

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ КАПСУЛ АНДРОГЕННОЇ ДІЇ

О.І.Тихонов, К.П.Ромась, О.В.Бондаренко

Національний фармацевтичний університет

**Проведено комплекс фізико-хімічних та фарма-
ко-технологічних досліджень при розробці кап-
сул на основі аргініну та фенольного гідрофобно-
го препарату прополісу (ФГПП). Аналіз техно-
логічних характеристик суміші діючих субстан-
цій показав необхідність введення до складу но-
вого лікарського препарату антифрикційних та
вологорегулюючих речовин. Отримані результа-
ти дозволили встановити оптимальний вміст до-
поміжних речовин при розробці складу капсул
андрогенної дії.**

Одним з актуальних завдань фармацевтичної науки є розробка нових лікарських препаратів для лікування порушень репродуктивної функції у чоловіків, оскільки андрогенні захворювання в теперішній час мають тенденцію до зростання. Згідно з останніми даними ВООЗ у світі близько 150 млн чоловіків страждають на еректильну дис- функцію — неспроможність досягти та підтримувати ерекцію [4]. У кожного десятого чоловіка після досягнення 21 року виявляється еректильна дисфункція, у чоловіків віком від 40 до 69 років вона спостерігається у 52% випадків, а після 60 років кожен третій чоловік зовсім не здатен виконати статевий акт [3, 5].

Складною проблемою у сучасному суспільстві також є безпліддя, від якого страждає практично кожне шосте подружжя. Внесок чоловічого фактора у безпліддя відмічається приблизно у 50% випадків [2, 9, 16].

Аналіз фармацевтичного ринку вказує на те, що для лікування перерахованих вище захворювань використовуються головним чином препарати чоловічих статевих гормонів, які проявляють велику кількість побічних ефектів [17, 20]. Тому сучасні вчені роблять акцент на природні препарати, які містять натуральні компоненти, зокрема продукти бджільництва [7, 8, 15].

У зв'язку з цим на кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університе-

ту проводиться робота по розробці нового лікарського препарату андрогенної дії у вигляді капсул.

Як діючі речовини були вибрані амінокислота аргінін та фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) за рахунок наявності широкого спектра фармакологічних ефектів.

Аргінін — це аліфатична амінокислота (1-аміно-4-гуанідиновалеріанова кислота). За рахунок здатності утворювати оксид азоту (NO) у 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 аденоіндофізу [6, 14].

За рахунок вмісту понад 50% фенольних сполук ФГПП володіє широким спектром фармакологічної дії, а саме: антимікробної, протизапальної, противірусної, гепатопротекторної, капіляро-зміцнювальної, андрогенної, протипухлинної, репаративної, антиоксидантної та адаптогенної [8, 18, 21]. Співвідношення обраних діючих речовини було попередньо обґрунтовано.

Метою нашої роботи є вибір допоміжних речовин при розробці складу капсульованої лікарської форми на основі аргініну та фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) для лікування еректильної дисфункції та безпліддя.

Експериментальна частина

Дослідження по вивченю плинності суміші діючих речовин проводили за методикою ДФУ (2.9.16, с. 163-164), використовуючи метод лійки з вібропристроєм [1]. Для покращення плинності суміші для капсулювання були проведені дослідження з додаванням таких допоміжних речовин як аеросил, лактоза, крохмаль кукурудзяний, кальцію стеарат у кількості 0,5-1,5% та лактози моногідрат модифікований (FlowLac 100, MEGGLE GMBH, Німеччина) у кількості 1-10%. Отримані

