

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

УДК 615.453.42:615.213

## ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ РОЗРОБКИ КАПСУЛ ДИБАМКУ

Н.О.Ніколайчук, Є.В.Гладух

Національний фармацевтичний університет

**Вивчено вплив допоміжних речовин у складі капсул дібамку на фармако-технологічні властивості маси для капсулювання. Встановлено, що визначальний вплив на властивості капсульної маси дібамку має кількість лактози моногідрату і крохмалю картопляного в їх складі. Показано, що для промислового виробництва капсул необхідно використовувати метод вологої грануляції.**

Незважаючи на те, що асортимент протисудомних засобів у світі з кожним роком розширяється, проблема створення нових антиконвульсантів продовжує залишатися досить актуальною. Еколо-гічний стан, напруженість ритму життя, економічні негаразди викликають поступове зростання захворюваності на епілепсію, а також випадків та станів, що супроводжуються судомами.

На кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом проф., д.ф.н. В.А.Георгіянць синтезована нова субстанція протисудомної дії дібамк — похідна N,N'-дibenзиламіду малонової кислоти, яка на доклінічному рівні проявила досить високу фармакологічну дію. У зв'язку з цим створення лікарського препарату з дібамком у формі капсул з вираженою протисудомною дією є актуальною задачею фармації.

Розробка сучасних технологічних прийомів, які дозволяють капсулювати лікарські субстанції з різноманітними фізико-хімічними характеристиками, сприяє істотному розширенню номенклатури препаратів у формі капсул [4-8].

Желатинові капсули завдяки ряду переваг і технічному прогресу (випуск високопродуктивних і високоточних автоматичних установок по виготовленню і наповненню капсул), починаючи з 50-х років минулого сторіччя, набувають все більшої популярності, яка пояснюється також високими медико- фармацевтичними і виробничими характеристиками: високою біодоступністю, стабільністю, корегуючою здатністю, точністю дозування, високою продуктивністю [3, 9, 10].

Метою наших досліджень стала розробка складу і технології лікарського препарату на основі

дібамку протисудомної дії у формі твердих желатинових капсул.

### Експериментальна частина

Дослідження проводились з розрахунку, що одна капсула буде містити дібамку 0,5 г. В якості допоміжних речовин використовували моногідрат лактози, цукор-пісок, крохмаль, тальк, магнію карбонат, кальцію стеарат.

Виbrane допоміжні речовини відносяться до різних груп, що дає змогу покращити не тільки технологічні властивості, але й визначити фізико-хімічні властивості капсул. Важливим є також співвідношення насипний об'єм / насипна густина. Ці показники відображають здатність порошку до заповнення одиниці об'єму і залежать від питомої маси, дисперсності, форми і характеру поверхні часток [11-22]. Одержані капсульні маси та капсули аналізували згідно з вимогами Державної фармакопеї України [1, 2].

На першому етапі дослідження вивчали вплив допоміжних речовин з групи наповнювачів на плинність дібамку. Вводили лактозу, цукор-пісок, крохмаль та магнію карбонат у концентрації від 1 до 5%. Результати досліджень представлені на рис. 1.

Як видно з отриманих даних, найкращі значення плинності спостерігаються при введенні моногідрату лактози, крохмалю картопляного, цукру-піску та магнію карбонату показали приблизно однакові значення. Але ці кількості, які застосовували при додаванні до дібамку, показали незадовільні результати, оскільки не вдалося значно поліпшити плинність лікарської субстанції. Більші кількості наповнювачів в експерименті не застосовували, враховуючи ту обставину, що доза дібамку у складі капсул досить значна — 0,5 г.

