

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.453.6 [582.998.16+547.461.4]

## РОЗРОБКА КАПСУЛЬОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ ТА БУРШТИНОВУ КИСЛОТУ

І.Є.Цокало, О.І.Зайцев

Національний фармацевтичний університет

**Проведені дослідження з розробки капсульованої лікарської форми, що містить екстракт ехінацеї пурпурової в поєднанні з кислотою бурштиновою у співвідношенні 2:1. Встановлено вплив допоміжних речовин на технологічні характеристики маси для капсулювання та показники якості отриманих капсул.**

Профілактика та лікування наслідків стресу, у тому числі синдрому хронічної втоми та неспецифічного адаптаційного синдрому, підвищення захисних сил та опірності інфекціям, прискорення поновлення функціональних резервів організму є однією з актуальних медичних та соціальних проблем охорони здоров'я України [8-18]. У вітчизняній та закордонній медицині в останні роки велика увага приділяється застосуванню лікарських препаратів у раціональній лікарській формі. У зв'язку з цим усе більшого значення набувають капсульовані лікарські форми, що відрізняються високою біодоступністю [6]. Особливе місце займають тверді желатинові капсули, що містять сипкі наповнювачі. Це обумовлено як агрегаційним станом більшості лікарських речовин, так і високою технологічністю процесу капсулювання таких наповнювачів [1].

Метою нашої роботи було створення твердої лікарської форми у вигляді капсул на основі екстракту ехінацеї пурпурової у поєднанні з кислотою бурштиновою у співвідношенні 2:1 під умовою назвою “Ехінаян-капс”.

### Експериментальна частина

З метою розробки та визначення технологічних параметрів одержання комбінованих капсул були вивчені основні фармакотехнологічні та фізико-хімічні властивості субстанцій: екстракту сухого ехінацеї пурпурової та кислоти бурштинової за відомими методиками [4]. Результати досліджень наведені у таблиці.

З метою визначення оптимальної концентрації зволожувача компонентів лікарської форми використовували 15% і 20% розчини плазидону К-25 (ПВП) і досліджували фракційний склад мас для

капсулювання шляхом фракціювання їх крізь набір сит з розміром від 0,063 до 2,0 мм. Результати досліджень наведені на рис. 1.

У зв'язку з тим, що компонент лікарського препарату — екстракт ехінацеї пурпурової є гігроскопічною субстанцією, виникла необхідність введення до складу досліджуваної лікарської форми аеросилу марки силойд AL<sub>1</sub> FP з високими вологосорбційними властивостями [11]. Були досліджені маси для капсулювання, що містили 2-4% аеросилу марки силойд AL<sub>1</sub> FP за показниками вологоглиняння при 100% відносній вологості повітря згідно з відомими методиками [7].

Результати експериментальних даних представліні на рис. 2. В якості ковзної речовини використовували магнію стеарат. Ця антифрикційна речовина проявляє слабку здатність до деформації.

Дрібнодисперсні частки магнію стеарату мають гладку поверхню і, розміщуючись на поверхні великих часток, згладжують їх шорстку структуру, а також створюють пластичну плівку на поверхні зіткнення гранул з металевими частинами капсульного обладнання [6].

Завдяки ковзним та змащуючим властивостям у процесі підпресовки маси для капсулювання долається тертя між поверхнею часток капсульованої маси, які стикаються між собою, стінками завантажувальної лійки і поєднальних патрубків подачі маси для капсулювання при наповненні капсул.

Дослідження тесту “Розпадання” препарату “Ехінаян-капс” показало, що час розпадання лабораторних зразків складає біля 14 хв, що не зовсім достатньо, бо в умовах промислового виробництва капсул з підпресовою, цей час буде збільшуватись і розпадання не буде відповідати вимогам ДФУ до капсульованої лікарської форми. Тому до складу капсул необхідно ввести розпушувач. В якості розпушувача були досліджені такі допоміжні речовини як натрію крохмаль гліколят та натрію кроскармелоза [3].

