

УДК 615.322:638.167: 615.453.42: 615.214.24: 613.72

**ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНОГО
АПІФІТОПРЕПАРАТУ «АПІСЕД®» ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ
В РЕАБІЛІТАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ СПОРТСМЕНІВ**

Шпичак О.С., Тихонов О.І., Гладух Є.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. В сучасних умовах спостерігається постійне зростання рівня психопатологічних розладів, зокрема різноманітних невротичних порушень. Переважна клінічна симптоматика зазначених станів здебільшого виражається у вигляді підвищеної стомлюваності, зниженої працездатності, дратівливості, напруженості, тривоги, пригніченого настрою, втрати звичних інтересів, невмотивованих страхів, порушень сну та ін., у зв'язку з чим, фармакотерапія нервових розладів повинна бути направлена на усунення проявів психопатологічних порушень відповідно до характеру їх клінічної картини [1].

На сьогоднішній день, в традиційній та спортивній медицині для лікування вказаної патології найчастіше застосовуються транквілізатори та антидепресанти в значних дозах, які в більшості випадків пригнічують центральну нервову систему, послаблюють адаптаційні процеси в організмі та проявляють небажану побічну дію [2].

Альтернативним напрямком фармакотерапії нервових розладів є застосування в клінічній практиці рослинних лікарських засобів у поєднанні із стандартизованими субстанціями продуктів бджільництва, які на відміну від седативних лікарських засобів синтетичного походження та класичних транквілізаторів не представляють небезпеки, пов'язаної з розвитком явищ звикання, психологічної і фізичної залежності [1-2]. Крім того, рослинні препарати та апіпродукти знайшли широке застосування й у сучасній спортивній медицині на всіх етапах підготовки атлетів, як для підвищення адаптації до навантажень, так і для лікування патологічних станів. Вони практично не змінюють нормальних функцій організму, не проявляють побічних ефектів та при цьому не є токсичними і допінговими речовинами [3-4].

На відміну від синтетичних лікарських препаратів фітопрепарати діють більш м'якше і краще переносяться пацієнтами. Превагами рослинних лікарських засобів є їх здатність підвищувати адаптаційні можливості організму в екстремальних умовах та відсутність впливу допінгового ефекту, що тим самим розширює їх спектр фармакологічної дії і можливість застосування в спортивній медицині для прискорення відновлення функцій організму спортсменів внаслідок перевтоми та перетренувань [5].

У зв'язку з цим, розширення асортименту комбінованих лікарських засобів рослинного (природного) походження з переважно седативною дією, які показані до застосування у лікувально-профілактичному режимі при перенавантаженнях центральної нервової системи та нервово-м'язового апарату, м'язових судобах, ревматизмі, вегетативних неврозах, нервових перезбудженнях

та депресивних станах є актуальною проблемою сучасної медичної науки і практики та спортивної медицини.

Мета дослідження. Викладення послідовності змісту фармацевтичної розробки комплексного апіфітопрепарату «Апісед[®]» у формі капсул на основі стандартизованої субстанції меду порошкоподібного (МП) (ТУ У 10.8-39834691-001:2015) та лікарської рослинної сировини (ЛРС) (трави меліси лікарської, шишок хмелю звичайного, суцвіть лаванди вузьколистої) для лікування стресових станів та нервових розладів ЦНС під час реабілітаційного періоду спортсменів на відповідність вимогам стандарту «Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» [6].

Методи дослідження. Для вирішення поставленої мети у роботі були використані органолептичні (зовнішній вигляд, колір, смак, запах), фармако-технологічні (питома маса, об'ємна та насипна густина, плинність, кут природного укосу, питома поверхня та середній розмір частинок, вологість та ін.), фізико-хімічні (втрата в масі при висушуванні, визначення споживчих характеристик), мікробіологічні (мікробіологічна чистота, антимікробна активність), біологічні (специфічна фармакологічна активність і нешкідливість розробленого препарату), математичні (статистична обробка даних) та графічні методи досліджень, які дозволяють на підставі одержаних результатів експериментальних досліджень об'єктивно оцінити якісні та кількісні показники розробленого лікарського препарату.

