

Е. Д. Облучинская¹, О. Н. Пожарицкая¹, Е. В. Флисюк², А. Н. Шиков^{1, 2*}

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК С ФУКОИДАНОМ И ИХ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

¹ Мурманский морской биологический институт КНЦ РАН, 183010, Россия, Мурманск, ул. Владимирская, д. 17.

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14.

* e-mail: spb.pharmacy@gmail.com

Поиск и разработка лекарственных средств, способных конкурировать по эффективности с прямыми антикоагулянтами, является актуальной задачей. Фукоидан — сложный разветвленный гетерополисахарид с антикоагулянтной и антитромботической активностью. Субстанция фукоидана гигроскопична и обладает неудовлетворительными технологическими свойствами. Цель исследования — разработка оптимального состава и технологии таблеток с фукоиданом, а также их биофармацевтическая оценка. Для оптимизации состава лекарственной формы применен метод обобщенной функции желательности Харрингтона, дисперсионный и регрессионный анализы. Наибольшее влияние на распадаемость и прессуемость модельных таблеток оказывали содержание кросповидона и лактозы. Содержание лактозы оказывало значимое влияние на индексы Карра и Хауснера. Проведен сравнительный анализ кривых растворения таблеток *in vitro* (рН 1,2; 5,7; 6,8). Высвобождение фукоидана *in vitro* из разработанных таблеток описывается уравнением кинетики первого порядка.

Ключевые слова: фукоидан; таблетки; состав; технология; растворение.

Фукоиданы — сложные разветвленные гетерополисахариды, обнаруженные в составе бурых водорослей и некоторых иглокожих. Основным моносахаридом фукоидана является L-фукопираноза [1]. Фукоидан обладает низкой токсичностью и широким спектром биологической активности: противовоспалительной, противовирусной, антиадгезивной, противоопухолевой, антиоксидантной и гипополипидемической [1–3]. Одной из наиболее важных видов активности фукоиданов является антикоагулянтная, обуславливающая возможность его использования в качестве прямого антикоагулянта. В ряде публикаций сообщают о геморрагических осложнениях и рецидивах заболеваний после применения известных антикоагулянтов [4–8]. В связи с этим актуально создание новых антикоагулянтных пероральных средств с низкими токсичностью и рисками.

Фукоиданы бурых водорослей являются хорошей альтернативой, особенно при пероральном применении. Так, выраженный антикоагулянтный эффект без проявления побочных эффектов наблюдали после перорального введения фукоидана из *Fucus evanescens* мышам в течение 30 дней [9]. Фукоидан из *Laminaria japonica* после перорального введения (30 дней) ингибировал образование артериального тромбоза, стимулированного электрошоком у крыс [10]. Однократный пероральный прием фукоидана из *F. vesiculosus* приводил к увеличению активности антиактивирующего фактора X (антиХа) крови аутобредных крыс при отсутствии признаков геморрагических осложнений и токсичности [11]. Антикоагулянтная активность порошка фукоидана была подтверждена в пилотных исследованиях на волонтерах [12].

Субстанция фукоидана обладает высокой гигроскопичностью и неудовлетворительными технологическими свойствами, что затрудняет терапевтическое применение. Цель данного исследования — разработка оптимального состава и технологии таблеток на основе фукоидана из слоевищ фукуса пузырчатого *F. vesiculosus*, а также их биофармацевтическая оценка.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали субстанцию фукоидана, выделенного в Мурманском морском биологическом институте КНЦ РАН по оригинальной технологии [13], из слоевищ фукуса пузырчатого Баренцева моря (*F. vesiculosus* L.).

Физико-химические и технологические свойства субстанции, порошков и гранулятов оценивали по методикам, описанным в ГФ XIV изд. Испытания проводили не менее 3 раз. Индекс Карра и индекс Хауснера рассчитывали в соответствии с формулами, приведенными в руководстве [14]. Влагопоглощение изучали при нормальных условиях (температура 20 °С и относительная влажность 60 %). Количественное содержание фукоидана в пересчете на фукозу определяли спектрофотометрическим методом, основанном на реакции фукозы с L-цистеином, на спектрофотометре UV-1700 mini (Shimadzu, Япония) [15].