Встановлено, що найкращими розпушуючими властивостями володіє у даному складі компо-

Таблиця

Результати досліджень фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) та кислоти бурштинової

Досліджувані параметри субстанцій	Одиниці вимірювання	Показники	
		ехінацея пурпурова (екстракт сухий)	кислота бурштинова
Насипна густина: а) до ущільнення б) після ущільнення ( $m/V_{1250}$ )	г/мл	$0,45 \pm 0,01$ $0,62 \pm 0,01$	$0,67 \pm 0,02$ $0,70 \pm 0,01$
Плинність	с/100 г зразка або (г/с)	$175,0 \pm 38,6$ ( $0,6 \pm 0,1$ )	$33,3 \pm 1,1$ ( $3,0 \pm 0,1$ )
Кут природного укусу	град.	$49,0 \pm 1,0$	$41,0 \pm 1,0$
Вміст вологи	%	$3,00 \pm 0,15$	$0,25 \pm 0,10$

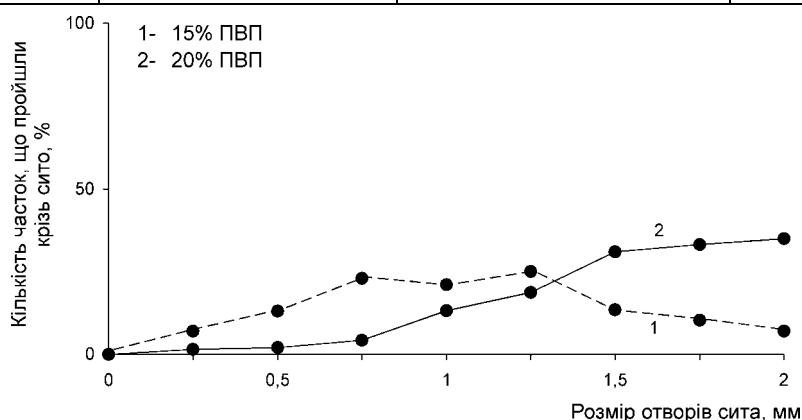


Рис. 1. Результати досліджень впливу концентрації зволожувача на міцність отриманих гранул маси для капсулювання.

нентів лікарської форми натрію кроскармелоза у кількості 5%.

Представляло інтерес визначення тесту "Розчинення" капсул "Ехінаян-капс" з різною кількістю натрію кроскармелози.

Відомо, що розчинення характеризує процес вивільнення діючих речовин з лікарської форми і, на думку багатьох авторів, є більш показовим, ніж розпадання. Тому тест на швидкість вивільнення діючих речовин незамінний при розробці оптимального складу та параметрів технологічного процесу одержання лікарської форми. Встановлено, що саме розчинність у більшій мірі залежить від підбору допоміжних речовин у складі препарату, ніж розпадання [2].

Тест "Розчинення" капсульованої лікарської форми "Ехінаян-капс" проводили на приборі типу "Кошик, що обертається" — 545-АК-7.

Для кожної серії капсул (з вмістом натрію кроскармелози 4%, 5% та 6%) розраховували кількість кислоти бурштинової, що перейшла у розчин (у відсотках від вмісту в капсулі — 0,1 г, що приймається за 100%). Результати досліджень представлені на рис. 3.

Дослідження показників якості препарату "Ехінаян-капс" проводили згідно з ДФУ за такими показниками: зовнішній вигляд, ідентифікація, середня маса і однорідність маси, розпадання, розчинення, кількісний вміст діючих речовин, мікробіологічна чистота.

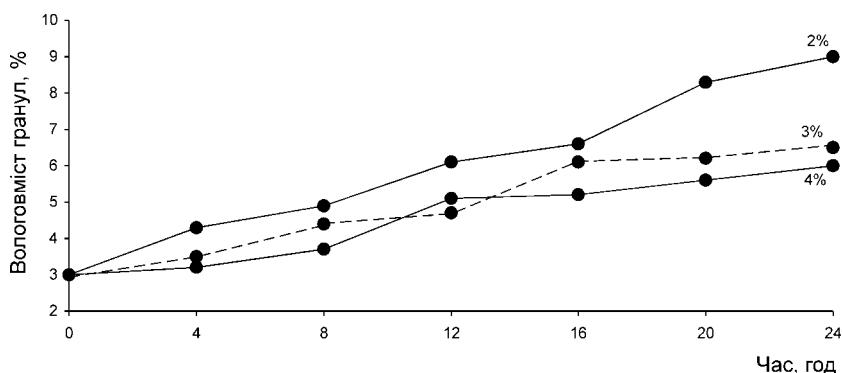


Рис. 2. Вплив аеросилу марки силоїд AL<sub>1</sub> FP на вологопоглинання маси для капсулювання.

