

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашинєвим

УДК 615.322 : 615.453.42

## ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАПОВНЮВАЧІВ ДЛЯ КАПСУЛ ІЗ ФРЕОНОВИМИ ЕКСТРАКТАМИ СУЦВІТЬ ЛИПИ

Д.В.Дем'яненко

Національний фармацевтичний університет

**Проведено дослідження технологічних властивостей капсульних наповнювачів з екстрактами суцвіть липи, одержаними послідовною обробкою сировини дифторохлорометаном (фреон-22) та дифторометаном (фреон-32). Показано, що найбільший вплив на показники сипкості та здатності до усадки чинять розмір часток лактози, вміст аеросилу та співвідношення дилуенту до екстракту. Суміші фреонових екстрактів із крупнокристалічною лактозою при додаванні 0,5-1,0% аеросилу мають найоптимальніші технологічні властивості та придатні для автоматичного капсулювання. Встановлено, що зазначені композиції поглинають не більше 3% води при зберіганні в умовах 100% вологості, тобто не є гігроскопічними.**

В останнє десятиріччя у розвинутих країнах світу препарати у твердих желатинових капсулах займають приблизно 10-15% від загальної номенклатури ліків, а в Італії та Німеччині за деякими фармакологічними групами цей показник досягає 25-30% [7, 8], причому спостерігається тенденція до постійного зростання асортименту нових капсульованих препаратів [15].

В Україні станом на 01.02.2010 р. серед 11562 готових лікарських засобів (ГЛЗ) було зареєстровано 957 у формі капсул, які посідають таким чином четверте місце в загальній номенклатурі ГЛЗ [4].

Основними перевагами даної лікарської форми є відносна простота технологічного процесу, можливість заповнення порошками, розчинами, суспензіями тощо, відсутність негативного впливу вологи, підвищених температур та тиску, що відбувається при виробництві таблеток, гранул або драже [7, 8, 9, 15].

Автори [5] свідчать, що капсули є найбільш придатною формою для фітохімічних препаратів, оскільки екстракти з лікарської рослинної сировини (ЛРС) часто є лабільними. Перспективним напрямком є капсулювання природних субстанцій, одержуваних шляхом екстракції ЛРС зрідженими газами, зокрема ефірних олій [9].

Важливою задачею при розробці складу ГЛЗ із ліпофільними компонентами є забезпечення їх належної розчинності. Для цього додають солубілізатори та різноманітні поверхнево активні речовини

для створення систем, що самоемульгуються [12, 14]. Проте, як виявлено авторами [10], наявність ліпофільних інгредієнтів у складі рідкого наповнювача викликає міграцію пропіленгліколю в капсульну оболонку, погіршуючи її механічні характеристики. Одним із сучасних технологічних підходів є створення порошкових композицій на основі рідких або густих ліпофільних інгредієнтів. З цією метою останні включають у комплекси із циклодекстринами [16].

При розробці складу капсул із рослинними екстрактами можуть виникати певні технологічні труднощі. Так, наприклад, у дослідженнях [1, 6] показано, що комбінація сухих гідрофільних екстрактів з деяких видів ЛРС із лактозою та іншими дилуентами не дозволяє одержати порошкову суміш із прийнятним об'ємом та сипкістю, передбачаючи таким чином додаткової стадії гранулювання.

При відносно невеликій дозі рослинних екстрактів можна одержати порошкову суміш із задовільними властивостями. Так, у патенті [13] заявлено капсульну композицію, яка містить ліпофільні  $\text{CO}_2$  – екстракти з дилуентами у співвідношенні 1:15 та антифрикційними агентами. В наших попередніх дослідженнях [2] було встановлено, що прийнятна плинність капсульних наповнювачів із фреоновим екстрактом коренів валеріани досягалася при додаванні як мінімум 20-кратної кількості лактози та 2,5% аеросилу.

Метою даної роботи було проведення дослідження технологічних властивостей наповнювачів для капсул із фреоновими екстрактами суцвіть липи.

### Матеріали та методи

При виконанні даних досліджень як активні субстанції використовували такі екстракти: ліпофільний екстракт із суцвіть липи серцелистої, одержаний зрідженим дифторохлорометаном (далі за текстом – ЕСЛ-22), та середньополярний дифторометановий екстракт (ЕШЛ-32) зі шроту після виділення ЕСЛ-22.