В экспериментах использовали формообразователи: целлюлозу микрокристаллическую (Mintai Chemical Co LTD, Тайвань), лактозы моногидрат (ОАО Реактив, Россия); разрыхлители: натрия кроскармеллозу (Crest cellulose Pvt. Ltd, Индия), кросповидон (BASF, Германия), крахмал картофельный (Roquette, Франция), на-

трия крахмала гликолят (Primojel, DFE Pharma, Германия); лубриканты: магния стеарат (NutriMag, Calmags GmbH, Германия), натрия стеарилфумарат (Pruv, JRS Pharma, Германия), кремния диоксид коллоидный (Evonik, Германия).

Изучение скорости высвобождения фукоидана *in vitro* проводили с использованием теста “Растворение” на приборе типа “лопастная мешалка” (DT 600, Eгweka, Германия) при температуре среды растворения 37 ± 1 °С; скорости вращения лопасти 100 об/мин; среды растворения — 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (рН 1,2), вода очищенная (рН 5,7), фосфатный буферный раствор с рН 6,8; объем среды растворения 500 мл. В сосуд для растворения помещали по 1 таблетке. По истечении заданных промежутков времени (5, 15, 30, 45 и 60 мин) отбирали пробы по 2 мл. Полученные пробы фильтровали через фильтр-насадки с диаметром пор 0,45 мкм и анализировали в соответствии с валидированной методикой [15]. Для описания процесса растворения таблеток использовали формулу Хигучи, уравнение кинетики первого порядка, закон кубического корня, функцию распределения Вейбулла [16].

Статистическая обработка экспериментальных данных выполнена с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010. В таблицах приведены средние арифметические значения (\bar{X}) и соответствующие им стандартные отклонения (SD).

Для оптимизации состава лекарственной формы использовали метод обобщенной функции желательности Харрингтона [17], который широко применяется в фармации [18, 19]. Обобщенная функция желательности Харрингтона отражает зависимость оценок или показателей желательности (d) от безразмерных показателей (y), в которые переводят размерные (натуральные) показатели качества [20]. Для определения частной желательности используют формулу:

$$d_i = \exp[-\exp(-y_i)]. \quad (1)$$

Обобщенный показатель желательности (D) рассчитывали по формуле:

$$D = n \prod_{i=1}^n d_i. \quad (2)$$

Обобщенная функция желательности Харрингтона позволяет объединить значения частных откликов. Обобщенная функция желательности D задается как среднее геометрическое частных желательностей d_i и служит для установления пригодности модельных смесей с установленными технологическими параметрами.

Эквивалентность профилей растворения модельных таблеток фукоидана оценивали, исходя из фактора различия (f_1) и фактора сходимости (f_2). Для каждой временной точки рассчитывали относительные стандартные отклонения (RSD , %). Результаты исследования считали достоверными, если величина RSD не превышала 10 % для всех временных точек за исклю-

чением первой [21]. Константы скорости растворения рассчитывали методом наименьших квадратов.

Результаты и их обсуждение

Для обоснования состава и технологии таблеток изучены физико-химические, технологические свойства активной субстанции и вспомогательных веществ: фракционный состав, сыпучесть, угол естественного откоса, прессуемость и насыпная плотность.

Субстанция фукоидана представляет собой коричневый мелкодисперсный порошок горького вкуса, растворим в воде, практически нерастворим в этаноле и хлороформе, потеря в массе при высушивании не более 5 %. Содержание фукоидана, определенное спектрофотометрическим методом, не менее 70 %, фукозы не менее 35 %, количество сульфатных групп при использовании метода турбидиметрии составляет не менее 25 %. Насыпная плотность субстанции до уплотнения была равна $(0,54 \pm 0,06)$ г/см³, после уплотнения — $(0,80 \pm 0,05)$ г/см³; коэффициент прессуемости составлял $(0,97 \pm 0,05)$. Высокий коэффициент сжимаемости, индекс Карра $(32,5 \pm 0,8)$ %, указывает на плохую сыпучесть. Подтверждением этому является высокое значение угла естественного откоса $(55 \pm 1)^\circ$ и зависание порошка в воронке для определения сыпучести. Индекс Хауснера $(1,48 \pm 0,07)$ также свидетельствует о неудовлетворительном значении сыпучести. Частицы порошка мелкие анизодиаметрической формы, размеры частиц варьируют от 10 до 500 мкм. Основная масса частиц субстанции имеет размер от 10 до 50 мкм, что обуславливает значительную поверхность контакта частиц между собой и приводит к отсутствию сыпучести. Следовательно, необходимо использовать вспомогательные вещества, улучшающие сыпучесть массы для таблетирования и препятствующие комкованию.

