

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ КАПСУЛ ІЗ СУХОЮ НАСТОЙКОЮ КРОПИВИ СОБАЧОЇ

Дмитрієвський Д.І., Данилов С.А., Штриголь С.Ю., Комісаренко А.М.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кропива собача – одна з найбільш широко використовуваних лікарських рослин седативної дії. Найвідоміший препарат кропиви собачої – настойка застосовується як заспокійливий засіб при підвищенні нервового збудження, на ранніх стадіях гіпертонічної хвороби, при порушеннях сну. Вона має переваги перед препаратами іншої лікарської рослини валеріани і за ефективністю, і за відсутністю побічної дії. Завдяки цьому їй надають переваги за необхідності седативного ефекту в педіатрії, при вагітності та вигодовуванні груддю. Але для цих категорій пацієнтів необхідно дуже ретельно оцінювати співвідношення користі та ризику [1, 4, 5].

Враховуючи усі недоліки, притаманні спиртовмісним препаратам: обмеження у використанні в дитячому віці, вагітним жінкам і жінкам, які годують, водіям та іншим особам (диспетчери, оператори та ін.), яким протипоказана пригнічувальна дія на ЦНС; особам, що відвикають від алкогольної залежності тощо [3-5], а також підвищений попит на препарати рослинного походження, нами одержана суха настойка кропиви собачої, при виготовленні якої спирт етиловий, за допомогою якого були вилучені біологічно активні та супутні речовини з рослинної сировини, заміщений на суху допоміжну речовину, якою можуть бути сахароза, фруктоза, глюкоза, маніт, сорбіт, лактоза та інші моно- і дицукри або декстрини [3].

У процесі наступного фітохімічного дослідження одержаної сухої настойки у порівнянні з вихідною офіційною настоякою з визначенням у їх складі гіперозиду, рутину, іридоїдів методом тонкошарової хроматографії та вмісту флавоноїдів доведено, що отримана суха настойка відповідає вимогам Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї щодо наявності цих біологічно активних сполук [3]. Проведені фармакологічні дослідження довели, що суха настойка кропиви собачої має такі переваги перед препаратом порівняння (офіційною настоякою): більш виражена та вибіркова седативна дія в еквівалентній дозі за критерієм зменшення емоційної збудливості без пригнічення уваги, орієнтовно-дослідницької діяльності та погіршення координації рухів, менша токсичність [7, 8].

Одержані результати дають підставу вважати, що клінічне використання отриманої сухої настойки дозволить отримати вибірковий седативний вплив на ЦНС без загальнопригнічувальної дії, притаманної офіційній настойці кропиви собачої та розширити контингент пацієнтів за рахунок таких категорій, яким протипоказані спиртовмісні фармацевтичні препарати. Додатковою перевагою сухої настойки є можливість її використання у вигляді більш стабільних та зручних для пацієнтів різних вікових категорій твердих лікарських форм: гранул, таблеток, капсул [10-12].

Метою роботи є вибір допоміжних речовин при розробці складу капсул із сухою настойкою кропиви собачої.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були суха настойка кропиви собачої (СНКС), що виготовлена шляхом заміщення етанолу 70% на сахарозу, допоміжні речовини (ДР) з антифрикційними і вологорегулювальними властивостями [6]: аеросил, неусилін (магнію алюмометасилікат), магнію карбонат основний, кальцію стеарат та порошкові маси для капсулювання, що являють собою суміші СНКС з допоміжними речовинами.

Фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості досліджуваних порошкових мас (плинність, кут природного укосу, насипний об'єм та насипний об'єм після усадки, насипна густина та насипна густина після усадки) вивчали за методиками ДФУ 2.0 (п. 2.9.34 та 2.9.36), використовуючи прилад Маріупольського ЗТО лійку з вібропристроєм та прилад 545Р-АК-3 [2, 9].

Для визначення показника водопоглинання суміш СНКС із додаванням вологорегуляторів поміщали у попередньо зважені бюкси діаметром $30 \pm 0,5$ мм висотою 35 мм в ексікатор діаметром 140 мм. Дослідження проводили за таких умов: температура – $20 \pm 1^\circ\text{C}$, вологість повітря – 100%, яку підтримували за допомогою води очищеної. Визначення проводили до установаження рівноважного вологовмісту [2]. Результати наведено в табл. 1-3 та на рис 1 і 2.

Результати та обговорення. Результати дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей СНКС (плинність, кут природного укосу, насипний об'єм, насипна густина, здатність до усадки, водопоглинання) показали, що досліджувана субстанція має незадовільні значення плинності, водопоглинання та значну здатність до усадки (табл. 1).

