

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ КАПСУЛ «ВЕНОТОН»

- С. А. Куценко, к. фарм. н., доц. каф. завод. технол. лік.
О. А. Рубан, д. фарм. н., проф., зав. каф. завод. технол. лік.
І. В. Ковалевська, к. фарм. н., доц. каф. завод. технол. лік.

- *Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Вступ

Можливість тривалого безпечного застосування препаратів рослинного походження завдяки м'якій терапевтичній дії, мінімізації протипоказань поряд з високою ефективністю, виправдовує їх широке використання при лікуванні різних захворювань. Однак, незважаючи на незаперечні переваги, попит на вітчизняні фітопрепарати перевищує їх наявність, що пояснює актуальність розробки нових препаратів на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС), у тому числі для лікування варикозного розширення вен.

ХФЗ «Червона зірка», м. Харків, Україна випускає складну настоянку «Венотон» для лікування венозних патологій, яка містить суміш лікарської рослинної сировини: *плоди насіння гіркокаштану звичайного (Semina hippocastanae aesculae)*, *плоди софори японської (Fructus sophora japonica)*, *плоди вівса (Fructus avena)*, *листя ліщини (Folia coryli)*, *плоди горобини (Fructus sorbi)*, *траву буркуну (Herba melilotus)*, *траву чистотилу (Herba chelidonii)*.

До недоліків застосування настоянки «Венотон» можна віднести токсичну дію допоміжної речовини, що використовується для одержання лікарського засобу у вигляді крапель – етанол 40 % (об/об) та незручність використання.

Тому для зручності застосування складної настоянки було вирішено розробити тверду лікарську форму зі складною настоянкою, призначену для лікування патологій вен.

Стабільність є важливим показником якості лікарського препарату, оскільки забезпечує збереження його терапевтичних властивостей протягом декількох років у процесі використання, зберігання і тому повинна бути об'єктом особливої уваги на етапах розробки його складу і технології [1, 3, 4].

Завданням нашої роботи було визначення параметрів стандартизації розроблених капсул.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були капсули. Речовина, що інкапсулюється, являє собою гранули зі складною настоянкою. Випробування проводили згідно методик, наведених у Державній Фармакопеї України (ДФУ). Для встановлення терміну придатності використовували класичний метод визначення стабільності з періодичним аналізом зраз-

ків лікарської форми. Дослідження проводили на п'ятьох серіях капсул при двох температурних режимах: 8-15 °С та 15-25 °С. Контроль здійснювали в терміни, що відповідали кожним 6 місяцям протягом двох років. Зовнішній вигляд оцінювали візуально: описували поверхню, розмір та колір капсульної оболонки, а також вміст капсули за дисперсним станом, кольором та запахом [2, 5].

Результати дослідження та їх обговорення

За вимогою ДФУ тверді желатинові капсули мають бути стандартизовані за наступними показниками: опис, ідентифікація, середня маса вмісту капсул, однорідність маси, розпадання, розчинення, мікробіологічна чистота, кількісне визначення [2].

За фізико-хімічними показниками лікарська форма є капсули № 0 з жовтим непрозорим корпусом та зеленою непрозорою кришечкою з вмістом $0,57 \pm 0,01$. Вміст капсули – гранули зеленуватого кольору зі специфічним запахом.

Аналіз зразків капсул проводили за наступними видами біологічно активних речовин, які впливають на перебіг захворювання венозної системи: флавоноїди, поліфенольні сполуки, тритерпенові сапоніни (есцин), амінокислоти. Групу флавоноїдів ідентифікували за допомогою реакції з розчином заліза (III) хлориду, де спостерігається темно-буре забарвлення з зеленим відтінком; при додаванні сірчаної кислоти розведеної забарвлення змінюється до світло-бурого з зеленим відтінком, що вказує на присутність поліфенольних сполук. Наявність амінокислот підтверджували реакцією з 1 % розчином нінгідрину в 96 % спирті при нагріванні на киплячій бані з появою синьо-фіолетового кольору. При додаванні до препарату води з наступним струшуванням утворювалася стійка піна, що дозволяє стверджувати про вміст у препараті сапонінів.

Таким чином, у всіх зразках нами було ідентифіковано поліфенольні сполуки, амінокислоти, сапоніни.

Кількісне визначення есцину проводили методом тонкошарової хроматографії згідно вимог ДФУ, 2.2.27 за розміром та інтенсивністю поглинання плями на рівні плями розчину СЗ есцину (не менше 2,5 мг).