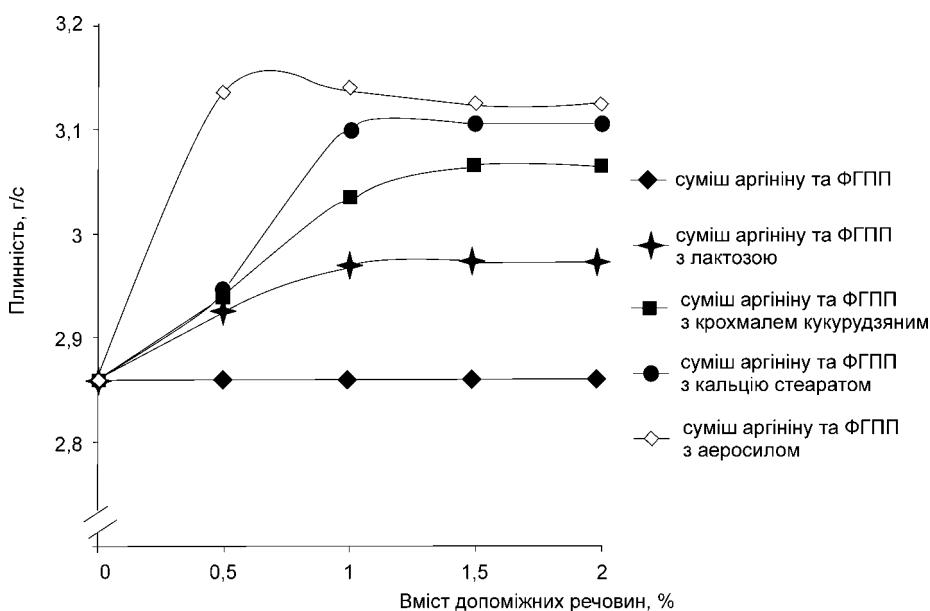


Рис. 1. Залежність плинності суміші аргініну та ФГПП від виду та вмісту допоміжних речовин.

Таблиця 1

Фізико-хімічні та технологічні властивості суміші аргініну та ФГПП ($n = 5$, $P = 95\%$)

Найменування показника	Значення
Плинність, г/с (с/100г)	$2,860 \pm 0,026$ ($35,002 \pm 0,265$)
Кут природного укусу, град.	$33,52 \pm 0,59$
Насипний об'єм, (V_0), мл	$176,440 \pm 1,586$
Насипний об'єм після усадки, (V_{10}), мл	$153,96 \pm 2,88$
Насипний об'єм після усадки, (V_{500}), мл	$133,200 \pm 3,908$
Насипний об'єм після усадки, (V_{1250}), мл	$130,400 \pm 3,218$
Здатність до усадки, ($V_{10}-V_{500}$), мл	$20,760 \pm 2,616$
Насипна густина, (m/V_0), г/мл	$0,568 \pm 0,006$
Насипна густина після усадки (m/V_{1250}), г/мл	$0,754 \pm 0,014$
Вологопоглинання при 100% відн. вол., 20°C, %	$13,81 \pm 0,12$

результати представлені на рис. 1, 2. Крім того, визначали величину кута природного укусу за допомогою транспортиру [13, 19].

Насипний об'єм, здатність до усадки, насипну густину до усадки та насипну густину після усадки суміші діючих субстанцій визначали за методикою ДФУ, 2.9.15, с. 163-163, використовуючи прилад 545Р-АК-3 Маріупольського ЗТО [1, 12]. Отримані результати проведених досліджень представлені в табл. 1.

Для визначення показника вологопоглинання суміші діючих речовин із додаванням вологорегуляторів поміщали у попередньо зважені блюкси діаметром $29 \pm 0,5$ мм і висотою 35 мм та ексикатор діаметром 140 мм. Проводили дослідження за наступних умов: температура навколошнього середовища — $18-20^\circ\text{C}$, вологість повітря — 100%, яку створювали за допомогою води очищеної. Як вологорегулятори були використані: магнію оксид, магнію карбонат легкий та аеросил. Визначення

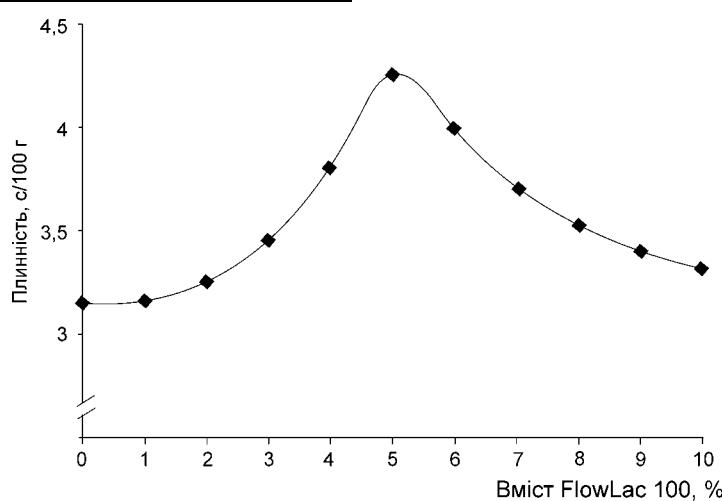


Рис. 2. Залежність плинності суміші для капсулювання від вмісту FlowLac 100.