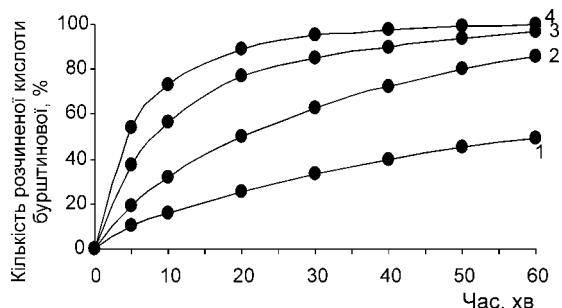


Рис. 3. Вплив концентрації натрію кроскармелози на розчинність препарату "Ехінаян-капс":  
 1 – капсули без натрію кроскармелози;  
 2 – капсули з вмістом 4% натрію кроскармелози;  
 3 – капсули з вмістом 5% натрію кроскармелози;  
 4 – капсули з вмістом 6% натрію кроскармелози.

Для визначення терміну придатності проведено аналіз п'яти експериментальних серій капсул "Ехінаян-капс" з проміжком через кожні 6 місяців зберігання.

### Результати та їх обговорення

Результати досліджень фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) та кислоти янтарної зведені до таблиці.

Дослідження фармакотехнологічних показників показало, що діючі речовини мають недостатню плинність, яка має велике значення у технології капсульованих лікарських форм. Тому з метою підвищення плинності маси для капсулювання необхідно застосувати метод вологого гранулювання.

Проведені дослідження по вибору допоміжних речовин показали, що лактози моногідрат зволожувати з екстрактом ехінацеї пурпурової не доцільно, бо отримана маса не технологічна і не піддається вологому гранулюванню, залипаючи на гранулювальному ситі. Позитивний результат спостерігається при застосуванні кальцію гідрофосфату. Це хімічно інертна допоміжна речовина по відношенню до усіх активних інгредієнтів лікарських форм, тому препарати, що містять фосфати кальцію, мають добру стабільність протягом терміну зберігання. Крім того, це фізіологічно цінне джерело кальцію та фосфору для організму людини [5].

Кращими зв'язуючими властивостями володіє 20% розчин піазидону К-25 (ПВП), який дозволяє отримати більш міцні гранули з меншою кількістю дрібної фракції, що позитивно позначається на плинності маси для капсулювання і добре видно з рис. 1.

Оптимальною кількістю аеросилу марки силоді AL<sub>1</sub> FP є 3%, що видно з рис. 2, враховуючи

герметичність твердої желатинової капсули та контурної чарункової упаковки, в яку будуть розфасовані у подальшому капсули. Як показали дослідження, 2% аеросилу марки силоді AL<sub>1</sub> FP необхідно додати на операції зволоження компонентів, а 1% – на операції обпудрення маси для капсулювання.

Необхідне вивільнення кислоти бурштинової від вмісту її в капсулах забезпечує 5-6% натрію кроскармелози за 45 хв при режимі перемішування 100 об/хв, як це видно з рис. 3. Тому до складу капсул вводимо цю допоміжну речовину у кількості 5,4%. При цьому вміст капсул "Ехінаян-капс" буде складати 0,4 г, що відповідає об'єму капсули №1.

Показники якості розроблених капсул повністю відповідають вимогам ДФУ.

Результати досліджень стабільності капсул "Ехінаян-капс" показали, що кількісний вміст діючих речовин препарату (гідроксикоричних кислот та кислоти бурштинової) в капсулах не відрізняється від вихідних даних, що підтверджує правильність вибраного складу препарату.

Таким чином, доведено, що розроблений препарат – "Ехінаян-капс" відповідає необхідним показникам якості для даної лікарської форми.

Результати проведених доклінічних досліджень розробленого препарату показали, що запропонована композиція чинить адаптогенну дію, за якою переважає препарат порівняння – БАД "Ехінацею бурштинову" виробництва АОЗТ "Антивірал", Росія. Це дозволяє стверджувати, що застосування комплексного препарату, який містить 200 мг екстракту ехінацеї пурпурової та 100 мг кислоти бурштинової, в клінічних умовах здатне підвищувати резистентність організму до стресу та інших складних умов навколишнього середовища.

На запропоновану фармацевтичну композицію у формі капсул з адаптогенною дією подано заявку про видачу патента України на корисну модель.

