

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2

РОЗРОБКА СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ГРАНУЛ НА ОСНОВІ АРГІНІНУ ТА ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА

В.Л.Бербек, О.І.Тихонов, К.П.Ромась

Національний фармацевтичний університет

Проведено комплекс фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень щодо вибору допоміжних речовин у складі гранул на основі аргініну та перги. Встановлена доцільність вологого гранулювання із використанням в якості зволожувача настійки прополісу при розробці складу та технології нового лікарського препарату андрогенної дії.

На теперішній час одним з актуальних завдань фармацевтичної науки є розробка нових лікарських препаратів для лікування порушень репродуктивної функції та статевої системи, оскільки андрогенні захворювання та запальні процеси урогенітальної сфери у чоловіків на даний час мають тенденцію до зростання.

За даними ВООЗ на простатит частіше хворіють чоловіки працездатного та репродуктивного віку – від 20 до 45 років, при цьому межі вказаного захворювання значно розширюються – до 55 років та старше.

Відомо, що простатит та гіпертрофія передміхурової залози займають одне з перших місць в етіології еректильної дисфункції [ЕД] та чоловічого безпліддя [ЧБ]. Вказані захворювання є дуже складною медико-соціальною проблемою сучасного суспільства, вони негативно впливають на якість життя чоловіків, їх психоемоційний стан, а також призводять до погіршення демографічної ситуації у світі.

Необхідно відмітити, що розповсюдженість ЕД та ЧБ значно відрізняється серед чоловіків різних вікових груп. Наприклад, ЕД виявляється у 10%, а серед чоловіків віком понад 60 років – у 70% випадків. На безпліддя страждає практично кожне шосте подружжя. Внесок чоловічого фактора у безпліддя відмічається приблизно у 50% випадків [2, 4, 5, 11].

Велике розповсюдження запальних захворювань статевої сфери у чоловіків виправдовує пошук більш раціональної терапії. Згідно з результатами аналізу фармацевтичного ринку для лікування перерахованих вище захворювань використовуються головним чином препарати чоловічих статевих гормонів, які проявляють велику кількість побічних ефектів. Тому сучасні вчені роблять акцент на природні препарати, які містять натуральні компоненти, зокрема продукти бджільництва. Після тривалого випробуван-

ня продукти бджільництва посіли одне з провідних місць серед природних засобів лікування [7, 8, 12].

У зв'язку з цим на кафедрі аптечної технології ліків ім. Д.П.Сала Національного фармацевтичного університету проводиться робота по розробці нового лікарського препарату андрогенної дії у вигляді гранул. В якості діючих речовин при розробці складу гранул були обрані амінокислота аргінін та перга за рахунок наявності широкого спектра фармакологічних ефектів.

Аргінін це аліфатична амінокислота (1-аміно-4-гуанідиновалеріанова кислота). За рахунок здатності утворювати оксид азоту (NO) в процесі окиснювання в організмі аргінін володіє широким спектром регуляторного впливу на метаболічні процеси. Ця амінокислота бере участь у сперматогенезі, покращує еректильну функцію, збільшує швидкість загоювання ран, переломів кісток, позитивно впливає на редукцію артритів та іншої патології сполучної тканини, збільшує секрецію гормонів підшлункової залози та аденогіпофізу [1, 8, 9, 12].

Перга – це законсервоване медоферментним складом бджолине обніжжя, складене і утрамбоване бджолами в соти, в якому відбулося молочнокисле бродіння. Вона має високопоживний білково-ліпідно-вітамінний склад, збагачений ферментами бджоли, служить для організму джерелом вітамінів, ферментів, продуктів молочнокислого бродіння та одночасно практично всіх амінокислот. Наприклад, арахідонова, лінолева і ліноленова кислоти також містяться в перзі і є попередниками простагландинів – гормонів, що регулюють діяльність чоловічої репродуктивної системи. Також перга підвищує імунобіологічні властивості, покращує адаптаційні властивості, зменшує втомлюваність організму [6, 7].

Аналізуючи вищезазначене, можна стверджувати, що створення комбінованого препарату для лікування захворювань передміхурової залози та розладів статевої системи і репродуктивної функції на основі продуктів бджільництва є актуальним питанням сьогодення.