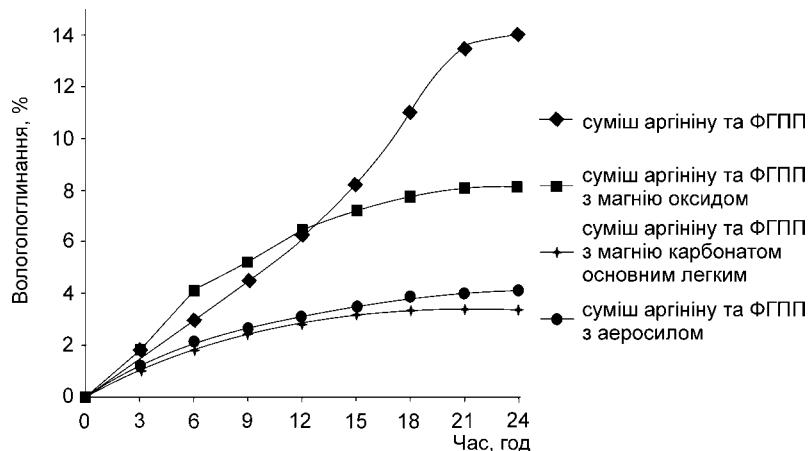


Рис. 3. Залежність вологопоглинання суміші для капсулювання зі вмістом різних допоміжних речовин від часу.

Таблиця 2

Вплив вмісту антифрикційних речовин на плинність суміші аргініну та ФГПП ($n = 5$, $P = 95\%$)

Досліджуваний об'єкт	Плинність, г/с (c/100г)	Кут природного укусу, град.
Суміш аргініну та ФГПП з 0,5% аеросилу	$3,136 \pm 0,048$ ($31,894 \pm 0,483$)	$32,08 \pm 0,34$
Суміш аргініну та ФГПП з 1% кальцію стеарату	$3,100 \pm 0,048$ ($32,260 \pm 0,497$)	$32,86 \pm 0,39$
Суміш аргініну та ФГПП з 0,5% аеросилу та 1% кальцію стеарату	$3,156 \pm 0,049$ ($31,672 \pm 0,487$)	$31,24 \pm 0,55$

проводили до встановлення рівноважного вологовмісту [10, 11]. Результати представлені на рис. 3.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей суміші діючих речовин (плинність, кут природного укусу, насипний об'єм, насипна густина, здатність до усадки, вологопоглинання) показали, що досліджувана суміш має незадовільне значення плинності та велику здатність до усадки (табл. 1).

Тому для покращення цього показника суміші були проведенні дослідження з додаванням таких антифрикційних речовин як аеросил, лактоза, крохмаль кукурудзяний, кальцію стеарат у кількості 0,5-1,5%.

Представлені результати на рис. 1 свідчать про те, що на якість плинності більш за все впливає аеросил у кількості 0,5% та кальцію стеарат у кількості 1%. Подальше збільшення вмісту цих речовин не є доцільним, оскільки показники плинності не покращуються.

У табл. 2 представлені результати досліджень плинності суміші діючих речовин з додаванням антифрикційних речовин: аеросилу 0,5%, кальцію стеарату 1% та їх суміші у співвідношенні 1:2 відповідно. Введення кальцію стеарату також дозволяє уникнути прилипання порошкоподібної

суміші до капсулонаповнюальної машини в процесі капсулювання.

Дані табл. 2 вказують на те, що найкращі показники плинності досягаються при введенні суміші аеросилу та кальцію стеарату у співвідношенні 1:2. Таким чином, введені до складу капсульної суміші аеросил та кальцію стеарат дозволили покращити показник плинності, але його значення не дозволяє проводити капсулювання суміші на обладнанні промислового виробництва.

Подальше покращення плинності суміші ми досягли додаванням лактози моногідрату модифікованого (FlowLac 100, MEGGLE GMBH, Німеччина), яка використовується для покращення плинності при виготовленні твердих лікарських засобів.