Отримані результати свідчать, що вміст активних речовин відповідає показникам, які декларуються.

Вивчення мікробіологічної чистоти препарату проводили на кафедрі мікробіології НФаУ. Мікробіологічна

Таблиця 1

Мікробіологічна чистота капсул «Венотон»

Показник	Наявність КУО в 1 г			Наявність			
	Бактерій	Грибів	Ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій	Escherichia coli в 1 г	Salmonella в 10 г	Staphylococcus aureus в 1 г	Pseudomonas aeruginosa в 1 г
Норми по НТД	Не більше 104	Не більше 102	Не більше 100	Не припускається	Не припускається	Не припускається	Не припускається
Результати випробування	650	Менше 10	Менше 10	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено

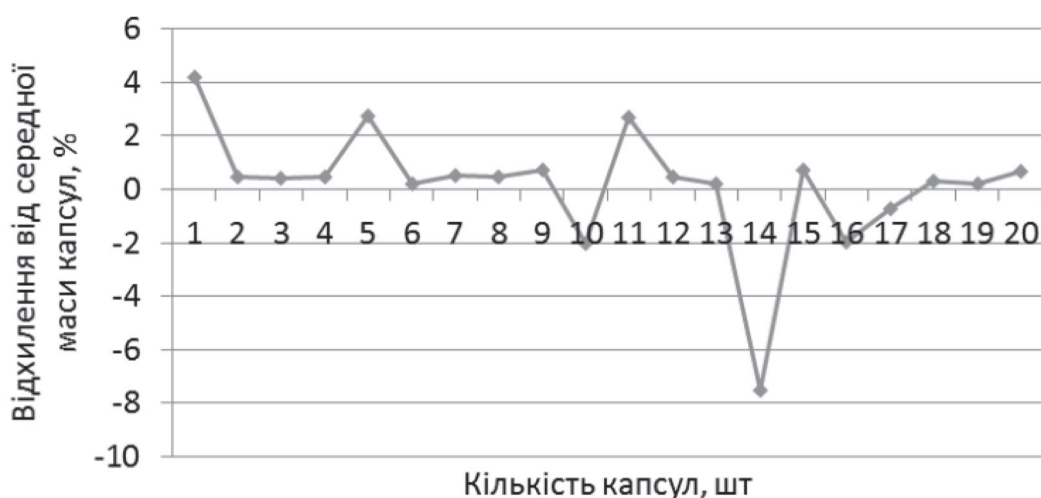


Рис. Однорідність маси капсул

чистота відповідає вимогам ДФУ I [2]. Розробку та перевірку придатності методики проведено відповідно до вимог ДФУ I, 2.6.12, N, 2.6.13, N. За рівнем мікробної контамінації досліджуваній препарат відповідає вимогам ДФУ до препаратів для внутрішнього застосування (табл. 1).

Тест «розчинення» використовується для визначення ступеня розчинення діючої речовини капсул.

Випробування на розпадання дозволяє визначити, чи розпадаються капсули в межах визначеного часу, якщо вони поміщені в рідке середовище в експериментальних умовах. Тести «розчинення» та «розпадання» проводились за методиками та на приладах, наведених у ДФУ [2]. Результати випробувань наведені в табл. 2.

Однорідність готової продукції забезпечується технологічними заходами. Результати досліджень наведені в таблиці 2 та на рисунку.

Таблиця 2

Показники якості капсул

№ п/п	Параметри	Одиниці виміру	Значення характеристик капсул
1	Середня маса	г	0,57 ± 0,04
2	Розчинення	%	99,6 ± 0,49
3	Розпадання	сек	227 ± 9,0

$n = 5; p < 0,05$

Відхилення маси капсул не перевищує 7,5 %, що дозволяє зробити висновок про витримування випробування однорідності маси для одиниці дозованого лікарського засобу.

Результати по визначенню розчинності, середньої маси, розпадання свідчать про дотримання вимог ДФУ.

Результати дослідження стабільності капсул під умовною назвою «Венотон» при зберіганні в контурно-чарунковій упаковці при різних температурних режимах наведено у таблиці 3.

Висновки

1. Визначено органолептичні і фізико-хімічні показники капсул. Встановлена їх відповідність значенням, що декларуються.

2. Досліджено кількісний вміст біологічно активних речовин, які входять до складу препарату.