### ВИСНОВКИ

1. В результаті проведення досліджень фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників діючих речовин лікарської форми – ехінацеї пурпурової (екстракту сухого) та кислоти бурштинової співвідношенням 2:1 запропоновано склад і технологію препарату "Ехінаян-капс".

2. Визначено вплив допоміжних речовин на показники якості отриманих капсул.

3. Доведена стабільність препарату протягом 2-х років зберігання у сухому, захищенному від світла місці при температурі від 15 до 25°C.

### ЛІТЕРАТУРА

- Бондаренко О.В. Розробка і стандартизація промислових технологій виробництва твердих лікарських форм на основі валеріани лікарської, м'яти перцевої і меліси: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.03 / ДП "Державний науковий центр лікарських засобів". – Х., 2008. – 20 с.

2. Васенда М.М., Белей Н.М., Демчук М.Б. та ін. // Фармац. часопис. — 2009. — №4. — С. 77-80.
3. Воскобойникова И.В., Сокольская С.Б., Тюляев И.И. и др. // Фармация. — 2005. — №2. — С. 35-37.
4. Державна фармакопея України: Доп. 2 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 1-е вид. — Х.: ДП "Науковий експертний центр", 2008. — 620 с.
5. Загорій В.А., Дорошенко Т.Ю., Баула О.П. // Фармац. журн. — 2000. — №4. — С. 15-20.
6. Никитюк В.Г. Капсулы. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов. — Т. 2. — Х.: ООО "Рирег", 2000. — 784 с.
7. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: Учебник для студентов фармац. вузов (факультетов) / Под ред. И.И.Краснюка. — М.: "Академия", 2005. — 440 с.
8. Barnes J., Anderson L.A., Gibbons S., Phillipson J.D. // J. Pharmacy and Pharmacol. — 2005. — Vol. 57, №8. — P. 929-954.
9. Barrett B., Vohmann M., Calabrese C. // J. Family Practice. — 1999. — Vol. 48, №8. — P. 628-635.
10. Caruso T.J., Gwaltney J.Jr. // Clinical Infect. Dis. — 2005. — Vol. 40, №6. — P. 807-810.
11. Faure A., York P., Rowe R.C. // Eur. J. of Pharmac. and Biopharmac. — 2001. — Vol. 52, №3. — P. 269-277.
12. Goel V., Lovlin R., Chang C. et al. // Phytotherapy Res. — 2005. — Vol. 19, №8. — P. 689-694.
13. Gunning K. // The Western J. of Med. — 1999. — Vol. 171, №3. — P. 198-200.
14. Hemila H. // Clinical Infect. Dis. — 2005. — Vol. 41, №5. — P. 762-763.
15. Hill L.L., Foote J.C., Erickson B.D. et al. // J. of Clinical Pharmacy and Therapy. — 2006. — Vol. 31, №6. — P. 599-604.
16. Islam J., Carter R. // Southern Med. J. — 2005. — Vol. 98, №3. — P. 311-318.
17. Sperber S.J., Shah L.P., Gilbert R.D. et al. // Clinical Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38, №10. — P. 1367-1371.
18. Weber W., Taylor J.A., Stoep A.V. et al. // The J. of Alternative and Complementary Medicine. — 2005. — Vol. 11, №6. — P. 1021-1026.

УДК 615.453.6 [582.998.16+547.461.4]

РАЗРАБОТКА КАПСУЛИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, КОТОРАЯ СОДЕРЖИТ ЭКСТРАКТ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ И ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ

И.Е.Цокало, А.И.Зайцев

Проведены исследования по разработке капсулированной лекарственной формы, содержащей экстракт эхинацеи пурпурной в комбинации с кислотой янтарной соотношением 2:1. Установлено влияние вспомогательных веществ на технологические характеристики массы для капсулирования и показатели качества полученных капсул.

UDC 615.453.6 [582.998.16+547.461.4]

DEVELOPMENT OF THE CAPSULAR DOSAGE FORM CONTAINING ECHINACEAE PURPUREA EXTRACT AND SUCCINIC ACID

I.Ye.Tsokalo, O.I.Zaitsev

The study on development of the capsular dosage form containing purple coneflower (*Echinaceae purpurea*) extract and succinic acid (2:1 V/V) has been carried out. The effects of excipients on the manufacturing characteristics of the mass for encapsulation and the quality data of the capsules obtained has been found.