Основні результати. Обґрунтування складу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) ЛРС і МП та їх співвідношення у суміші проводили спільно з фармакологами ЦНДЛ НФаУ з урахуванням даних літературних джерел. При цьому співвідношення субстанції МП : ЛРС було визначено на рівні 40 : 60.

Важливим завданням при розробці технології фітохімічних препаратів є вивчення основних технологічних параметрів ЛРС. У зв'язку з цим, нами було проведено випробування для подрібнених порошоків з ЛРС та їх сумішей за методиками, викладеними в ДФУ [7]. Рослинну сировину попередньо подрібнювали за допомогою роторного млину виробництва заводу «Спецтехобладнання» (м. Харків) до ступеня дисперсності $0,12 \pm 0,02$ мм. Залишок порошку, що не проходив крізь сито № 46, має складати не більше 10 %. Основні технологічні параметри ЛРС та її суміші, що входять до складу апіпрепарату «Апісед», наведені в табл. 1, результати якої свідчать про те, що насипний об'єм рослинної сировини після усадки зменшується в 1,46–1,58 рази, що свідчить про доцільність ущільнення рослинного матеріалу при наповненні капсул. Результати проведеного експерименту було використано для подальшого обґрунтування складу та розробки промислової технології комплексного апіфітопрепарату під умовною назвою «Апісед» [8].

З метою обґрунтування якісного складу та кількісного вмісту допоміжних речовин досліджувались технологічні характеристики суміші МП з подрібненою ЛРС. За результатами проведених досліджень було встановлено, що без додаткового введення допоміжних речовин неможливо отримати масу для капсулювання із задовільними показниками плинності та їх здатності до усадки.

У зв'язку з цим, до суміші діючих речовин для покращення її плинності додавали наступні антифрикційні речовини: тальк, крохмаль, Plasdone K29/32, а також кальцію стеарат і аеросил у кількості 0,5–2,0 % (табл. 2).

Таблиця 1

Результати визначення основних технологічних параметрів досліджуваної ЛРС та її суміші ($n = 5, P = 95\%$)

Технологічні параметри	Трава меліси	Шишки хмелю	Суцвіття лаванди	Суміш з ЛРС
Вологість сировини, %	7,586±0,026	5,930±0,015	7,968±0,022	6,814±0,036
Плинність, с/100 г	81,14±2,87	108,50±20,11	111,86±20,95	92,40±0,65
Кут природного укусу	43–44	52–53	45–46	57–58
Насипний об'єм, мл				
V_0	70,4±0,52	90,3±0,56	74,2±0,71	97,00±0,88
V_{10}	56,2±1,04	72,7±0,83	57,3±1,36	78,4±1,89
V_{500}	47,2±1,04	63,6±1,42	48,7±1,21	69,6±1,42
V_{1250}	46,2±1,04	62,2±1,04	47,2±1,04	65,2±1,04
V_{2500}	45,8±1,04	61,8±1,04	46,7±1,04	63,2±1,04
Питома маса, г/см ³	1,3543±0,0040	1,4790±0,0034	1,3678±0,0020	1,4119±0,0026
Об'ємна густина, г/см ³	0,6505±0,0059	0,7502±0,0060	0,6634±0,0055	0,7062±0,0057
Насипна густина, г/см ³	0,3083±0,0018	0,1910±0,0015	0,2434±0,0025	0,2189±0,0051
Пористість сировини	0,5197±0,0037	0,4927±0,0045	0,5150±0,0045	0,4998±0,0035
Порізність шару	0,5261± 0,0060	0,7455±0,0022	0,6330±0,0048	0,6901±0,0074
Вільний об'єм шару	0,7724± 0,0015	0,8709± 0,0012	0,8220± 0,0017	0,8449± 0,0037
Питома поверхня частинок, см ² /г	613,79±5,58	993,06±14,23	777,33±8,97	866,26±20,46
Середній розмір частинок, см	0,02	0,02	0,02	0,02

Таблиця 2

Фармако-технологічні характеристики мас для капсулювання ($n=5, P=95\%$)