Метою нашої роботи є вибір допоміжних речовин при розробці складу гранул на основі аргініну та перги для лікування простатитів, еректильної дисфункції та безпліддя у чоловіків.

Експериментальна частина

Дослідження з вивчення плинності діючих речовин та зразків гранул проводили за методикою

Таблиця 1

Фізико-хімічні та технологічні властивості діючих субстанцій

Найменування показника	Значення		
	перга	перга гранульована	аргінін
Плинність, г/с	нескінченний час	2,16±0,04	3,32±0,09
Кут природного укусу, град.	відсутній	38,14±0,72	31,10±0,54
Насипний об'єм, (V_0), мл	188,10±3,00	180,85±4,53	177,09±4,35
Насипний об'єм після усадки, (V_{10}), мл	175,35±2,80	173,08±2,17	157,85±4,69
Насипний об'єм після усадки, (V_{500}), мл	147,30±3,15	162,12±2,06	136,72±2,55
Насипний об'єм після усадки, (V_{1250}), мл	139,15±4,22	157,34±1,81	132,66±2,82
Здатність до усадки, ($V_{10}-V_{500}$), мл	29,73±2,83	11,65±1,41	21,13±4,22
Насипна густина, (m/V_0), г/мл	0,53±0,01	0,58±0,01	0,57±0,01
Насипна густина після усадки (m/V_{1250}), г/мл	0,71±0,01	0,64±0,01	0,75±0,01
Вологопоглинання при 100% відн. вол., 20°C, %	3,15±0,35	14,58±1,10	8,61±0,21
Вологовміст, %	19,15±1,10	4,25±0,21	0,45±0,01

Примітка. Кількість вимірювань $n = 5$, $P = 95\%$.

ДФУ (п. 2.9.16, с. 163-164), використовуючи метод лійки з вібропристроєм [3]. Для покращення плинності суміші діючих речовин були проведені дослідження з додаванням таких допоміжних антифрикційних речовин, як аеросил та магнію карбонат, а також наповнювачів: лактози, сорбіту, сахарози, які, в свою чергу, ще й виступали підсолоджувачами у складі препарату, що розробляється. Також визначали величину кута природного укусу за допомогою транспортера.

Насипний об'єм, здатність до усадки, насипну густину до усадки та насипну густину після усадки суміші діючих субстанцій визначали за методикою ДФУ (п. 2.9.15, с. 163-163), використовуючи прилад 545P-AK-3 [3]. Отримані результати проведених досліджень представлені в табл. 1.

Для визначення показника вологопоглинання суміші діючих речовин із додаванням вологорегуляторів поміщали у попередньо зважені бюкси діаметром $29 \pm 0,5$ мм і висотою 35 мм та ексикатор діаметром 140 мм. Проводили дослідження за наступних умов: температура навколишнього середовища – 18-20°C, вологість повітря – 100%, яку створювали за допомогою води очищеної. Вміст вологи у зразках субстанцій та досліджуваних зразках препарату визначали за методикою ДФУ (п. 2.9.36, с. 58-59) з використанням приладу ВТ-500 [3, 10, 13].

Результати та їх обговорення

Результати вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей діючих речовин (плинність, кут природного укусу, насипний об'єм, насипна густина, здатність до усадки, вологопоглинання та вологовміст) представлені в табл. 1.

З даних табл. 1 видно, що гранульована перга (ДСТУ 7074:2009) за показниками фармакотехнологічних параметрів має кращі технологічні властивості, ніж звичайна, тому використання попередньо гранульованої перги при розробці складу нового

лікарського препарату у формі гранул є більш раціональним.

Наступним етапом наших досліджень було поєднання діючих субстанцій у попередньо обґрунтованому співвідношенні. Після цього були проведені фармакотехнологічні дослідження вказаної суміші, за результатами яких встановлено, що її плинність є недостатньою для дозування препарату на автоматах промислового виробництва. Далі у склад вказаної суміші додавали антифрикційні речовини з метою покращення плинності, такі як: аеросил, магнію карбонат та магній стеариновокислий. Використанням вказаних речовин не вдалося досягти значного покращення плинності суміші.

Тому з цією метою нами було використано метод вологого гранулювання. У якості зволожувачів було використано: спиртовий розчин Plasdone K 29/32 (склад гранул №1), водний розчин Plasdone K 29/32 (склад гранул №3) та настойка прополісу 10% (склад гранул №2).