Таблиця 1

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

Показник	Значення
Плинність, г/с (с/100 г)	$3,156 \pm 0,024$ ($31,686 \pm 0,245$)
Кут природного укосу, град.	$45,50 \pm 0,60$
Насипний об'єм (V_0), мл	$62,50 \pm 1,55$
Насипний об'єм після усадки (V_{10}), мл	$58,85 \pm 2,34$
Насипний об'єм після усадки (V_{500}), мл	$54,06 \pm 2,65$
Насипний об'єм після усадки (V_{1250}), мл	$52,35 \pm 2,80$
Здатність до усадки ($V_{10} - V_{500}$), мл	$4,792 \pm 2,135$
Насипна густина (m/V_0), г/мл	$0,724 \pm 0,016$
Насипна густина після усадки (m/V_{1250})	$0,864 \pm 0,022$
Вологопоглинання при 100% відносній вологості, 20°C , %	$14,62 \pm 0,12$

Тому для поліпшення цих показників були проведені дослідження з додаванням ДР з антифрикційними та вологорегулювальними властивостями у кількості 0,5-2%.

Наведені на рис. 1 дані свідчать, що плинність СНКС можна значно покращити за допомогою добавлених ДР з антифрикційними властивостями. У

концентрації 0,5% більше за все впливає аеросил, а у концентрації 1% – неусилін. Вплив на цей показник кальцію стеарату та магнію карбонату основного був значно меншим.