З метою одержання порошкових наповнювачів для твердих желатинових капсул використовували як дилуенти лактозу з розміром часток 75 мкм (200 mesh) і 180 мкм (80 mesh) та крохмаль картопляний, які є найбільш поширеними допоміжними речовинами в технології твердих лікарських форм. Крім того, за даними [15] застосування лактози та крохмалю покращує вивільнення гідрофобних речовин зі складу

Технологічні властивості капсульних наповнювачів із дифторохлорометановим екстрактом із суцвіть липи (ЕСЛ-22)

Склад, №	Дилуент та його співвідношення до ЕСЛ-22 (за масою)	Кількість антифрикційних речовин, % від маси порошку	Сипкість, г/с	Насипна густина, г/см <sup>3</sup>		Коефіцієнт Гауснера	Кут природного укусу, °
				до усадки	після усадки		
1	Лактоза 200* 15:1	–	Відсутня	0,498±0,002	0,785±0,002	1,577±0,008	47,60±0,98
2		Аеросил – 1%	Відсутня	0,496±0,002	0,659±0,008	1,328±0,015	40,07±0,98
3		Аеросил – 2%	1,73±0,05	0,554±0,002	0,741±0,003	1,339±0,003	37,95±1,17
4		Аеросил – 3%	1,05±0,01	0,618±0,003	0,826±0,001	1,337±0,007	40,08±1,16
5		Аеросил – 4%	1,80±0,02	0,591±0,006	0,806±0,002	1,363±0,015	36,40±0,94
6		Аеросил – 5%	2,22±0,03	0,592±0,003	0,807±0,003	1,364±0,010	35,54±1,00
7		Аеросил – 5% + к. ст.** – 1%	2,19±0,09	0,601±0,001	0,817±0,003	1,358±0,004	34,78±1,05
8		Аеросил – 5% + к. ст. – 1% + тальк – 1%	2,27±0,04	0,606±0,002	0,821±0,010	1,354±0,020	30,52±0,72
9	Лактоза 200 12,5:1 + крохмаль 12,5:1	–	2,01±0,06	0,981±0,002	1,330±0,004	1,355±0,007	30,92±0,95
10		Аеросил – 3%	1,02±0,02	0,643±0,004	0,788±0,004	1,225±0,013	41,37±0,90
11	Лактоза 200 20:1	Аеросил – 2%	1,94±0,04	0,565±0,006	0,760±0,008	1,345±0,012	35,56±1,04
12		Аеросил – 10% + тальк – 3%	0,32±0,00	0,403±0,002	0,464±0,004	1,152±0,010	41,69±0,79
13	Лактоза 80 15:1	Аеросил – 1%	6,53±0,13	0,742±0,009	0,823±0,009	1,110±0,015	19,23±0,39
14		Аеросил – 3%	2,17±0,09	0,704±0,006	0,836±0,005	1,187±0,014	22,04±0,89
15	Лактоза 80 14:1	Аеросил – 1%	1,97±0,03	0,694±0,009	0,853±0,007	1,231±0,017	31,09±1,14

Примітка: \* – 80 або 200 – розмір часток лактози у mesh; \*\* – к. ст. – кальцію стеарат.

капсул. Антифрикційними агентами були аеросил 200, тальк, кальцію стеарат або їх комбінації.

Насипну густина до та після усадки  $\rho_0$  і  $\rho_{\text{tapped}}$  вимірювали в градуйованому циліндрі та на струшувальному пристрої моделі 545-АК-3 із частотою зіскоків 250 хв<sup>-1</sup> та амплітудою 3 мм, як описано в ДФУ 1.3, р.2.9.34 [3].

Сипкість (плинність) порошкових композицій визначали згідно з ДФУ 1.3, р.2.9.36 [3] шляхом вимірювання кута природного укусу, швидкості витікання наважки через лійку з вібропристроєм ВП-12А, а також за коефіцієнтом Гауснера  $K = \rho_{\text{tapped}} / \rho_0$ .

Гігроскопічність капсульних наповнювачів визначали за приростом ваги зразка у відсотках відносно початкової маси наважки, яку поміщали в ексікатор з водою очищеною, де підтримувалася вологість 100%.

### Результати та їх обговорення

Найбільш важливі для капсульного виробництва технологічні властивості порошкових мас із ЕСЛ-22 наведені в табл. 1.