3. Результати дослідження мікробіологічної чистоти свідчать, що за рівнем мікробної контамінації досліджуваній препарат відповідає вимогам ДФУ до препаратів для внутрішнього застосування.

4. Результати визначення терміну розпадання та значення розчинності показали, що зазначені характеристики відповідають вимогам ДФУ.

Таблиця 3

Дослідження стабільності капсул «Венотон» при зберіганні в контурно-чарунковій упаковці при різних температурних режимах

Температура	Дата аналізу і переконтролю	Опис	Середня маса вмісту капсул	Однорідність маси	Розчинення	Ідентифікація			Кількісний вміст еспіну	Термін зберігання	Відповідність вимогам МКК			
						7	8	9						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
Вимоги по проекту МКК		Тверді желатинові капсули № 0. Вміст капсул – гранули зеленого кольору зі специфічним запахом	Від 0,537 до 0,624 г	Із 20 капсул не більше 2-х відхиляються понад $\pm 7,5\%$ маси і жодної – понад $\pm 15\%$	Не менше 75 %	Реакція з р-ном заліза (III) хлориду темно-буре забарвлення	Реакція з 1 % р-ом нітритру в 96 % спирті синьо-фіолетового забарвлення	Додавання до препарату води з наступним струшуванням – утворювання стійкої піни	Від не менше 2,5 мг					
						Позит.	Позит.	Позит.						
						– “ –	– “ –	– “ –						
						– “ –	– “ –	– “ –						
						– “ –	– “ –	– “ –						
						– “ –	– “ –	– “ –						
						– “ –	– “ –	– “ –						
						– “ –	– “ –	– “ –						
						– “ –	– “ –	– “ –						
						– “ –	– “ –	– “ –						
8-15 °C	05.12.11	Відповідає	0,546	Відповідає	99,5	Позит.	Позит.	Позит.	5,11	—	Відповідає			
	06.03.12	– “ –	0,584	– “ –	99,5	– “ –	– “ –	– “ –	5,05	3 міс.	– “ –			
	05.06.12	– “ –	0,583	– “ –	98,0	– “ –	– “ –	– “ –	4,90	6 міс.	– “ –			
	04.09.12	– “ –	0,583	– “ –	98,5	– “ –	– “ –	– “ –	4,96	9 міс.	– “ –			
	04.12.12	– “ –	0,583	– “ –	99,5	– “ –	– “ –	– “ –	4,95	12 міс.	– “ –			
	05.03.13	– “ –	0,575	– “ –	98,5	– “ –	– “ –	– “ –	4,98	15 міс.	– “ –			
	04.06.13	– “ –	0,574	– “ –	98,0	– “ –	– “ –	– “ –	4,95	18 міс.	– “ –			
	03.12.13	– “ –	0,584	– “ –	98,5	– “ –	– “ –	– “ –	4,97	24 міс.	– “ –			
	10.03.14	– “ –	0,585	– “ –	99,2	– “ –	– “ –	– “ –	4,99	27 міс.	– “ –			
15-25 °C		Відповідає	0,582	Відповідає	99,5	Позит.	Позит.	Позит.	5,11	—	Відповідає			
												– “ –	– “ –	– “ –
												– “ –	– “ –	– “ –
												– “ –	– “ –	– “ –
												– “ –	– “ –	– “ –
												– “ –	– “ –	– “ –
												– “ –	– “ –	– “ –
												– “ –	– “ –	– “ –
												– “ –	– “ –	– “ –
												– “ –	– “ –	– “ –
05.12.12	Відповідає	0,582	Відповідає	99,5	Позит.	Позит.	Позит.	5,11	—	Відповідає				
06.03.12	– “ –	0,582	– “ –	99,5	– “ –	– “ –	– “ –	5,05	3 міс.	– “ –				
05.06.12	– “ –	0,582	– “ –	99,0	– “ –	– “ –	– “ –	4,90	6 міс.	– “ –				
04.09.12	– “ –	0,581	– “ –	98,5	– “ –	– “ –	– “ –	4,96	9 міс.	– “ –				
04.12.12	– “ –	0,583	– “ –	99,5	– “ –	– “ –	– “ –	4,95	12 міс.	– “ –				
05.03.13	– “ –	0,581	– “ –	98,5	– “ –	– “ –	– “ –	4,98	15 міс.	– “ –				
04.06.13	– “ –	0,582	– “ –	98,0	– “ –	– “ –	– “ –	4,95	18 міс.	– “ –				
03.12.13	– “ –	0,583	– “ –	98,0	– “ –	– “ –	– “ –	4,97	24 міс.	– “ –				
10.03.14	– “ –	0,581	– “ –	98,0	– “ –	– “ –	– “ –	4,95	27 міс.	– “ –				