Показник	Суміш АФІ, тальку та крохмалю	Суміш АФІ та 2 % аеросилу	Суміш АФІ, 0,5 % кальцію стеарату та 1,5 % аеросилу	Суміш АФІ, та 2 % кальцію стеарату	Суміш АФІ, 5 % Plasdone K29/32 та 1 % кальцію стеарату
Плинність, с/100 г	115,5±0,6	25±2	24±2	33±2	33±6
Кут природного укусу, °	45–46	35–36	34–35	38–39	38–39
Насипний об'єм V_0 , мл	378±2	398±2	394±2	396±2	381±2
Насипний об'єм після усадки V_{10} , мл	265±2	276±2	275±2	278±2	273±2
Насипний об'єм після усадки V_{500} , мл	234±2	241±2	240±2	245±2	239±2
Насипний об'єм після усадки V_{1250} , мл	214±2	221±2	218±2	218±2	220±2

Здатність до усадки $V_{10} - V_{500}$, мл	31	35	35	33	34
Насипна густина m/V_0 , г/мл	0,265±0,002	0,251±0,002	0,254±0,002	0,253±0,002	0,262±0,002
Насипна густина після усадки m/V_{1250} , г/мл	0,467±0,002	0,452±0,002	0,459±0,002	0,459±0,002	0,455±0,002

Одержані результати, які наведені в табл. 2, свідчать про те, що для покращення плинності суміші діючих речовин найбільш доцільним є додавання аеросилу або його суміші з кальцію стеаратом (3:1) у кількості 2 %. Однак незважаючи на одержані результати, сукупний аналіз отриманих даних свідчить про необхідність пошуку більш кардинальних прийомів.

У зв'язку з цим, нами було запропоновано провести попереднє гранулювання суміші діючих речовин. Як зволожувачі було використано крохмаль, ПВП, Plasdone K29/32 та Plasdone S629 (у вигляді 5 % розчинів) (рис. 1).

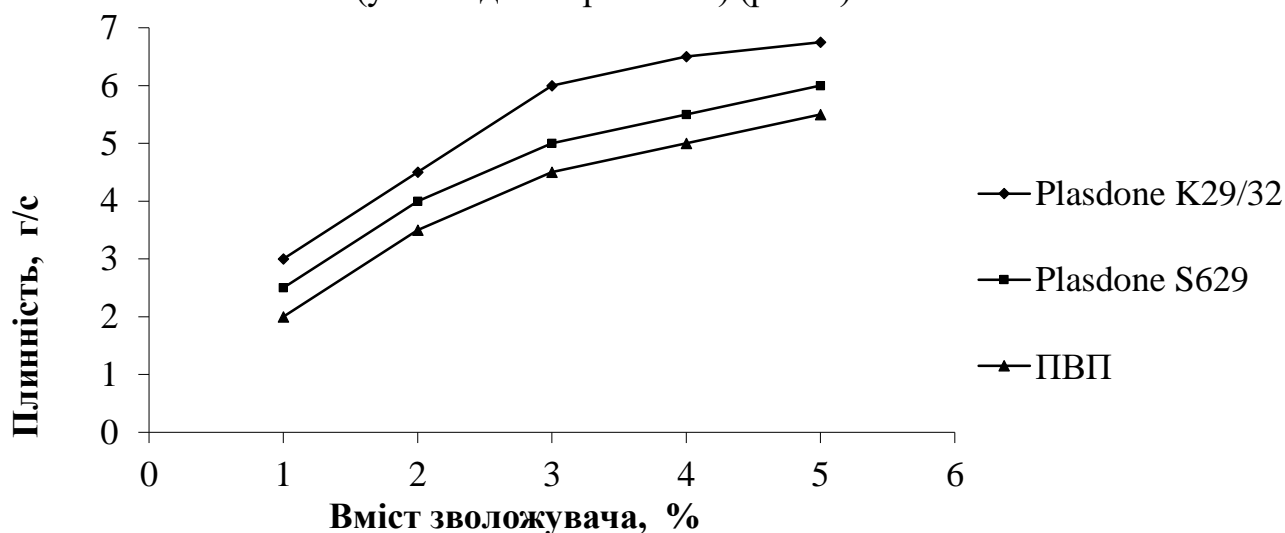


Рис. 1. Залежність плинності маси для капсулювання від вмісту зволожувачів

Результати дослідження плинності отриманих гранульованих мас для капсулювання (рис. 1) свідчать про те, що найкращі показники плинності спостерігалися у випадку використання розчину Plasdone K29/32 як зволожувача в кількості 5 %. При цьому здатність до усадки зменшувалася і досягала прийнятних значень. Необхідно також зазначити, що час розпадання гранул при цьому не перевищував допустимих меж. Використання як зволожувача розчину крохмалю призводило до злипання отриманого грануляту, що унеможливило його використання для виробництва капсул «Апісед».

