009.
- [28] Kołodziejczyk M.K., Nachajski M.J.: Efektywność działania substancji rozsadzających w technologii stałych doustnych form leków z ibuprofenem. *Forum Med. Rodz.* 2015, 9, 2, 1–14.
- [29] Zimmer T., Kasperek R., Poleszak E.: Zastosowanie β -cyklodekstryn w formulacji tabletek ODT zawierających ibuprofen. *Polim. Med.* 2014, 44, 4, 231–235.
- [30] Dobetti L.: Fast disintegrating tablets. *US Patent* 2003, 6, 596, 311.

Adres do korespondencji:

Wojciech Linka
Zakład Technologii Postaci Leku
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź
Polska
tel.: (42) 677 92 40, +48 601 30 61 81
e-mail: wojciech.linka@umed.lodz.pl

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.04.2015 r.

Po recenzji: 17.12.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 29.12.2015 r.

Received: 20.04.2015

Revised: 17.12.2015

Accepted: 29.12.2015