Як видно з одержаних даних, найбільший вплив на досліджувані показники чинять дилуенти, особливо їх фракційний склад, та в меншому ступені – співвідношення екстракту до наповнювача. Так, при 15-кратному розведенні ЕСЛ-22 дрібнокристалічною лактозою 200 М та кількості аеросилу до 5% одержані суміші (№1-7) мали незадовільні характеристики

ки. Додавання до складу декількох антифрикційних речовин – аеросилу, тальку і кальцію стеарату (зразок 8) дещо покращувало показники швидкості висипання з лійки та кута природного укусу (КПУ). Проте здатність до ущільнення (коефіцієнт Гауснера) залишалася досить великою. Таким чином, композиції №8 і, особливо, №9 з огляду на високу насипну густина останньої можуть бути придатними для капсулювання лише на ручних або напівавтоматичних машинах.

Збільшення співвідношення лактоза-200:ЕСЛ до 20:1, а також заміна 50% лактози на крохмаль не покращували технологічні властивості сумішей (зразки 9-12). Отже, наявність ліпофільного екстракту в складі порошку не є фактором, який відповідає за вищеописані явища.

Застосування лактози-80 значно поліпшувало усі досліджувані показники. Так, композиція №13, яка містила 15-кратну кількість лактози-80 відносно ЕСЛ та 1% аеросилу, виявилася придатною для автоматичного капсулювання.

Проте співвідношення лактози-80 до ЕСЛ 14:1 (склад 15) було недостатнім для забезпечення необхідної швидкості течії порошку, хоча показники КПУ і коефіцієнта Гауснера були задовільними [3].

Вплив вмісту аеросилу в суміші на її плинність виявився неоднозначним. Як видно з табл. 1, його

Таблиця 2

## Технологічні властивості капсульних наповнювачів із дифторометановим екстрактом зі шроту суцвіть липи (ЕШЛ-32)

Склад, №	Дилуент та його співвідношення до ЕШЛ-32 (за масою)	Кількість антифрикційних речовин, % від маси порошку	Сипкість, г/с	Насипна густина, г/см <sup>3</sup>		Коефіцієнт Гауснера	Кут природного укусу, °
				до усадки	після усадки		
1	Лактоза 80 20:1	–	4,97±0,08	0,584±0,003	0,725±0,005	1,242±0,011	22,65±0,55
2	Лактоза 80 15:1	Аеросил – 1%	4,08±0,04	0,680±0,004	0,844±0,010	1,242±0,019	20,16±0,53
3		Аеросил – 2%	2,23±0,03	0,674±0,004	0,855±0,012	1,270±0,023	32,12±0,85
4		–	1,99±0,01	0,699±0,006	0,890±0,009	1,272±0,019	40,94±0,98
5	Лактоза 80 10:1 + лактоза 200 10:1	–	0,99±0,01	0,566±0,006	0,861±0,005	1,522±0,022	47,43±0,46
6		Аеросил – 0,5%	3,20±0,02	0,550±0,003	0,788±0,009	1,434±0,023	37,78±0,68
7		Аеросил – 1%	0,99±0,01	0,644±0,002	0,908±0,009	1,411±0,010	41,01±1,02
8		Аеросил – 1,5%	1,08±0,02	0,632±0,004	0,892±0,004	1,411±0,008	41,73±0,99
9		Тальк – 2%	2,81±0,07	0,584±0,009	0,788±0,011	1,351±0,039	31,42±0,99
10		Тальк – 3%	2,86±0,06	0,587±0,006	0,817±0,010	1,393±0,020	30,05±0,89
11		Аеросил – 0,5% + тальк – 3%	3,34±0,07	0,819±0,006	1,175±0,009	1,436±0,008	27,36±0,96

збільшення до 3% погіршувало плинність (зразки 4, 10, 14), в інтервалі від 4 до 5% – вона дещо підвищувалася (зразки 5-9), але при максимальній кількості аеросилу сипкість та насипна густина порошку помітно знижувалися (склад 12). Подібні явища, які відмічалися також і у роботах [1, 6], можна пояснити тим, що при підвищенні певної концентрації аеросил майже повністю покриває частинки порошку і при цьому зростає поверхня і сила взаємодії вже між самим колоїдним діоксидом кремнію [11].

Більшість досліджуваних порошкових композицій з дифторометановим екстрактом (ЕШЛ-32) характеризувалася більш швидким витіканням з лійки порівняно із наповнювачами, що містили ЕСЛ-22, але у той же час мали більшу здатність до усадки, тобто коефіцієнт Гауснера (табл. 2).