Основная проблема в производстве таблеток с высоким содержанием сухих экстрактов заключается в длительной дезинтеграции, что влияет на высвобождение активных веществ [22]. Для решения указанных проблем использовали: дезинтегранты — натрия кроскармеллоза, кросповидон; формообразователи, повышающие прочность таблеток, — лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая и различные антифрикционные вещества. Грануляты получали методом влажного гранулирования.

Наименьшее время распадаемости установлено для композиций, содержащих в составе 2 разрыхлителя с различными механизмами действия (кросповидон и натрия кроскармеллоза), наполнитель (смесь микрокристаллической целлюлозы с лактозой) и лубрикант — натрия стеарилфумарат. Добавление натрия стеарилфумарата способствовало ускорению дезинтеграции таблетки, что, по-видимому, связано с наличием у него гидрофильных свойств. Исходя из свойств фукоидана, в качестве связующего, обеспечивающего сцепление частиц при прессовании и таким образом улуч-

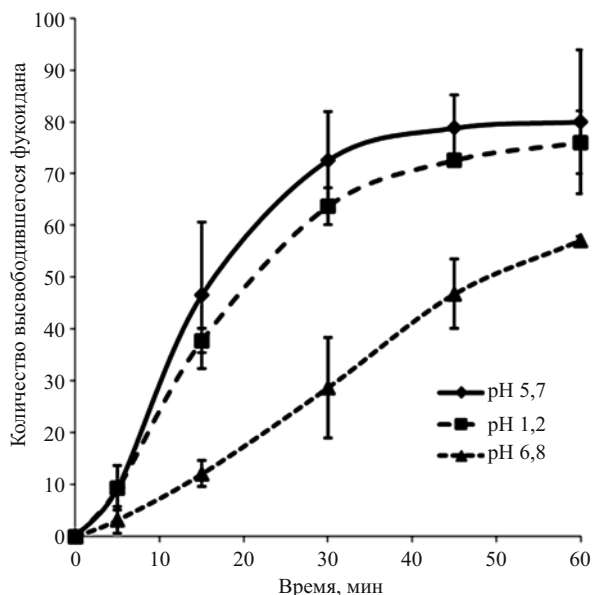


Рис. 1. Высвобождение фукоидана из разработанных модельных таблеток.

шающего прессуемость таблеточной массы и прочность готовой таблетки, выбрана вода.

Составы приготовленных модельных смесей представлены в табл. 1. Модельные таблетки массой 700 мг и диаметром 12 мм прессовали на ручном таблетпрессе ПГПр (Россия) при давлении 40 кгс/см².

С целью обоснования оптимального состава мы применили функцию обобщенной желательности Харрингтона. Эта функция представляет собой среднее геометрическое частных желательностей. Частная и, соответственно, обобщенная желательности, равные нулю, являются абсолютно неудовлетворительными, а желательности, равные единице, наиболее приемлемыми [20]. Для определения значения обобщенной желательности (2) сначала определили частную желательность d_i по каждому параметру по формуле (1).

Для расчета значения желательности (уравнение 1), изучены следующие параметры: распадаемость модельных таблеток (Y_1 , мин), коэффициент прессуемости (Y_2), индекс Карра (Y_3 , %) и индекс Хауснера (Y_4). Проанализировав полученные значения d_i и D (табл. 2) выявили, что состав 5, показавший наиболее близкие значения обобщенной желательности D к единице

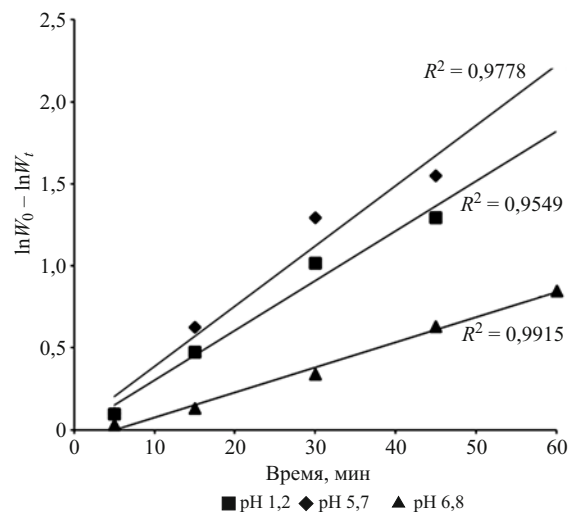


Рис. 2. Кинетика высвобождения фукоидана из модельных таблеток в разных средах согласно уравнению кинетики первого порядка.