Технологічні характеристики композицій з використаними допоміжними речовинами наведені у табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, композиції дібамку з допоміжними речовинами мають незадовільну плинність, що підтверджується високим значенням їх кута природного укусу. Застосування допоміжних речовин не поліпшило об'ємні характе-

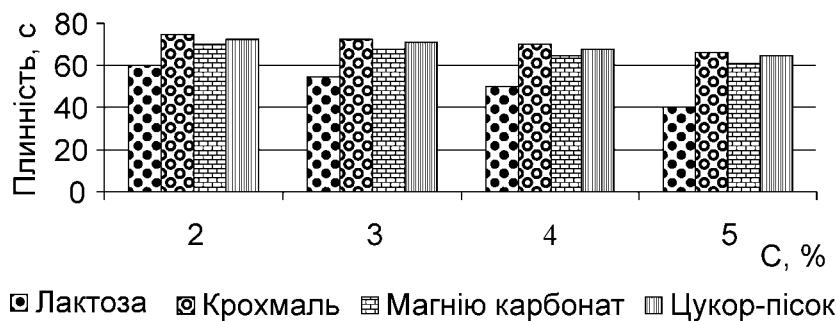


Рис. 1. Залежність плинності дібамку від вмісту допоміжних речовин.

Таблиця 1

Технологічні характеристики композиції дібамку з допоміжними речовинами ( $n=5$ )

Допоміжні речовини в кількості 5%	Плинність, с	Кут природного укусу, град.	Насипний об'єм, $V_{1250}$ , мл	Насипна густота, $m/V_{1250}$ , г/мл	Вологопоглинання при 90% відн. вол., %
Крохмаль картопляний	$66,12 \pm 0,52$	$56 \pm 5$	$10,99 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,09$	$5,15 \pm 0,15$
Лактози моногідрат	$40,04 \pm 0,25$	$46 \pm 5$	$9,75 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,04$	$4,26 \pm 0,02$
Магнію карбонат	$61,30 \pm 0,07$	$50 \pm 5$	$10,31 \pm 0,07$	$2,90 \pm 0,12$	$4,03 \pm 0,08$
Цукор-пісок	$65,14 \pm 0,28$	$52 \pm 5$	$10,14 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,05$	$5,32 \pm 0,11$

ристики дібамку — насипний об'єм та насипну густину суміші, що робить неможливим одержання капсул з визначеною дозою дібамку. Найкращі значення технологічних показників суміші дібамку відтворювали лише лактози моногідрат, яка був введений до складу капсул для подальших досліджень як наповнювач.

Враховуючи дані табл. 1, доцільно включати до складу капсул лактози моногідрат, який поліпшує фармако-технологічні властивості.

На наступному етапі досліджень вивчали вплив подвійних композицій наповнювачів на плинність дібамку. Готовали бінарні суміші з вищепереліченими допоміжними речовинами, кількість яких максимально становила 10% від вмісту дібамку в суміші. Кількість лактози моногідрату не змінювали (5%), а крохмаль картопляний, магнію карбонат та цукор-пісок варіювали від 1 до 5%. Результати досліджень наведені на рис. 2.

Найкращі параметри суміші спостерігаються при використанні комбінації лактози з крохмалем картопляним у співвідношенні 1:1.

При концентрації крохмалю картопляного та лактози моногідрату у співвідношенні 1:1 майже вдвічі поліпшується плинність дібамку. Магнію карбонат та цукор-пісок у концентрації до 5% майже не впливають на цей показник, плинність покращилася на 8,5 та 20% відповідно.

Таким чином, використання в якості наповнювачів лактози моногідрату та крохмалю картопляного дозволило значно поліпшити показник сипкості дібамку, але його значення не дозволяє такі суміші капсулювати на автоматах промислового виробництва. Тому для подальших досліджень був застосований метод вологої грануляції капсульної маси.

Капсультну масу одержували просіюванням і змішуванням інгредієнтів, зволоженням відповідним розчином допоміжної речовини (склади наведені у табл. 2), протиранням вологої маси через сітку з розмірами отворів ( $2,0 \pm 0,5$ ) мм. Вологі гранули сушили до постійної вологої  $5 \pm 1\%$  і після сушки опудрювали кальцієм стеаратом. Кількість зволожувача встановлена експериментально і є індивідуальною для кожного окремого випадку.