З метою вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей отримані зразки нового препарату андрогенної дії у вигляді гранул були ретельно досліджені. Результат представлено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, склад гранул №2 значно відрізняється від решти за декількома показниками, а саме: плинність значно краща та достатня для дозування препарату в умовах промислового виробництва, здатність до усадки менша, ніж у інших зразків, що вказує на меншу здатність до усадки.

Також зразок №2 має найменший показник вологопоглинання та вологовмісту (рис. 1), що позитивно впливає на термін придатності та умови зберігання препарату.

Вказаних показників фармакотехнологічних властивостей препарату вдалося досягти шляхом комбінації наступних допоміжних речовин, а саме: аеросилу як антифрикційної речовини та вологорегулятора;

Фізико-хімічні та технологічні властивості гранул

Найменування показника	Склад №1	Склад №2	Склад №3
Плинність, г/с	3,07±0,11	4,46±0,27	3,35±0,19
Кут природного укусу, град.	35,0±1,0	28,9±1,9	32,8±0,7
Насипний об'єм, (V_0), мл	287,03±4,07	278,04±9,48	276,88±2,57
Насипний об'єм після усадки, (V_{10}), мл	281,24±3,91	270,18±3,36	268,28±2,85
Насипний об'єм після усадки, (V_{500}), мл	262,08±4,64	257,16±5,23	248,40±1,98
Насипний об'єм після усадки, (V_{1250}), мл	257,55±3,35	248,38±2,36	240,14±2,98
Здатність до усадки, ($V_0 - V_{500}$), мл	18,53±0,85	13,72±1,14	19,58±0,65
Насипна густина, (m/V_0), г/мл	0,34±0,01	0,36±0,01	0,36±0,01
Насипна густина після усадки (m/V_{1250}), г/мл	0,39±0,01	0,40±0,01	0,40±0,01
Вологопоглинання при 100% відн.вол., 20°C, %	8,61±0,58	3,35±0,43	4,45±0,75
Вологовміст, %	4,02±0,19	1,93±0,09	3,09±0,14

Примітка. Кількість вимірювань $n = 5$, $P = 95\%$.

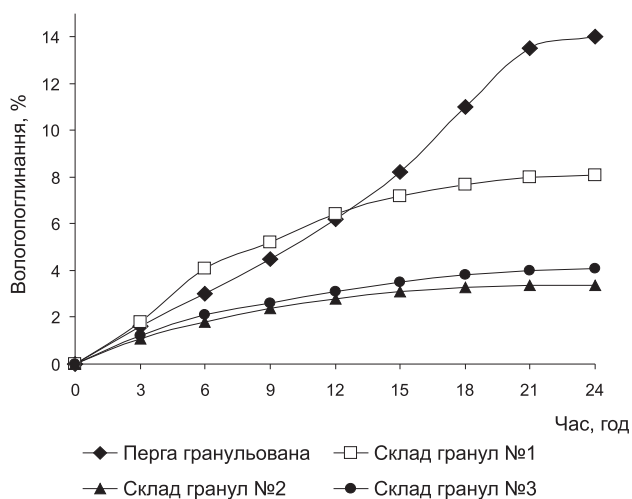


Рис. 1. Залежність вологопоглинання зразків препарату у формі гранул від часу.

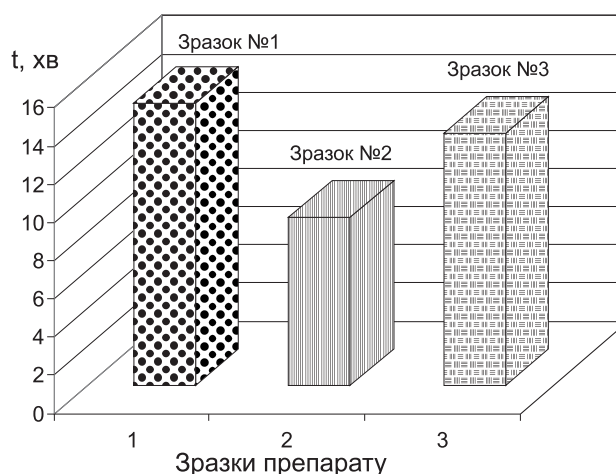


Рис. 2. Розпадання досліджуваних зразків препарату андрогенної дії у формі гранул.