Наступним етапом досліджень був вибір оптимального порядку змішування та гранулювання діючих і допоміжних речовин. У ході експерименту було досліджено різні варіанти одержання маси для капсулювання. У результаті проведених досліджень було встановлено, що оптимальні фармако-технологічні показники були отримані при застосуванні варіанта приготування маси для капсулювання, в якому до суміші ЛРС додавали 5 % розчин Plasdone K29/32 і проводили гранулювання, а потім до отриманого грануляту додавали МП та

антифрикційну речовину (аеросил). Цей варіант технології і було використано в процесі розробки технології виробництва капсул «Апісед».

Таким чином, комплекс проведених фармако-технологічних досліджень дозволив обґрунтувати якісний склад і кількісний вміст допоміжних речовин у складі маси для капсулювання при виготовленні в аптечних та виробництві в промислових умовах розроблених нами капсул «Апісед»: аеросил – 2 %, Plasdone K29/32 – 5 %, а також технологію отримання маси для капсулювання. На підставі проведених досліджень нами було обґрунтовано склад апіфітопрепарату – капсул «Апісед» [8, 9]:

Склад лікарського апіфітопрепарату «Апісед» на одну капсулу, г:

Активні фармацевтичні інгредієнти:

Мед порошкоподібний (МП) або	
Мед натуральний порошкоподібний (МНП)	– 0,100
Трава меліси лікарської	– 0,045
Шишки хмелю звичайного	– 0,060
Суцвіття лаванди вузьколистої	– 0,040

Допоміжні речовини:

Кремнію діоксид колоїдний безводний	– 0,005
Plasdone K29/32 (5 % розчин)	– 0,013

Маса вмісту однієї капсули – **0,263**

За результатами проведених фізичних, фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень АФІ та їх сумішей з допоміжними речовинами нами була розроблена технологія одержання капсул «Апісед» методом вологого гранулювання.

Технологічна схема виробництва капсул «Апісед» зображена на рис. 2.

Для стандартизації капсул «Апісед» згідно з ДФУ були використані такі показники: опис, ідентифікація, середня маса вмісту, однорідність вмісту, розпадання, розчинення, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

При якісному визначенні за допомогою ТШХ, диференційної УФ-спектрофотометрії і тандемної хромато-мас-спектрометрії (ГХ-МС-МС) контролюється наявність флавоноїдів, фенолкарбонових кислот і терпеноїдів. Кількісний аналіз здійснюється методом ВЕРХ з використанням СЗ кверцетину, кислоти хлорогенової, ліналоолу, мірцену, кислоти розмаринової: специфікаційні дані використані при складанні проекту МКЯ на запропоновані капсули.

Результати дослідження стабільності капсул «Апісед» при їх спостереженні протягом 27 місяців дозволили визначити термін придатності – 2 роки при зберіганні в сухому, захищеному від світла місці в інтервалі температур 15–25 °С.

Вивчення седативної дії капсул «Апісед» та препарату порівняння капсул «Фітосед» проводили на базі ЦНДЛ НФаУ, під керівництвом д-ра фармац. наук, проф. Л. В. Яковлевої за допомогою методу «відкритого поля» з використанням 40 білих щурів масою 180–200 г.