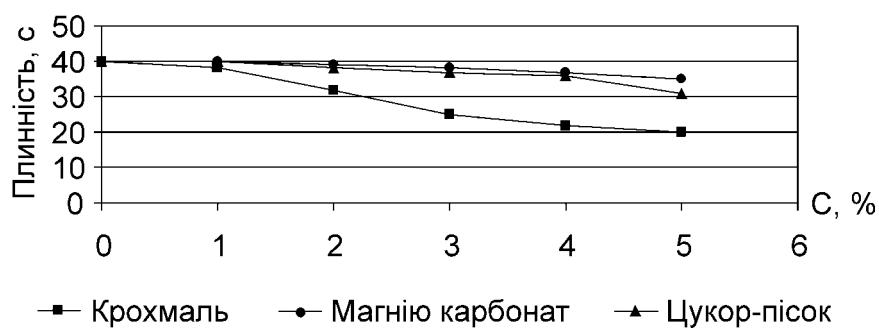


Рис. 2. Залежність плинності суміші дібамку з лактозою від вмісту допоміжних речовин.

Таблиця 2  
Склади модельних сумішей дібамку

Зволожувач	Кількість зволожувача на 100 г сухої суміші, %	Плинність, с	Розпадання, хв
Вода очищена	8	20,22±0,24	8,04±0,08
Крохмальний клейстер 2,5%	9,5	18,60±0,12	10,12±1,22
Крохмальний клейстер 5%	11	18,24±0,12	15,82±1,12
Крохмальний клейстер 7,5%	13,5	17,92±0,14	28,66±1,08
Розчин желатину 5%	15	18,44±0,22	35,82±1,28
Розчин ПВП 6%	10	19,46±0,16	8,54±0,64
Цукровий сироп 64%	12	19,02±0,88	9,12±0,42
Розчин метилцелюлози 6%	11	18,04±0,18	31,54±1,14

Визначали параметри якості гранул, згідно з вимогами ДФУ. Дані наведені в табл. 2.

Як свідчать дані табл. 2, лише вода очищена, крохмальний клейстер, розчин ПВП та цукровий сироп дозволяють отримати капсули, що відповідають вимогам ДФУ за показником розпадання (не більше 30 хв). Плинність маси покращилася майже у всіх складів. Використання крохмального клейстера в концентрації 7,5% недоцільне, адже показник розпадання знаходиться на верхній межі допустимих значень (28,66 хв). Одержані гранули не володіють достатньою міцністю, відразу ж руйнуються у порошок, а результати розпадання свідчать лише про розпадання самої оболонки капсули.

Наступним етапом досліджень стало вивчення розчинення капсул. Згідно з вимогами ДФУ, до розчину твердих лікарських засобів за 45 хв повинно перейти не менше 75% діючої речовини від її вмісту, зазначеного у розділі "Склад".

Вивільнення дібамку є незадовільним при використанні як 2,5% та і 5% розчину крохмального клейстера. Для подальших досліджень був вибраний в якості зволожувача 5% крохмальний клейстер, який дозволяє одержати більш стабільні гранули з механічної точки зору. У своїх досліджен-

нях ми застосовували натрію кроскармелозу в концентраціях до 5%, яку вводили на стадії змішування компонентів до зволоження маси 5% розчином крохмального клейстера.

Як показали дослідження, додавання вже мінімальних кількостей натрію кроскармелози приводить до значного підвищення вивільнення дібамку. При використанні 1% концентрації цієї допоміжної речовини одержали капсули, що повністю відповідають вимогам ДФУ, і за 45 хв переходить до розчину понад 80% лікарської субстанції.

На підставі проведених експериментів концентрацію 1% натрію кроскармелози слід вважати оптимальною у складі капсул дібамку.

Також було обґрунтовано введення кальцію стеарату та тальку в якості антифрикційних речовин для покращення плинності капсульної маси дібамку.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчені фізико-хімічні та технологічні властивості капсульних мас дібамку, що дозволило провести цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки капсульної форми дібамку.