Для дослідження використовували FlowLac 100 у кількості від 1 до 10%. Використання 5% FlowLac 100 значно збільшує плинність суміші для капсулювання, що видно з отриманих результатів, представлених на рис. 2. Тому у якості антифрикційної речовини було введено до складу суміші для капсулювання FlowLac 100 у кількості 5%.

Крім того, суміш аргініну та ФГПП має незадовільні показники вологопоглинання, що може негативно вплинути на стабільність препарату у процесі зберігання. Тому було необхідним проведення досліджень по вибору вологорегулятора у складі суміші для капсулювання. Як вологорегулюючі речовини були використані: магнієм оксид, магнієм карбонат легкий та аеросил. Результати досліджень, які графічно представлені на рис. 3, показали, що при додаванні магнієм карбонату легкого капсульна суміш менше поглинає вологу.

Далі необхідно було визначити оптимальну концентрацію магнієм карбонату легкого у складі суміші для капсулювання.

Отримані результати досліджень по встановленню оптимальної концентрації магнієм карбонату легкого, які представлені у вигляді графіка на рис. 4, показали, що він значно зменшує поглинання вологи в концентрації 2% і подальше

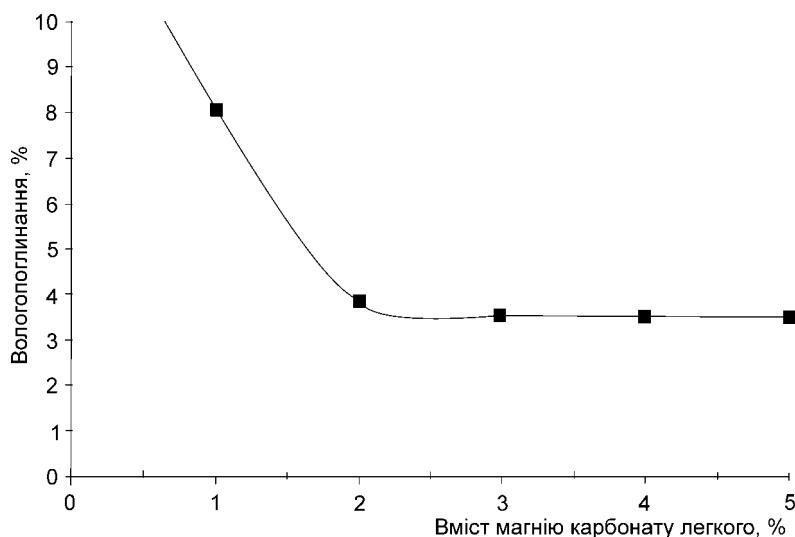


Рис. 4. Залежність вологопоглинання суміші для капсулювання від кількості вмісту магнію карбонату легкого.

Таблиця 3

Фізико-хімічні та технологічні властивості суміші для капсулювання при розробці капсул під умовою назвою “Апінін” ($n = 5$, $P = 95\%$)

Найменування показника	Значення
Плінність, г/с (с/100 г)	$4,26 \pm 0,19$ ($23,472 \pm 1,944$)
Кут природного укусу, град.	$29,20 \pm 0,23$
Насипний об'єм, (V_0), мл	$145,920 \pm 1,071$
Насипний об'єм після усадки, (V_{10}), мл	$140,240 \pm 1,697$
Насипний об'єм після усадки, (V_{500}), мл	$121,420 \pm 1,448$
Насипний об'єм після усадки, (V_{1250}), мл	$118,340 \pm 0,965$
Здатність до усадки, ($V_{10}-V_{500}$), мл	$18,820 \pm 1,534$
Насипна густина, (m/V_0), г/мл	$0,690 \pm 0,009$
Насипна густина після усадки (m/V_{1250}), г/мл	$0,850 \pm 0,011$
Вологопоглинання при 100% відн. вол., 20°C, %	$2,87 \pm 0,10$

збільшення концентрації магнію карбонату легкого не дає покращення результату.

Таким чином, комплекс проведених досліджень дозволив обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі нового лікарського препарату андрогенної дії на основі аргініну і ФГПП та визначити їх оптимальний вміст: аеросил — 0,5%, кальціо стеарат — 1%, FlowLac 100 — 5%, магнію карбонат основний — 2%. У табл. 3 представлені фізико-хімічні та технологічні властивості суміші для капсулювання, отриманої в результаті проведених досліджень. Як видно з табл. 3, завдяки введенню допоміжних речовин у склад отримана капсульна суміш має задовільну плінність для проведення капсулювання на автоматах промислового виробництва та задовільні показники вологопоглинання. Ці дані будуть використані при розробці проекту АНД на дану суміш для капсулювання під умовою назвою “Апінін”.