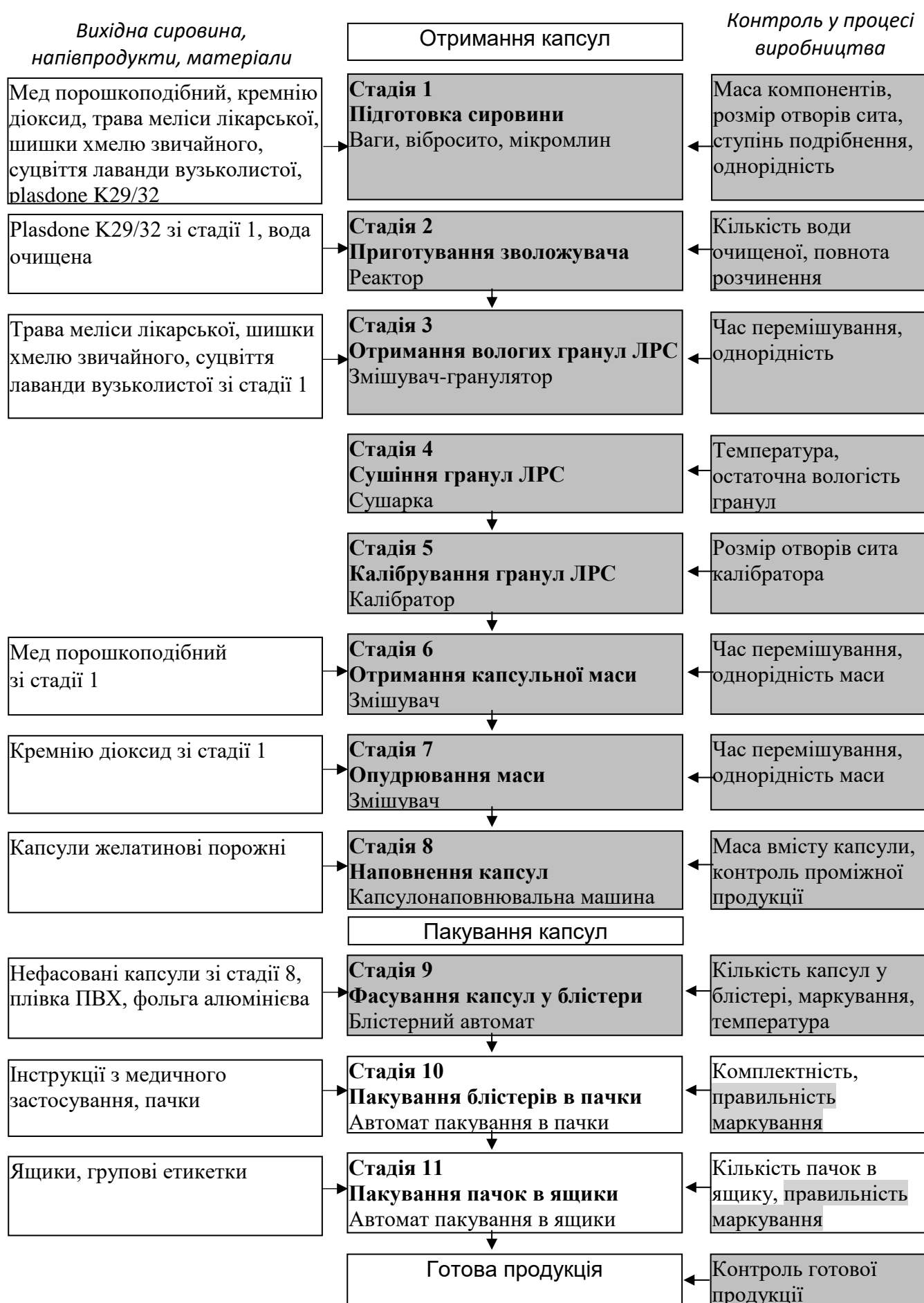


Рис. 2. Блок-схема технологічного процесу виробництва капсул «Апісед»

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що капсули «Апісед» виявляють виражену седативну дію в дозі 60 мг/кг, яка перевищує седативну дію референтних капсул «Фітосед» у терапевтичній дозі 108 мг/кг на 10 %.

Таблиця 3

Вплив апіфітопрепарату «Апісед» та референтних капсул «Фітосед» на тривалість медикаментозного сну

№ з/п	Умови досліджу	Тривалість сну, хв	Седативна дія, %
1	Контрольна патологія	148,40±11,30	–
2	Капсули «Апісед», 60 мг/кг	196,20±9,26 *	32,20
3	Капсули «Фітосед», 108 мг/кг	182,30±10,13	22,84

Примітка: *Відхилення показника достовірно по відношенню до групи інтактного контролю ($P \leq 0,05$).