Загалом наповнювачі на основі крупнішої фракції лактози виявляли кращі результати, ніж із лак-

тозою-200. Так, при співвідношенні дилуенту до ЕШЛ-32 20:1 навіть за відсутності інших допоміжних речовин досягалася висока плинність. Менше розведення (15:1) вимагало додавання антифрикційного агента – аеросилу (зразки 2, 3). При цьому спостерігалася закономірність, описана вище: підвищення вмісту аеросилу понад певної межі погіршувало сипкість сумішей. Здатність до усадки композицій №1-4 була допустимою згідно з [3]. Насипна густина при зменшенні розведення з 20:1 до 15:1 зростала приблизно на 20% у порівнянні зі зразком №1, що дозволяє ввести в капсулу однакового типорозміру в 1,6 рази більшу дозу екстракту.

При використанні суміші дрібної та крупної фракції лактози (50:50) помітно збільшувалася здатність до усадки, але при цьому зразки, що містили 0,5% аеросилу та/або 3% тальку (№6, 10, 11), мали задовільну сипкість. Додавання до складу двох

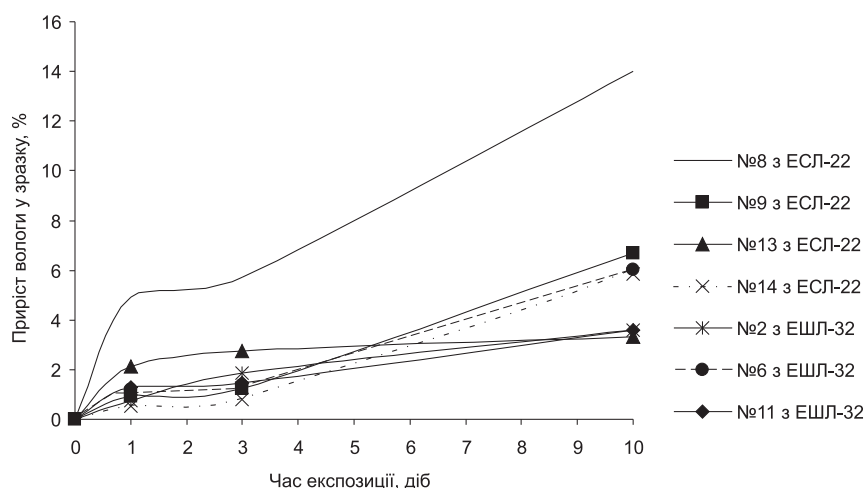


Рис. Гігроскопічність капсульних наповнювачів із фреоновими екстрактами суцвіть липи.

антифрикційних агентів – аеросилу і тальку привело до різкого збільшення насипної густини (зразок 11).

Враховуючи одержані результати (табл. 1, 2), для подальших досліджень гігроскопічності нами були відібрані такі композиції: №8, 9, 13, 14 з ЕСЛ-22 та №2, 6, 11 з ЕШЛ-32.

Було встановлено (рис.), що досліджувані композиції капсульних наповнювачів, за винятком зразка №8, є практично негігроскопічними. Так, у сумішах №2, 11 з ЕШЛ-32 і №13 з ЕСЛ-22 вже через 3 доби досягався рівноважний стан у динаміці вологопоглинання, приріст ваги не перевищував 3% і в подальшому майже не спостерігався. Решта складів порошкових мас характеризувалася постійним, хоча й невеликим приростом вологи у часі: через 10 діб їх вага збільшилася на 5-6%, а в композиції №8 – навіть на 14%. Отже, застосування дрібнокристалічної лактози замість крупнішої фракції та збільшення кількості введеного аеросилу підвищувало гігроскопічність порошкових сумішей. Додавання тальку та

крохмалю чинило протилежний ефект. Таким чином, за всіма дослідженими показниками найбільш оптимальними для капсулювання слід вважати склади №13 з ЕСЛ-22 і №2 з ЕШЛ-32.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено дослідження технологічних властивостей капсульних наповнювачів із фреоновими екстрактами суцвіть липи.

2. Показано, що найбільший вплив на показники сипкості та здатності до усадки чинять розмір часток лактози, вміст аеросилу та співвідношення дилуенту до екстракту. Суміші ЕСЛ-22 та ЕШЛ-32 з 15-кратною кількістю крупно-кристалічної лактози при додаванні 0,5-1,0% аеросилу мають найоптимальніші технологічні властивості та придатні для автоматичного капсулювання.

