

УДК 615.014.21: 615.073/.074

І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, О. В. Грудько

Національний фармацевтичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ МАСИ ДЛЯ ІНКАПСУЛЮВАННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ КАРДІОТОНІЧНОЇ ДІЇ

Наведено результати досліджень з вибору допоміжних речовин при розробці складу та технології комплексного препарату кардіотонічної дії. Вивчено біофармацевтичні фактори, що впливають на біодоступність діючих речовин. Обґрунтовано вибір допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Ключові слова: біофармацевтичні фактори; допоміжні речовини; розчинність; вивільнення; змочуваність

ВСТУП

Біофармацевтичні дослідження свідчать, що фармакологічний ефект препарату є результатом впливу багатьох чинників, від яких залежить поведінка лікарської речовини в організмі людини [8]. До них можна віднести правильність вибору діючих і допоміжних речовин, раціональність технології, умови зберігання. Здатність діючих речовин цілеспрямовано впливати тільки на патологічні процеси з мінімальними побічними ефектами є одним із найважливіших критеріїв при створенні нових препаратів. Не менш важливим є оптимальний вибір допоміжних речовин, який дозволяє забезпечити максимальний терапевтичний ефект діючих компонентів лікарського засобу, зменшити побічні ефекти, а в деяких випадках посилити дію введеної субстанції [10]. Тому дослідження впливу допоміжних речовин на технологічні показники, біодоступність активних інгредієнтів та стабільність препарату протягом терміну зберігання є актуальною задачею при розробці лікарських засобів [7, 9].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами дослідження були лікарські субстанції рослинних екстрактів плодів глоду і трави меліси, тіотриазоліну, дипіридамолу. Як допоміжні речовини у роботі були використані вода, крохмаль картопляний, лактоза, бентоніт, метилцелюлоза (МЦ), мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), полівінілпіралідон (ПВП). Техно-

логічні властивості визначали за методиками Державної фармакопеї України (ДФУ) 1-го видання [3]. Процес одержання гранул проводили в лабораторних умовах шляхом продавлювання через перфоровані пластини з діаметром отворів 3,0 мм, внаслідок чого отримували вологі гранули і піддавали їх висушуванню у сушильній шафі при температурі 600С. Після сушки гранули калібрували.

Для визначення кута змочування (θ) використовували метод краплі. На заздалегідь затаблетовані зразки порошоків наносили краплю рідини (2-4 мкл), фотографували її відразу, а також через 15 с та через 10 хв після початку експерименту.

Зміну кута змочування визначали за формулою:

$$\Delta\theta = \theta - \theta_1,$$

де: θ — початкова величина кута змочування;

θ_1 — величина кута протягом експерименту.

Визначення біодоступності лікарської форми проводили дослідженням з вивчення розчинності відповідно до вимог ДФУ 1-го вид., використовуючи прилад з кошиком.

Середовище розчинення — 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої, об'єм середовища розчинення — 900 мл, швидкість обертання — 150 об./хв, час розчинення — 45 хв, температура розчинення — $37,0 \pm 0,5$ °С.

Для визначення відбирали 10 капсул. Для випробування в кошик вміщували капсули і через 45 хв відбирали 25 мл із центру склянки для розчинення і фільтрували крізь паперовий

© І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, О. В. Грудько, 2009

фільтр «Синя стрічка», відкидаючи перші 5 мл фільтрату (випробовуваний розчин).

Розчин порівняння готували за наступною методикою. Близько 250 мг (точна наважка) ФСЗ дипіридамолу вміщували у колбу ємністю 50,0 мл, додавали 25 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, ретельно струшували до повного розчинення та доводили об'єм тим же розчинником до позначки. Потім 5 мл одержаного розчину вміщували у колбу ємністю 50,0 мл, додавали 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та доводили об'єм до позначки. Розчин використовували свіжоприготованим.

Далі визначення проводили методом абсорбційної спектрофотометрії відповідно до вимог ДФУ 1-го вид.

Вимірювали оптичну густину випробовуваного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 400 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої. Паралельно вимірювали оптичну густину розчину порівняння.

Вміст дипіридамолу (X_2), що перейшов у розчин з капсули у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X_2 = \frac{A \cdot m_{cm} \cdot 9}{A_{cm} \cdot b \cdot 10 \cdot 5} \cdot 100,$$

де: A — оптична густина випробовуваного розчину;

A_{cm} — оптична густина розчину порівняння;

b — вміст дипіридамолу в капсулі, мг;

m_{cm} — маса наважки ФСЗ дипіридамолу для приготування розчину порівняння, мг.