(0,754), является наиболее подходящим для дальнейшего изучения. Значение D , лежащее в области от 0,2 до 0,8, показывает, что даже незначительное улучшение одного или 2 параметров может существенно повлиять на желательность в сторону 1 [18].

Методом дисперсионного анализа установили, что все контролируемые факторы (содержание натрия кроскармеллозы X_1 , кросповидона X_2 и лактозы X_3) оказывают статистически значимое влияние на технологические характеристики ($p < 0,001$). Среди контролируемых факторов наибольшее влияние на распадаемость таблетки оказывает содержание кросповидона — 69,53 %, меньшее влияние на данный показатель оказывает содержание натрия кроскармеллозы — 11,14 % и лактозы — 18,04 %.

Уравнение регрессии в натуральных единицах, описывающее влияние контролируемых факторов на коэффициент прессуемости, имеет вид:

$$Y_2 = 0,9180 - 0,0013X_1 - 0,0039X_2 + 0,0005X_3. \quad (3)$$

Модель (3) информационноспособна, коэффициент детерминации $R^2 = 0,9157$. Наиболее выраженное влияние на коэффициент прессуемости оказывает содержание в таблетмассе кросповидона — 56,69 %, и практически одинаковое влияние оказывает содержа-

Модельные составы таблеточных масс фукоидана (мг)

Таблица 1

Компонент	Состав				
	1	2	3	4	5
Фукоидан	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0
Натрия кроскармеллоза (X_1)	35,0	0	0	35,0	35,0
Кросповидон (X_2)	35,0	0	35,0	0	35,0
Лактоза (X_3)	140,0	140,0	0	0	0
Микрокристаллическая целлюлоза	229,5	299,5	404,5	404,5	369,5
Кремния диоксид коллоидный	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Натрия стеарилфумарат	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5

ние лактозы и кроскармеллозы натрия — 16,35 и 17,44 % соответственно.

Обработка экспериментальных данных позволила получить уравнения регрессии, описывающие влияние контролируемых факторов на индекс Карра и индекс Хауснера:

$$Y_3 = 11,495 - 0,374X_1 + 0,624X_2 + 0,244X_3, \quad (4)$$

$$Y_4 = 1,13 - 0,0045X_1 + 0,0075X_2 + 0,0031X_3. \quad (5)$$

Модели (4) и (5) информационноспособны, коэффициенты детерминации параметров Y_3 — $R^2 = 0,8887$, Y_4 — $R^2 = 0,9684$.

Определяющим фактором, влияющим на индексы Карра (Y_3) и Хауснера (Y_4), является формообразующий компонент — лактоза (60,88 и 68,95 % соответственно). Наименьшее влияние на значение индексов оказывает содержание натрия кроскармеллозы в составе таблеточной массы: 12,61 и 13,18 % соответственно для индекса Карра и индекса Хауснера.

Для индекса Хауснера наблюдается та же тенденция: совместное влияние разрыхлителей и совместное влияние кросповидона и лактозы не являются значимыми, совместное влияние натрия кроскармеллозы и лактозы значимо (32,22 %).

Оптимизация состава методом крутого восхождения в соответствии с полученными уравнениями позволила найти оптимальное соотношение вспомогательных веществ для таблеток фукоидана (в мг): фукоидана субстанции 250,0; лактозы 17,5; микрокристаллической целлюлозы 359,0; кросповидона 35,0; натрия кроскармеллозы 28,0; кремния диоксида коллоидного 7,0; натрия стеарилфумарата 3,5.

Для гранулята оптимального состава были определены основные технологические характеристики: насыпная плотность до уплотнения — $(0,379 \pm 0,005)$ г/см³, насыпная плотность после уплотнения — $(0,395 \pm 0,004)$ г/см³, индекс Карра — $(3,99 \pm 0,02)$ %, индекс Хауснера — $(1,04 \pm 0,01)$, угол естественного откоса — $(35 \pm 1)^\circ$. Полученные данные свидетельствуют о существенном улучшении сыпучести и прессуемости таблеточной массы. Модельные таблетки выбранного состава имели время распадаемости 5,5 мин, что позволило предположить быструю распадаемость таблеток в желудочно-кишечном тракте и, как следствие, увеличение биологической доступности фукоидана.