3. При вивченні гігроскопічності встановлено, що композиції з лактозою 80 mesh та вмістом аеросилу до 1% поглинають не більше 3% води навіть при зберіганні в умовах 100% вологості, тобто не є гігроскопічними.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаренко О.В., Казаринов Н.А., Пашнева Р.А. // *Фармаком.* – 2004. – №3. – С. 66-69.
2. Дем'яненко Д.В., Єгоров І.А. // *Вісник фармації.* – 2002. – №4 (32). – С. 33-37.
3. *Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».* – 1-е вид. – Доп. 3. – Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
4. *Довідник лікарських засобів, зареєстрованих в Україні станом на 01.02.2010 р. [Електронний ресурс].* – Режим доступу: [http://www.pharma-center.kiev.ua/site/file\\_uploads/ua/dovidnik/dfcinfo0910.exe](http://www.pharma-center.kiev.ua/site/file_uploads/ua/dovidnik/dfcinfo0910.exe).
5. Казаринов М.О., Штейнгарт М.В., Пашнева Р.О. та ін. // *Фармаком.* – 2005. – №2/3. – С. 18-24.
6. Малиновська С.А., Рубан О.А., Маслій Ю.С., Сліпченко Г.Д. // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2010. – Вип. XXIII, №1. – С. 58-60.
7. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // *Провизор.* – 1999. – №5. – С. 20-21.
8. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // *Фармаком.* – 2001. – №1. – С. 42-46.
9. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // *Фармаком.* – 2001. – №2. – С. 61-66.
10. Chen F.-J., Etzler F.M., Ubben J. et al. // *J. of Pharm. Sci.* – 2010. – Vol. 99, №1. – P. 128-141.
11. Jonat S., Hasenzahl S., Gray A., Schmidt P.C. // *J. of Pharm. Sci.* – 2004. – Vol. 93, №10. – P. 2635-2644.
12. Mallikarjun V., Rajesh B.V. // *Int. Res. J. of Pharm.* – 2011. – Vol. 2, №6. – P. 18-22.
13. Pat. WO/2010/083967 A1, A 61 K 36/9068; A 61 K 36/28; A 61 P 1/00; A 61 K 36/88; A 61 K 36/185; A 61 P 1/00. – Appl.: 20.01.2009. Publ.: 29.07.2010.
14. Schamp K., Schreder S.-A., Dressman J. // *Eur. J. of Pharm. and Biopharm.* – 2006. – Vol. 62. – P. 227-234.
15. Stegemann S. *Hard gelatin capsules today – and tomorrow.* – 2<sup>nd</sup> ed. – Bornem: Capsugel Library, 2002. – 23 p.
16. Tozzi R., Mulinacci N., Storlikken K. et al. // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2008. – Vol. 9, №2. – P. 693-700.

УДК 615.322 : 615.453.42

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАПОЛНИТЕЛЕЙ ДЛЯ КАПСУЛ С ФРЕОНОВЫМИ ЭКСТРАКТАМИ СОЦВЕТЕЙ ЛИПЫ

Д.В.Демьяненко

Проведены исследования технологических свойств капсульных наполнителей с экстрактами соцветий липы, полученных последовательной обработкой сырья дифторхлорметаном (фреон-22) и дифторметаном (фреон-32). Показано, что наибольшее влияние на показатели сыпучести и способности к усадке оказывают размер частиц лактозы, содержание аеросила и соотношение дилуента к экстракту. Смеси фреоновых экстрактов с крупнокристаллической лактозой при добавлении 0,5-1,0% аеросила обладают наиболее оптимальными технологическими свойствами и пригодны для автоматического капсулирования. Установлено, что указанные композиции поглощают не более 3% воды при хранении в условиях 100% влажности и, следовательно, не являются гигроскопичными.

UDC 615.322 : 615.453.42

PROCESSING CHARACTERISTICS OF CAPSULE FILLERS WITH FREON EXTRACTS FROM LIME FLOWERS

D.V.Demyanenko

The study of processing characteristics of capsule fillers with lime flowers extracts obtained by sequential extraction of the crude raw material with freon-22 and freon-32 has been carried out. It has been shown that the particle size of lactose, the content of Aerosil and the ratio of a diluent to the extract have the greatest influence on indexes of flowability and the ability to compaction. Mixtures of freon extracts with macrocrystalline lactose containing 0.5-1.0% of Aerosil have the most optimal processing characteristics and therefore are suitable for automatic capsulation. It has been found that the specified compositions absorb not more than 3% of water during storage under conditions of 100% humidity; thus, they are not hygroscopic.