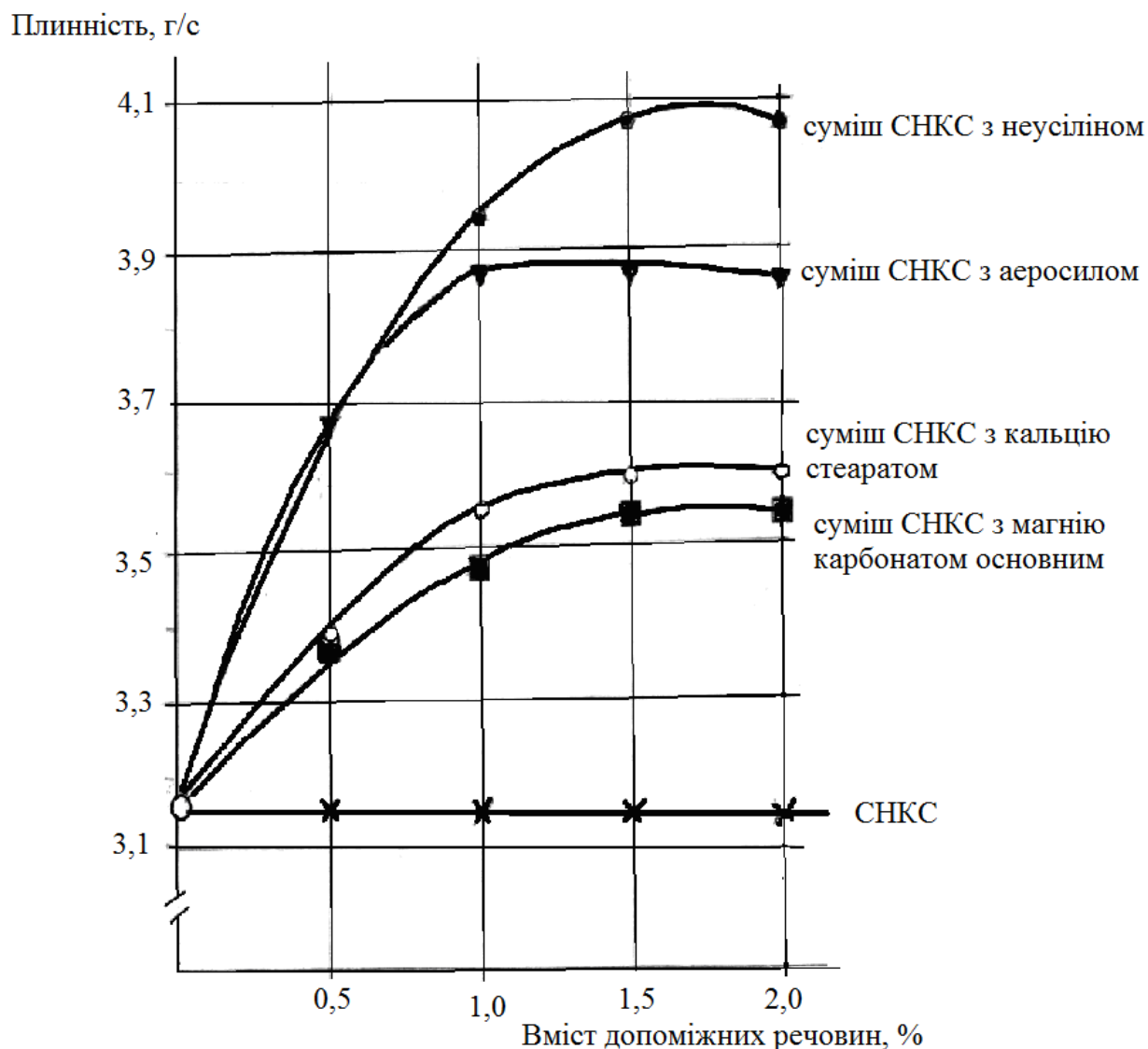


Рис. 1. Вплив допоміжних речовин на плинність їх сумішей із СНКС

У табл. 2 наведено результати дослідження як плинності, так і насипної густини сумішей СНКС із використаними ДР, які є найбільш важливими показниками якості при приготуванні капсульних лікарських форм і в подальшому визначають можливість чи неможливість наповнення твердих капсул. Як видно із наведених даних, підвищення плинності по-різному впливає на насипну густину досліджуваних сумішей: неусилін і магнію карбонат основний підвищують, а аеросил і кальцію стеарат, навпаки, знижують цей показник.

Таблиця 2
Вплив вмісту антифрикційних речовин на плинність та насипну густину їх сумішей із СНКС (n = 5, P = 95%)

Досліджуваний об'єкт	Плинність, г/с	Насипна густина, г/см ³
Суша настойка кропиви собачої (СНКС)	3,156 ± 0,024	0,724 ± 0,016
Суміш СНКС з 0,5% аеросилу	3,640 ± 0,018	0,712 ± 0,014
Суміш СНКС з 1% неусиліну	3,982 ± 0,026	0,744 ± 0,020
Суміш СНКС з 1% кальцію стеаратом	3,376 ± 0,018	0,718 ± 0,024
Суміш СНКС з 2% магнію карбонатом основним	3,320 ± 0,020	0,765 ± 0,014
Суміш СНКС з 1% неусиліну та 2% магнію карбонатом основним	4,20 ± 0,016	0,785 ± 0,034

Отже, введення до складу суміші для капсулювання неусиліну і магнію карбонату основного у співвідношенні 1 : 2 дозволяє покращити плинність та насипну густину капсульних мас. Використання з цією метою аеросилу, який показав позитивний вплив на плинність досліджуваної суміші було небажаним через виникнення труднощів з його введенням до складу капсульної маси через його легкість та пухкість (висока питома поверхня).

Наступним кроком наших досліджень була корекція незадовільного показника вологопоглинання СНКС (табл. 1), що може негативно вплинути на стабільність препарату в процесі зберігання. Однак до складу суміші для капсулювання нами вже відібрані ДР з вологорегулювальними (адсорбційними) властивостями. Дослідження їх впливу у визначених концентраціях (неусиліну – 1%, магнію карбонату основного – 2%) на вологопоглинання (рис. 2) дозволило зробити висновок, що і цей показник знаходиться у відповідних межах [2, 10, 12].

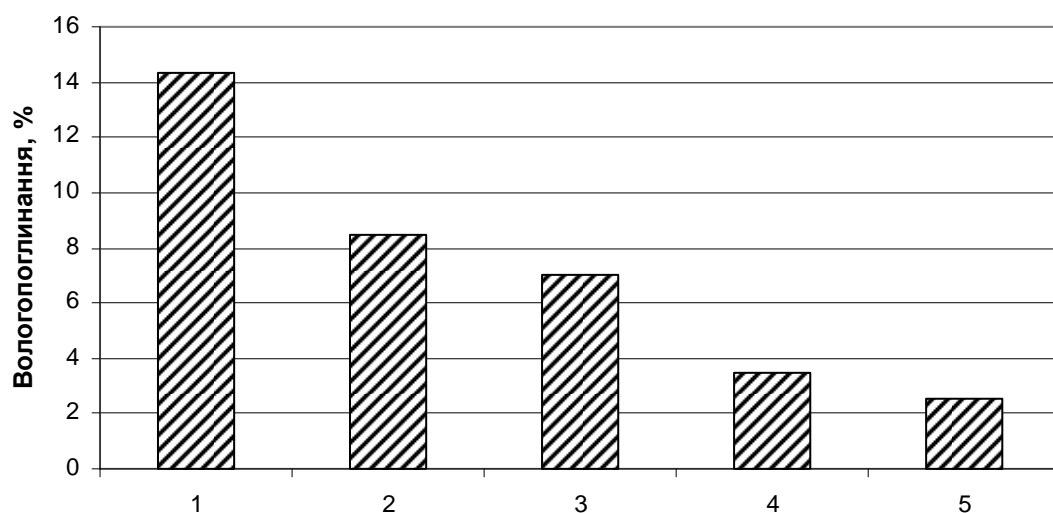


Рис. 2. Вплив допоміжних речовин на вологопоглинання їх сумішей із СНКС (24 год, 20°C, вологість 100%): 1 – СНКС; 2 – суміш СНКС із кальцію стеаратом (1%); 3 – суміш СНКС із магнію карбонатом основним (2%); 4 – суміш СНКС з аеросилом (0,5%); 5 – суміш СНКС із неусиліном (0,5%)

Отже, комплекс проведених досліджень дозволив обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі нового лікарського препарату седативної дії на ос-

нові сухої настойки кропиви собачої та визначити їх раціональний склад: неусилін – 1%, магнію карбонат основний – 2%.