2. Розроблені склад і технологія капсул дібамку. Вивчені показники якості капсул дібамку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Державна фармакопея України. Доп. 1 на підставі Європейської фармакопеї / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — Х.: РІРЕГ, 2004. — 494 с.
3. Кучеренко Л.І., Грошовий Т.А. Порівняльна оцінка допоміжних речовин при отриманні таблеток тіотриазоліну прямим пресуванням // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: Тези доп. III Міжнар. наук. практичн. конф. — Ч. 1. — Х.: Вид-во НФаУ, 2003. — С. 178.
4. Никитюк В.Г., Козлова Н.Г. // Провізор. — 2000. — №16. — С. 9-10.
5. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // Провізор. — 1999. — №5. — С. 20.
6. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // Фармаком. — 1999. — №5. — С. 6-9.
7. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // Фармаком. — 2001. — №1. — С. 42-46.
8. Никитюк В.Г., Шемет Н.А. // Фармаком. — 2001. — №2. — С. 61-66.
9. Никифорова О.В., Арзамасцев А.П., Крученков А.А. // Хим.-фармац. журн. — 1998. — №12. — С. 3-6.
10. Ошковський А.І., Геращенко І.І., Вільцанюк О.О. // Фармаком. — 2001. — №3. — С. 54-57.

11. Bigliardi P.L., Izakovic J., Weber J.M., Bircher A.J. // *Dermatol.* — 2003. — №207 (1). — P. 100-103.
12. Ferrero C., Munoz N., Velasco M.V. et al. // *Int. J. Pharm.* — 1997. — №147. — P. 11-21.
13. Gordon M.S., Rudraraju V.S., Dani K., Chowhan Z.T. // *Pharm. Sci.* — 1993. — №82 (2). — P. 220-226.
14. *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.
15. Hay W.P., Mueller P.O., Harmon B., Amoroso L. // *Vet. Surg.* — 2001. — №673 (3). — P. 223-227.
16. Liu L.S., Berg R.A. // *Biomed. Mater. Res.* — 2002. — №63 (3). — P. 326-332.
17. *Manufacturing of Gelatin Capsules. Capsule Technology International Ltd.* — Canada, Montreal, 1992. — 17 p.
18. Marschutz M.K., Caliceti P., Bernkop-Schnurch A. // *Pharm. Res.* — 2000. — №17 (12). — P. 1468-1474.
19. Montoro J., Valero A., Elices A. et al. // *Allergol. Immunopathol.* — 2000. — №28 (6). — P. 332-333.
20. *Pharmazeutische Technologie fuer Studium und Beruf / Rudolf Voigt. Unter Mitarb. von Manfred Bornschein.* — 8. Aufl.-Berlin: Ullstein Mosby, 1995. — 794 S.
21. *Scientia Pharmaceutica: Abstracts of 4-th Central European Symp. on Pharmaceutical Technology, 23-25 Sept. 2001.* — Suppl. 1, *Sci. Pharm.* 69. — 330 p.
22. Swarbrick Ed.J., Boyalan. J.C. — New-York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2002. — Vol. 3. — P. 2654-2668.

УДК 615.453.42:615.213

ВЫБОР ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КАПСУЛ ДИБАМКА

Н.А.Николайчук, Е.В.Гладух

Изучено влияние вспомогательных веществ в составе капсул дибамка на фармако-технологические свойства массы для капсулирования. Установлено, что определяющее влияние на свойства капсульной массы дибамка имеет количество лактозы моногидрата и крахмала картофельного в их составе. Показано, что для промышленного производства капсул необходимо использовать метод влажной грануляции.

UDC 615.453.42:615.213

THE CHOICE OF AUXILIARY SUBSTANCES FOR DEVELOPING DIBAMK CAPSULES

N.A.Nikolaychuk, Ye.V.Gladukh

The influence of auxiliary substances in the composition of Dibamk capsules on the pharmaceutical and technological properties of the mass for capsulation has been studied. It have been proven that the amount of lactose monohydrate and potato starch in the composition has a significant impact on the properties of Dibamk capsule mass. The wet granulation method has been shown to be used for the industrial production of capsules.