Таблица 2
Технологические характеристики модельных составов (Y_i), частные желательности (d_i) и обобщенная желательность Харрингтона (D)

Состав	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	d_1	d_2	d_3	d_4	D
1	11,0	0,905	17,99	1,22	0,679	0,613	0,201	0,200	0,359
2	21,0	0,928	15,99	1,19	0,177	0,208	0,375	0,392	0,271
3	7,5	0,900	14,99	1,18	0,795	0,684	0,465	0,457	0,583
4	15,0	0,913	10,00	1,11	0,494	0,480	0,800	0,801	0,624
5	5,25	0,889	11,99	1,14	0,849	0,804	0,694	0,683	0,754

Большинство сухих экстрактов обладают высокой гигроскопичностью, что вызывает затруднения при производстве таблеток. При абсорбции влаги повышаются адгезионные свойства таблетлируемых масс, приводящие к ухудшению сыпучести, повышению силы выталкивания и налипанию таблеток к пресс-форме [23]. Ранее было показано, что сухой фукоидан-содержащий экстракт фукуса обладает высокой гигроскопичностью [24]. Изучение влагопоглощения субстанции фукоидана, выдержанного при нормальных условиях показало, что через 1 сут прирост влаги для субстанции фукоидана составил около 4 %, к 4 сут эксперимента прирост влаги составил около 10 %, при дальнейшем хранении субстанции фукоидана прироста влаги не наблюдали. Изучение влагопоглощения модельных таблеток фукоидана, выдержанного при тех же условиях, показало, что прирост влаги по сравнению с субстанцией фукоидана снизился в 2 раза.

Для оценки характера и скорости высвобождения таблетки проанализировали в тесте “Растворение” в 3 средах. Полученные результаты приведены на рис. 1. Высвобождение фукоидана протекает более интенсивно в кислых средах, моделирующих условия желудка и двенадцатиперстной кишки, чем в более щелочных средах, моделирующих условия нижних отделов тонкого кишечника. К 45 мин эксперимента при pH 1,2 и 5,7 высвобождается около 73 и 80 % действующего вещества в пересчете на фукозу или 86 и 94 % в пересчете на субстанцию, соответственно. При pH 6,8 к 45 мин эксперимента высвобождается около 45 % фукоидана в пересчете на фукозу или 53 % в пересчете на субстанцию.

Для сравнения профилей высвобождения рассчитали константы скорости растворения и факторы различия f_1 и сходимости f_2 . Константы скорости растворения фукоидана (мин⁻¹) при pH 1,2; 5,7 и 6,8 были 1,32; 1,38 и 1,00 соответственно. Профили высвобождения фукоидана в пересчете на фукозу из полученных модельных таблеток были эквивалентны при pH 1,2 и pH 5,7 значение фактора сходимости ($f_2 = 60,0$) попадает в интервал 51–100, значение фактора различия ($f_1 = 13,5$) находится в интервале 0–14. Профили высвобождения при pH 6,8 и 5,7, а также при pH 6,8 и 1,2 неэквивалентны ($f_1 = 67,2$; $f_2 = 26,9$) [21]. Долгое время считалось, что фукоидан не абсорбируется после перорального приема. Однако в ряде современных клинических исследований показано, что фукоидан всасывается, главным образом, в кишечнике [25–27].

После линеаризации кривых высвобождения установили, что для описания процесса высвобождения фукоидана из модельной таблетки при pH 1,2 и 5,7 до 45 мин эксперимента наиболее подходит уравнение кинетики первого порядка, R^2 составило 0,9778 и 0,9549 соответственно, для описания высвобождения при pH 6,8 до 60 мин эксперимента также наиболее подходит уравнение кинетики первого порядка ($R^2 = 0,9915$) (рис. 2). Эти данные эксперимента *in vitro* согласуются с результатами *in vivo* [13]. Таким образом, можно полагать, что высвобождение фукои-