Кількість дипіридамолу, який перейшов у розчин через 45 хв, має бути не менше 75% і не більше 115% від кількості, що вказана у складі на одну капсулу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений комплекс досліджень показав, що технологічні властивості діючих речовин не відповідають вимогам до порошкових сумішей, які можна капсулювати на капсулонаповнювальних машинах безперервної дії [1]. Це зумовило проведення подальших досліджень із використанням допоміжних речовин. З метою покращення технологічних показників у фармацевтичному виробництві застосовують метод грануляції [11, 12]. Через полідисперсність діючих речовин, внаслідок якої відбувається розширення порошку, використання сухої та структурної грануляції виявилось недоцільним. Тому нами був обраний метод вологої грануляції. На першому етапі проводили вибір зволожувача для суміші діючих речовин.

Оскільки до складу препарату входять гідрофільні речовини (сухі екстракти), які при зволоженні здатні утворювати клейку смолоподібну масу, виникла необхідність їх гідрофобізації [4]. Для визначення змочування були підготовлені п'ять зразків зволожувачів п'ятивідсоткової концентрації. На основі отриманих даних зміни кута змочування ($\Delta\theta$) та його косинуса досліджували вплив зволожувачів на спресовану суміш діючих речовин [4]. Результати наведені у табл. 1 та на рис. 1.

Таблиця 1

ПОКАЗНИКИ ЗМОЧУВАННЯ СУМІШІ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН

Зволожувач	$\Delta\theta$, град	$\cos\theta$
Клейстер крохмалю картопляного	7,20	0,86
Гель метилцелюлози	16,36	0,90
Вода очищена	8,00	0,98
Розчин ПВП	1,20	0,99
Гель мікрокристалічної целюлози	4,60	0,57

З наведених даних видно, що всі зволожувачі виявляють обмежене змочування ($90^\circ > \theta > 0^\circ$) [6]. Великі значення $\cos\theta$ мають усі зволожувачі, крім гелю МКЦ; значення косинуса його крайового кута змочування найменше — 57. Відповідно до динаміки зміни крайового кута змочування (рис. 1) кут краплі гелю МКЦ практично не змінюється, хоча поверхня спресованої маси залишається зволоженою.