ВИСНОВКИ

1. Проведено комплекс фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень щодо вибору допоміжних речовин у складі капсул із аргініном та ФГПП.

2. Встановлена доцільність введення та оптимальна кількість допоміжних речовин при розробці складу капсул андрогенної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Карпенко Н.О., Бондаренко В.А., Кавон Н.С., Боріков О.Ю. // Фізіол. журн. — 2007. — Т. 53, №1. — С. 91-99.
3. Кочарян Г.С. // Укр. терапевт. журн. — 2005. — №4. — С. 83-87.
4. Лоран О.Б. // Междунар. эндокринол. журн. — 2007. — №6 (12). — С. 102-106.
5. Луцицький Є.В. // Междунар. эндокринол. журн. — 2005. — №2. — С. 34-38.
6. Степанов Ю.М., Кононов І.М., Журбіна А.І., Філіпова А.Ю. // Журн. АМН України. — 2004. — Т. 10, №2. — С. 339-351.
7. Тихонов О.І., Сидоренко О.В., Данкевич О.С. // Вісник фармації. — 2004. — №3 (39). — С. 28-31.
8. Тихонов О.І., 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.
9. Чадаєв В.Е., Козуб Н.И., Мирошниченко М.В. // Междунар. мед. журн. — 2007. — №4. — С. 79-82.
10. Чушов В.І., Бобрицька Л.О., Мандрика Л.О. та ін. // Вісник фармації. — 1999. — №2 (20). — С. 67-69.

11. Ferrero C., Munoz N., Velasko M.V. et al. // *Int. J. Pharm.* — 1997. — №147. — P. 11-21.
12. Gordon M.S., Rudraraju V.S., Dani K., Chowhan Z.T. // *Pharm. Sci.* — 1993. — №82 (2). — P. 220-226.
13. Guo Jian-Hwa // *Drug. Dev. and Ind. Pharm.* — 1996. — Vol. 19, №13. — P. 1541-1555.
14. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* — 6-th ed. / Ed. by A.Wade, P.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. Marcucci M.C. // *Apidologie.* — 1995. — №26. — P. 83-99.
19. Novak E., Osmobe D.W., Matheson J.E. // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* — 1991. — Vol. 17, №3. — P. 345-350.
20. *Pharmaceutische Technologie fur Studium und Beruf / R.Voigt. Unter Mitarb. von Manfred Bornschein.* — 8. Aufl. — Berlin: Wiesbaden: Ullstein Mosby, 1995. — 794 S.
21. *Prospects of creating of soft medications on the basis of phenolic hydrophobic propolis drug / T.G.Yarnykh, O.V.Lukienko, N.V.Khokhlenkova, G.R.Kozyr. XL Naykowa konferencja pszczelarska.* — Pulawy, 2003. — P. 138.

УДК 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2
ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕШЕСТВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА КАПСУЛ АНДРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

А.И.Тихонов, Е.П.Ромась, О.В.Бондаренко

Проведен комплекс физико-химических и фармакотехнологических исследований при разработке капсул на основе аргинина и фенольного гидрофобного препарата прополиса (ФГПП). Анализ технологических характеристик смеси действующих субстанций показал необходимость введения в состав нового лекарственного препарата антифибркционных и влагорегулирующих веществ. Полученные результаты позволили установить оптимальное содержание вспомогательных веществ при разработке состава капсул андрогенного действия.

UDC 615.453.43:615.21:577.175.62:638.135:577.112.385.2
SUBSTANTIATION OF CHOICE AUXILIARY SUBSTANCES AT DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF CAPSULES WITH ANDROGENIC ACTION

A.I.Tikhonov, Ye.P.Romas, O.V.Bondarenko

The complex of physico-chemical and technological researches at development of capsules on the basis of arginin and phenolic hydrophobic preparation of propolis (PHPP) are conducted. The analysis of technological descriptions mixture of active substances showed the necessity of introduction in the composition new medicinal preparation of sliding and absorption moisture matters. The got results allowed setting optimum maintenance of auxillary substances at development composition of capsules with androgenic action.