Таблиця 3

Фізико-хімічні і технологічні властивості суміші для капсулювання при розробці капсул «Леосед» ($n = 5$, $p = 95\%$)

Показник	Значення
Плинність, г/с (с/100 г)	$4,20 \pm 0,16$ ($23,810 \pm 2,045$)
Кут природного укусу, град.	$30,50 \pm 1,20$
Насипний об'єм (V_0), мл	$68,75 \pm 2,46$
Насипний об'єм після усадки (V_{10}), мл	$65,15 \pm 1,80$
Насипний об'єм після усадки (V_{500}), мл	$60,60 \pm 2,15$
Насипний об'єм після усадки (V_{1250}), мл	$54,84 \pm 1,12$
Здатність до усадки ($V_{10} - V_{500}$), мл	$4,25 \pm 1,36$
Насипна густина (m/V_0), г/мл	$0,785 \pm 0,034$
Насипна густина після усадки (m/V_{1250})	$0,872 \pm 0,065$
Вологопоглинання при 100% відносній вологості, 20°C, %	$2,45 \pm 0,22$

У табл. 3 наведено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості суміші для капсулювання, отриманої в результаті проведених досліджень. Як видно з табл. 3, завдяки уведенню ДР до складу отриманої маси для капсулювання вона має задовільну плинність і стабільну насипну густину для проведення капсулювання на автоматах промислового виробництва та задовільні показники вологопоглинання. Одержані дані будуть використані при опрацюванні проектів НД на суміш для капсулювання під умовною назвою «Леосед».

Висновки

1. Проведено комплекс фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень щодо вибору допоміжних речовин у складі капсул із сухою настоякою кропиви собачої.
2. Для поліпшення плинності, насипної густини та вологопоглинання обґрунтовано уведення до складу капсульних мас допоміжних речовин з антифрикційними та вологорегулювальними властивостями у таких концентраціях: неусилін – 1%, магнію карбонат основний – 2%.

Література

1. Гудзенко О.П. Актуальні аспекти ринку дитячих лікарських форм в Україні / О.П. Гудзенко, О.Д. Неміятих // Фармац. журн. – 2008. – № 6. – С. 26-31.
2. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: ДП «УНФЦЯЛЗ», 2014. – Т. 1. – 1128 с.
3. Доцільність створення та розробка технології нової лікарської форми рослинних препаратів – суха настойка / І.Д. Дмитрієвська, С.А. Данилов, Д.І. Дмитрієвський та ін.. // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 4-8.

4. Дмитрієвський Д.І. Розробка лікарських препаратів для педіатрії: реалії та перспективи / Д.І. Дмитрієвський, О.Д. Неміятих // Фармаком. – 2008. – № 3. – С. 41-46.
5. Довідник лікарських засобів / за ред. В.Т. Чумака. – К.: Моріон, 2007. – Т. II. – С. 405-407.
6. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищих фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
7. Порівняльне вивчення нейропротекторної активності препаратів собачої кропиви / С.А. Данилов, С.Ю. Штриголь, Д.І. Дмитрієвський та ін. // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 64-68.
8. Седативна дія та вплив препаратів собачої кропиви на тривожність, пам'ять, депресивну поведінку й фізичну витривалість / С.А. Данилов, С.Ю. Штриголь, Д.І. Дмитрієвський та ін. // Актуальні проблеми медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Том 11, вип. 2 (34). – С. 19-22.
9. Чубка М.Б. Алгоритм розробки складу і технології твердих капсул із комплексним густим екстрактом та ефірними оліями / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Т.А. Грошовий // Фармац. часопис. – 2014. – № 1. – С. 47-51.
10. Чубка М.Б. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул. Повідомлення 1. Допоміжні речовини при створенні твердих капсул / М.Б. Чубка, Т.А. Грошовий, Л.В. Вронська // Фармац. часопис. – 2010. – № 2. – С. 91-95.
11. <http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Broschueren/Fuji-Neusilin.pdf>.
12. Stegeman S. Hard gelatin capsules today and tomorrow. – Capsugel Library. – 2002. – Р. 4-16.