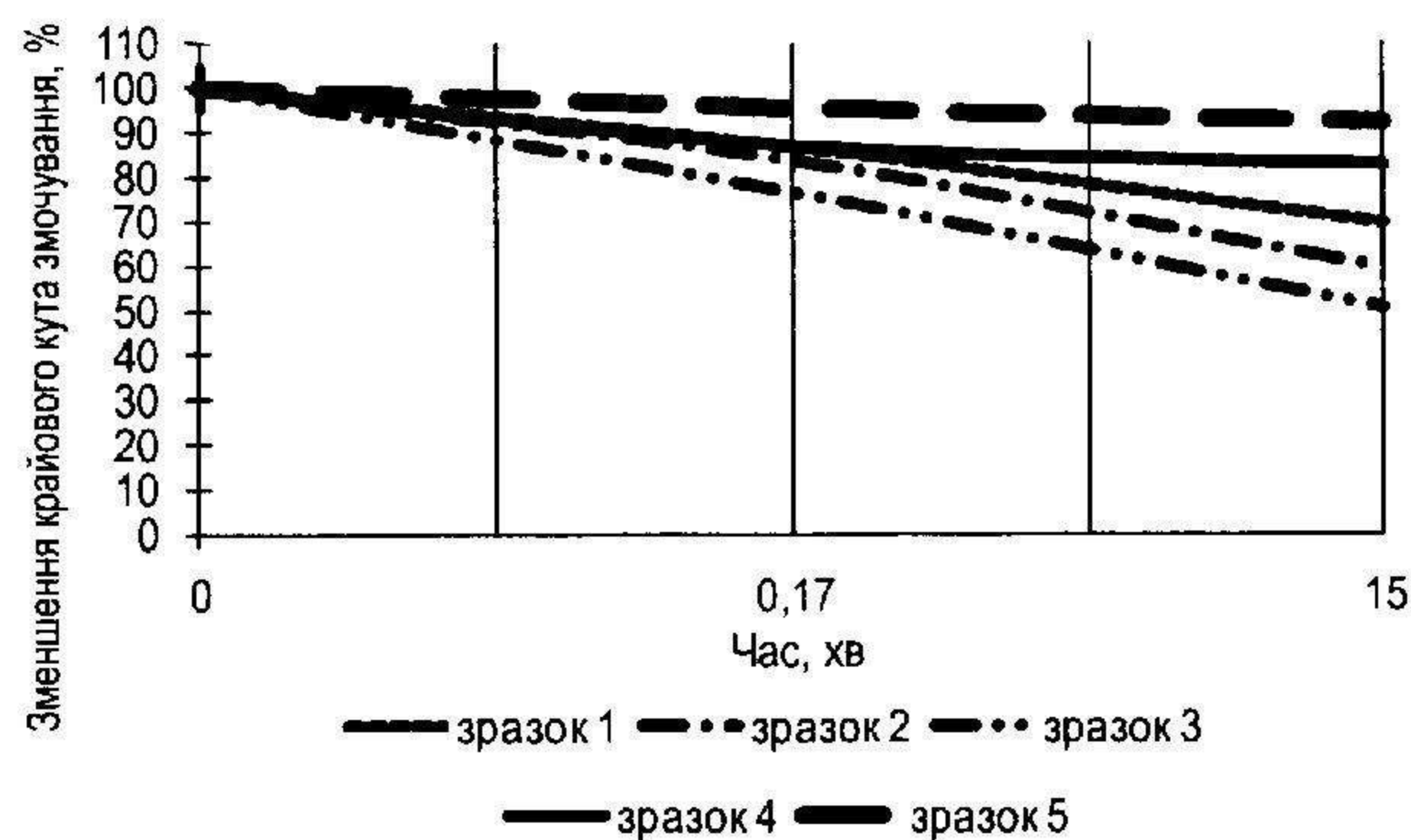


Рис. 1. Динаміка зміни кута змочування залежно від зволожувача.

Це можна пояснити тим, що у суміші завдяки полідисперсному складу частинок змінюється загальна поверхня. У порах речовин волога більше конденсується та утримується фізичними капілярними силами. А міцність цього зв'язку залежить від розмірів капілярів та крайового кута змочування досліджуваного зволожувача [5].

Таким чином, для подальших досліджень як зволожувач був обраний гель МКЦ.

Для подальших досліджень із метою вибору наповнювача були виготовлені зразки грануляту

з різними наповнювачами, які склали 49 % від загальної маси: № 1 з крохмалем картопляним, № 2 з бентонітом, № 3 з лактозою.

Визначення швидкості розпадання зразків маси для інкапсулювання, виготовлених із різними наповнювачами, надано у табл. 2.

Результати експерименту свідчать, що гранули з крохмалем картопляним як у воді, так і у кислому середовищі забезпечили краще розпадання, ніж з лактозою та бентонітом.

Таблиця 2

**РОЗПАДАННЯ ГРАНУЛ
З РІЗНИМИ НАПОВНЮВАЧАМИ**

Наповнювач	Час, хв	
	вода очищена	модельний шлунковий сік
Крохмаль картопляний	3,3±0,5	4,6±0,5
Бентоніт	10,3±0,5	11,2±0,5
Лактоза	7,4±0,5	8,4±0,5

Примітка: P=0,95, n=5.

При створенні капсульованих лікарських форм треба враховувати швидкість розчинення лікарського засобу. Тому наступним етапом роботи при виборі наповнювача було дослідження повноти вивільнення дипіридамолу із зразків № 1–3.

Дослідження проводили спектрофотометричним методом за удосконаленою нами методикою [2]. На рис. 2 подана кінетика вивільнення дипіридамолу залежно від наповнювача. Результати досліджень показали, що гранули з лактозою і крохмалем картопляним забезпечили максимальну розчинність дипіридамолу в препараті. Його кількісний вміст у розчині складав відповідно 99,3 % і 99,7 %.

Зразок з бентонітом не відповідав вимогам ДФУ, 1-го вид. щодо розчинності дипіридамолу. Кількість речовини, яка перейшла у розчин складала 56 % від кількості в наважці.