Аналіз результатів, наведених у табл. 3, свідчить про те, що капсули «Апісед» у дозі 60 мг/кг достовірно порівняно з групою контрольної патології, а капсули «Фітосед» у дозі 108 мг/кг тенденційно подовжують тривалість медикаментозного сну в 1,32 та у 1,22 рази відповідно, що свідчить про їх здатність пригнічувати діяльність ЦНС на 32 та 23 % відповідно і про перевагу нового апіфітопрепарату над референтним у 10 %.

Така активність нового препарату в цьому тесті переконливо свідчить про здатність капсул «Апісед» ефективніше за препарат порівняння «Фітосед» чинити не тільки седативний, але й слабкий снодійний та анксиолітичний ефект, що є важливим для лікування фізичного і психологічного перезбудження організму та невротичних станів. Результати експерименту також свідчать про доцільність комбінування в складі розробленого апіфітопрепарату ефіроолійної рослинної сировини зі стандартизованою субстанцією меду порошкоподібного, що чинить стимулювальний вплив на синергізм фармакологічної дії досліджуваного ЛП.

Проведеними дослідженнями з вивчення гострої токсичності капсул «Апісед» встановлена відсутність його токсичної дії при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам-самцям та щурам-самкам у дозі 5000 мг/кг, що свідчить про те, що середньолетальна доза ЛД50 знаходиться за межами введеної тваринам дози – 5000 мг/кг. Це дає змогу дійти висновку про те, що згідно з токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова капсули «Апісед» при внутрішньошлунковому введенні належать до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин [9].

Висновки.

1. Проведено викладення послідовності змісту фармацевтичної розробки комплексного апіфітопрепарату «Апісед®» у формі капсул на основі стандартизованої субстанції меду порошкоподібного та лікарської рослинної сировини на відповідність вимогам стандарту «Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)».

2. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено закономірності дії фармако-технологічних факторів, що впливають на основні стадії технологічного процесу, які дозволяють прогнозувати та науково обґрунтувати раціональну технологію розробленого лікарського апіфітопрепарату для комплексного лікування спортивних травм та нервових розладів у період реабілітації спортсменів і відновлення їх працездатності після тривалих перенавантажень.

Список літератури

1. Медицинская реабилитация : рук. для врачей / под ред. В. А. Епифанова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс–информ, 2008. – 352 с.
2. Гаврилова, Е. А. Стрессорный иммунодефицит у спортсменов : монография / Е. А. Гаврилова. – М. : Советский спорт, 2009. – 192 с.
3. Попова, Н. В. Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. справочник / Н. В. Попова, В. И. Литвиненко, А. С. Куцянян. – Харьков: Дисса Плюс, 2016. – 540 с.
4. Tichonow A. I., Bondarenko L. A., Jarnych T. G., Szpuczak O. S., Kowal W. M., Skrypnik–Tichonow R. I. Miód naturalny w medycynie i farmacji (Pochodzenie, właściwości, zastosowanie, preparaty lecznicze) // Monografia pod redakcją akademika Ukraińskiej Akademii Nauk A. I. Tichonowa / Redaktor wydania polskiego: Prof. dr hab. n. farm. Bogdan Kędzia. – Stróże: Wydawca: «Sądecki Bartnik», 2017. – 264 s.
5. Спортивная медицина : нац. рук. / гл. ред. С. П. Миронов, Б. А. Поляев, Г. А. Макарова ; АСМОК. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1184 с.
6. Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) (видання офіційне) / М. О. Ляпунов, О. П. Безугла, Ю. В. Підпружников та ін. – К. : МОЗ України, 2011. – 33 с.
7. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
8. Пат. на винахід 105243, Україна, МПК⁵¹ А61К 9/48, А61К 35/64, А61К 36/18, А61К 36/53, А61Р 25/20. Лікувально–профілактичний засіб у формі капсул із седативною дією / Шпичак О. С., Тихонов О. І. – № а 201205332 ; заявл. 28.04.2012 ; опубл. 25.04.2014, Бюл. № 8. – 5 с.
9. Шпичак О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра фарм. наук // О. С. Шпичак. – Х., 2016. – 45 с.