лактози, яка використовувалась в якості наповнювача та одночасно коригента смаку (підсолоджувач), що додатково позитивно впливає на покращення плинності гранул.

Далі нами було досліджено розпадання нового препарату у вигляді гранул, результати представлені на рис. 2.

З даних рис. 1 видно, що найкращий показник з розпадання має зразок №2, що пояснюється раціональним вибором зволожувача – настойки прополісу 10%, яка додатково підсилює фармакологічний ефект препарату за рахунок наявності у своєму складі фенольних сполук та проявляє протизапальну, андрогенну, антимікробну, противірусну, гепатопротекторну, репаративну, антиоксидантну та адаптогенну фармакологічну дію.

При цьому використанні в якості зволожувача розчинів Plasdone K 29/32 різної концентрації (від

1 до 5%) дозволяє отримати занадто міцні гранули, які мають дуже повільне розпадання, що негативно впливає на швидкість всмоктування препарату і, як наслідок, уповільнює швидкість настання очікуваного терапевтичного ефекту.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та узагальнено сучасні дані літератури щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії простатитів, еректильної дисфункції та безпліддя у чоловіків. Обґрунтовано вибір діючих речовин при розробці складу гранул андрогенної дії.

2. Проведено комплекс фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень щодо вибору допоміжних речовин у складі гранул із аргініном та пергою.

3. Встановлена доцільність вологого гранулювання із використанням в якості зволожувача настойки прополісу при розробці складу та технології нового препарату андрогенної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабушкіна А.В. // Укр. мед. часопис. – 2009. – №6 (74). – С. 43-48.

2. Гаплинчик Т. // Вестник ЮНФПА. – 2010. – №32. – С. 1-2.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». – 1-е вид. – Х.: PIPEG, 2001. – 556 с.
4. Косарева О.В. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Т. 11, №1 (6). – С. 1224-1226.
5. Любарский А.В. // Сексология. – 2007. – №2. – С. 54-56.
6. Некрашевич В.Ф. // Пчеловодство. – 2011. – №3. – 48-50.
7. Тихонов О.И., Ярних Т.Г., Черних В.П. та ін. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. акад. О.І.Тихонова. – Х.: Основа, 1998. – 384 с.
8. Ferrero C., Munoz N., Velasco M.V. et al. // Int. J. Pharm. – 1997. – №147. – P. 11-21.
9. Gordon M.S., Rudraraju V.S., Dani K., Chowhan Z.T. // Pharm. Sci. – 1993. – №82 (2). – P. 220-226.
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6-th ed. / Ed. by Ainley Wade and Paul J. Weller. American Pharmaceutical Association. – Washington: The Pharmaceutical Press, London, 2006. – 651 p.
11. Hay W.P., Mueller P.O., Harmon B., Amoroso L. // Vet. Surg. – 2001. – №673 (3). – P. 223-227.
12. Liu L.S., Berg R.A. // Biomed. Mater. Res. – 2002. – №63 (3). – P. 326-332.
13. Pharmaceutische Technologie für Studium und Beruf / Rudolf Voigt. Unter Mitarb. von Manfred Bornschein. 8. Aufl. – Berlin: Wiesbaden: Ullstein Mosby, 1995. – 794 S.
14. Poongothai J. // Singapore Med. J. – 2009. – №50 (4). – P. 336-347.

УДК 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2
РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
В ФОРМЕ ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ АРГИНИНА И ПРОДУКТОВ
ПЧЕЛОВОДСТВА

В.Л.Бербек, А.И.Тихонов, Е.П.Ромась

Проведен комплекс фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень по вибору допоміжних речовин в складі гранул з аргініном і пергою. Установлено цілесобразність вологої грануляції з використанням в якості зволожувача настою прополісу при розробці складу і технології нового лікарського препарату андрогенного дії.

UDC 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF GRANULES
ON THE BASIS OF ARGININE AND PRODUCTS OF BEE-
KEEPING

V.L.Berbek, O.I.Tikhonov, K.P.Romas

The complex of physico-chemical and technological research in selecting of auxiliary substances for the composition of granules with arginine and bee-bread has been conducted. Expediency of wet granulation using propolis tincture as a wetting agent while developing the composition and technology of new drug with the androgenic action has been determined.