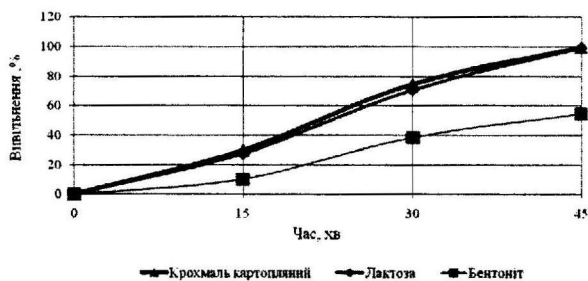


Рис. 2. Кінетика вивільнення дипіридамолу із зразків № 1–3.

Таким чином, на підставі проведених досліджень встановлено, що найбільш доцільно використовувати як наповнювачі крохмаль картопляний та лактозу.

ВИСНОВКИ

1. Біофармацевтичними дослідженнями встановлено, що найкращу розчинність дипіридамолу в препараті забезпечує наповнювач крохмаль картопляний.
2. Для гідрофобізації гідрофільних речовин, які входять до складу препарату (сухих екстрактів глоду та меліси), доцільно використовувати зволожувач — гель МКЦ.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Вивчення фізико-хімічних і фармакологічних властивостей порошоків, які володіють кардіотонічною дією / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, В. І. Чушов, І. В. Сайко // Запорозький мед. журн. — 2008. — № 3. — С. 124–127.
2. Георгиевский В. П. Физико-химические методы анализа биологически активных веществ растительного происхождения / В. П. Георгиевский, Н. А. Казаринов, М. О. Каррыев. — Ашхабад : Ылым, 1976. — 240 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Моррисон С. Химическая физика поверхности твердого тела / С. Моррисон. — М.: Мир, 1980. — 488 с.
5. Сумм Б. Д. Физико-химические основы смачивания и растекания / Б. Д. Сумм, Ю. В. Горюнов. — М.: Наука, 1979. — 136 с.
6. Фролов Ю. Г. Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы / Ю. Г. Фролов. — М.: Химия, 1982. — 400 с.
7. Ясницкий Б. Г. Вспомогательные химико-фармацевтические вещества. Состояние и пути дальнейшего развития / Б. Г. Ясницкий, В. А. Оридорога // Фармаком. — 1993. — № 1. — С. 9–13.
8. Amidon G. L., Lennernas H., Shah V. P. Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification. // Pharm. Res. — 1995. — № 12. — 413 p.
9. Ashton M. D., Cheng D. C. H., Farley R. Some Investigation into the Strength and Flow Properties of Powders. // Rheol. Acta. — 1965. — № 4. — P. 206–217.

10. Brittian H. G. On the Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. // Pharm. Tech. — 1997. — № 21. — P.100–108.
11. Kurt H. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie: mit einer Einführung in die Biopharmazie/H. Kurt. — Stuttgart: Wiss. Verl., 2002. — 486 S.
12. Miller R. W. Roller Compaction Technology / Ed. D. M. Parikh. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. — New York: Marcel Dekker, 1997. — P.100–150.

УДК 615.014.21: 615.073 / .074

И. В. Ковалевская, Е. А. Рубан, А. В. Грудько

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ МАССЫ ДЛЯ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА КАРДИОТОНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

В статье приведены результаты исследований по выбору вспомогательных веществ при разработке состава и технологии комплексного препарата кардиотонического действия. Исследованы биофармацевтические факторы, влияющие на биодоступность действующих веществ. Установлено, что наиболее рационально использовать в качестве наполнителя — крахмал картофельный.

Ключевые слова: биофармацевтические факторы; вспомогательные вещества; растворимость; высвобождение; смачиваемость

UDC 615.014.21: 615.073 / .074

I. V. Kovalevskaya, H. A. Ruban, O. V. Grudko

EXPERIMENTAL GROUNDING OF AUXILIARY MATTERS CHOICE IN COMPOSITION OF INCAPSULATING MASS FOR DEVELOPMENT OF NEW COMPLEX CARDIOTONIC PREPARATION

In the article research complex for auxiliary matters choice for development of composition and technology of complex cardiotonic preparation has been presented. Biopharmaceutical factors that influence active substance bioavailability have been studied. It has been set that potato starch is the most acceptable diluents.

Key words: biopharmaceutical factors; help substances; diluents; bioavailability; moistening

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4
Національний фармацевтичний університет,
кафедра промислової фармації
Тел. 67–91–51

Надійшла до редакції:
12.11.2009