Література

1. Альбицкий А. В., Каралкин В. А., Кузнецов А. Н. Патогенез и диагностика хронической венозной недостаточности: современный взгляд на проблему (лекция) / А. В. Альбицкий, В. А. Каралкин, А. Н. Кузнецов // *Флебология*. – 2004. – № 10. – С. 63-68.
2. *Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр»*. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 74-97, 292-306.

4. Кириенко А. И. Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей / А. И. Кириенко, Р. А. Григорян, В. Ю. Богачев // *Флебология*. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 28-32.

5. Ярних Т. Г., Данькевич А. С., Аист М. В. Исследование растворимости капсул с обнїжжям пчелиным и янтарной кислотой / Т. Г. Ярних, А. С. Данькевич, М. В. Аист // *Научно-практ конф., ГНЦЛС, Харьков, 2003*. – С. 367.

Надійшла до редакції 28.07.2014.

УДК 615.32:616.14

С. А. Куценко, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська
ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ КАПСУЛ «ВЕНОТОН»

Ключові слова: капсули, стабільність, термін придатності.

На підставі сучасних фармакопейних вимог і вивчених технологічних і фізико-хімічних властивостей встановлені показники якості капсул на основі складної настойки згідно з розділами «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса вмісту однієї капсули», «Розпадання», «Кількісне визначення», «Мікробіологічна чистота», «Розчинення». Вивчена стабільність капсул у процесі зберігання, визначено умови та терміни придатності. Проведені дослідження з вивчення терміну придатності дозволяють зробити висновок про фізико-хімічну стабільність препарату протягом 27 місяців зберігання в контурних чарункових упаковках.

С. А. Куценко, Е. Л. Рубан, И. В. Ковалевская
ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ КАПСУЛ «ВЕНОТОН»

Ключевые слова: капсулы, стабильность, срок годности.

На основании современных фармакопейных требований и изученных технологических и физико-химических свойств установлены показатели качества капсул на основе сложной настойки согласно разделам

«Описание», «Идентификация», «Средняя масса содержания одной капсулы», «Распадаемость», «Количественное определение», «Микробиологическая чистота», «Растворение». Изучена стабильность капсул в процессе хранения, определены условия и сроки годности. Проведенные исследования по изучению срока годности позволяют сделать вывод о физико-химической стабильности препарата в течение 27 месяцев хранения в контурных ячейковых упаковках.

S. A. Kutsenko, O. A. Ruban, I. V. Kovalevska

STABILITY STUDIES OF VENOTON CAPSULES

Keywords: capsules, stability and shelf life.

On the basis of the modern pharmacopoeia requirements and studied technological and physicochemical properties established quality indicators capsules based on complex tincture according to the "Description", "Identification", "The average weight of the contents of one capsule", "Disintegration", "Quantitative determination", "Microbiological purity", "Dissolution". The stability of the capsules during storage, defined conditions and expiration dates. Conducted a study on the expiry date suggest physical and chemical stability of the drug for 27 months of storage in blisters.



УДК.: 615.32:58

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ФАРМАКОЭКОНОМИКА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ

■ Е. В. Литвинова, канд. биол. н., доц. каф. «Управ. и эконом. предприят.»

■ *Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

Постановка проблемы

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают значительное место в клинической практике. Высокая заболеваемость ОРВИ напрямую ассоциируется с рядом осложнений со стороны бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, значительными экономическими потерями, и, в первую очередь, за счет косвенных издержек, связанных с потерей трудоспособности. Эффективность терапии ОРВИ существенно повышается при включении в комплекс лечебных мероприятий препаратов иммуно-

модулирующего действия. В настоящее время достаточно широкое применение в клинической практике получили препараты на основе эхинацеи пурпурной, обладающие выраженной клинически подтвержденной иммуномодулирующей активностью. Они повышают неспецифическую резистентность, активируют макрофаги и гранулоциты, усиливают фагоцитоз. Высвобождение цитокинов приводит к пролиферации и стимуляции иммунокомпетентных клеток. Однако следует отметить, что в литературе имеются противоречивые данные об эффективности эхинацеи