дана определяется скоростью разрушения матрицы таблетки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Ушакова, Г. Е. Морозевич, Н. Е. Устюжанина и др., *Биомед. химия*, **54**(5), 597 – 606 (2008).
2. А. Г. Одинец, Л. В. Татарина, *Леч. дело*, **49**(3), 40 – 44 (2016).
3. J. H. Fitton, D. N. Stringer, A. Y. Park, and S. S. Karpinic, *Marine Drugs*, **17**, 571 (2019).
4. E. I. Oduah, R. J. Linhardt, and S. T. Sharfstein, *Pharmaceuticals*, **9**(3), 38 (2016).
5. С. К. Зырянов, Ю. Б. Белоусов, *Атеротромбоз*, (1), 38 – 43 (2013).
6. V. L. Limone, A. V. Hernandez, D. Michalak, et al., *Thromb. Res.*, **132**(4), 420 – 426 (2013).
7. М. В. Хруслов, *Флебология*, **9**(3), 41 – 46 (2015).
8. S. V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli, et al., *Евро Heart J.*, **35**(43), 3033 – 3069 (2014).
9. Н. Н. Беседнова, Т. Н. Звягинцева (ред.), *Фукоиданы — сульфатированные полисахариды бурых водорослей. Структура, ферментативная трансформация и биологические свойства*, Владивосток (2014).
10. X. Zhao, F. Guo, J. Hu, et al., *Thromb. Res.*, **144**, 46 – 52 (2016).
11. O. N. Pozharitskaya, A. N. Shikov, N. M. Faustova, et al., *Marine Drugs*, **16**(4), 132 (2018).
12. M. R. Irhimeh, J. H. Fitton, R. M. Lowenthal, *Blood Coagul. Fibrinol.*, **20**(7), 607 – 610 (2009).
13. Е. Д. Облучинская, М. Н. Макарова, О. Н. Пожарицкая, А. Н. Шиков, *Хим.-фарм. журн.*, **49**(3), 35 – 38 (2015); *Pharm. Chem. J.*, **49**(3), 183 – 186 (2015).
14. С. Н. Быковский (ред.), *Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли*, Перо, Москва (2015).
15. В. М. Косман, Е. Д. Облучинская, О. Н. Пожарицкая и др., *Фармация*, **66**(6), 20 – 24 (2017).
16. H. K. Raslan and H. Maswadeh, *Indian J. Pharm. Sci.*, **68**, 308 – 312 (2006).
17. А. В. Пичкалев, *Исследования наукограда*, 1 (2012).
18. Н. В. Словеснова, А. Ю. Петров, С. А. Главатских и др., *Разработка и регистрация лек. средств*, **23**(2), 32 – 37 (2018).
19. Д. В. Юдина, Е. В. Блынская, К. В. Алексеев и др., *Фармация*, **67**(3), 35 – 40 (2018).
20. С. Л. Ахназарова, Л. С. Гордеев (ред.), *Использование функции желательности Харрингтона при решении оптимизации задач химической технологии. Учено-методическое пособие*, РХТУ им. Д. С. Менделеева, Москва (2003).
21. *Методические указания “Оценка биоэквивалентности лекарственных средств”*, МЗСР РФ, Москва (2008).
22. Э. В. Стоянов, Р. Воллмер, *Пром. обозрение*, **4**(15), 48 – 49 (2009).
23. Ф. Т. Холтоев, Н. С. Файзуллаева, М. У. Усуббаев, Х. М. Хакимов, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(6), 42 – 45 (2003); *Pharm. Chem. J.*, **37**(6), 321 – 324 (2003).
24. Е. Д. Облучинская, *Хим.-фарм. журн.*, **43**(6), 22 – 26 (2009); *Pharm. Chem. J.*, **43**(6), ID 328 (2009).
25. K. Kadena, M. Tomori, M. Iha, and T. Nagamine, *Marine Drugs*, **16**(8), E254 (2018).
26. Y. Tokita, M. Hirayama, K. Nakajima, et al., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **63**(6), 419 – 421 (2017).
27. T. I. Imbs, T. N. Zvyagintseva, and S. P. Ermakova, *Int. J. Biol. Macromol.*, **142**, 778 – 781 (2020).

Поступила 18.10.18

OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF FUCOIDAN TABLETS AND EVALUATION OF THEIR BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES

E. D. Obluchinskaya¹, O. N. Pozharitskaya², E. V. Flisyuk², and A. N. Shikov^{1,2*}

¹ Murmansk Marine Biological Institute, Kola Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Murmansk, 183010 Russia

² St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia

* e-mail: spb.pharmacy@gmail.com

The search and development of drugs that can compete in effectiveness with directly acting anticoagulants is topical. Fucoidan is a complex branched heteropolysaccharide with heparin-like anticoagulant and antithrombotic activities. The fucoidan substance is highly hygroscopic and possesses poor technological properties. This study was aimed at the development of optimum composition and technology of fucoidan-containing tablets and their biopharmaceutical evaluation. The generalized Harrington desirability function and regression and dispersion analyses were used for optimization of fucoidan tablet formulation. The content of crospovidone and lactose were most significant factors affecting disintegration time and compressibility of model tablets. The lactose content had the greatest impact on the Carr index and Housner ratio. The dissolution of tablets was studied *in vitro* (at pH 1.2, 5.7, and 6.8). The kinetics of fucoidan release from model tablets was described by the first-order kinetics equation.

Keywords: fucoidan; tablets; formulation; technology; dissolution.