

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

Цель. Определить фармакокинетические критерии, которые оказывают существенное влияние на выбор вспомогательных веществ при создании гастроинтестинальных систем с модифицированным высвобождением.

Объекты и методы. Группа препаратов антагонистов кальция.

Результаты. Проведенный анализ данных литературы об особенностях фармакотерапии артериальной гипертензии с применением антагонистов кальция. Определены основные направления создания новых отечественных препаратов пролонгированного действия для лечения АГ в зависимости от физико-химических и биофармацевтических свойств действующих субстанций.

Выводы. Обоснована целесообразность дальнейших исследований по созданию терапевтических гастроинтестинальных систем с модифицированным высвобождением в различных отделах желудочно-кишечного тракта с учетом биофармацевтических и физико-химических свойств активных компонентов группы препаратов антагонистов кальция.

Ключевые слова: технология, твердые лекарственные формы.

I.V. Kovalevska

Actuality of creation of solid dosage forms for prolonged effect in treatment of cardiovascular diseases

National Pharmaceutical University

Introduction. As of today, the relevance of the solid drug of prolong action for treatment of cardiovascular diseases is conditioned by the prevalence, steady increase in morbidity and high level of disability in the population.

Aim. To detect pharmacokinetic criteria having a significant impact on the selection of adjuvants in creation of modified-release gastrointestinal delivery systems.

Objects and methods. Group of calcium antagonists.

Results. The analysis of the literature about features of pharmacotherapy of hypertension with the use of calcium antagonists. The main directions of development of new domestic long-acting drugs for hypertension depending on the physicochemical and biopharmaceutical properties of active substances.

Conclusions. The appropriateness of further investigations to develop gastrointestinal therapeutic systems of modified release in various portions of the gastrointestinal tract taking into account biopharmaceutical and physicochemical properties of the active components of calcium antagonists group was substantiated.

Key words: technology, solid dosage forms.

© С.А. КУЦЕНКО, 2013

С.А. Куценко

ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ГРАНУЛ ЗІ СКЛАДНОЮ НАСТОЙКОЮ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. На сьогодні актуальність комплексної терапії варикозної хвороби обумовлена широтою розповсюдженості, постійним збільшенням захворюваності і високим рівнем інвалідності.

286

Зб. наук. праць співробіт. НМАПО

імені П. Л. Шупика 22 (4)/2013

Мета. Дослідити властивості допоміжних речовин для вибору раціонального складу капсул для лікування варикозної хвороби вен.

Об'єкти та методи. Крохмаль картопляний, магнію карбонат основний, мікрокристалічна целюлоза, сіліфікована мікрокристалічна целюлоза. Комплекс фізико-хімічних і технологічних досліджень по вибору раціонального складу гранул зі складною настояюкою. Результати. Досліджено дисперсність, вологовміст, насипну та істинну густину, здатність до усадки, вологоутримання зразків гранул. Встановлено, що за ступенем пористості вищі показники мають сіліфікована мікрокристалічна целюлоза та магнію карбонат основний, а за ступенем вологоутримання мікрокристалічна целюлоза та сіліфікована мікрокристалічна целюлоза.

Висновки. Обґрунтована доцільність подальших досліджень по встановленню раціонального складу твердої лікарської форми у вигляді капсул зі складною настояюкою на основі мікрокристалічної целюлози.

Ключеві слова: капсули, технологія, крохмаль картопляний, магнію карбонат основний, мікрокристалічна целюлоза, сіліфікована мікрокристалічна целюлоза

ВСТУП

Варикозна хвороба (ВХ) має велике соціально-економічне значення. 25% жінок і 10% чоловіків страждають варикозним розширенням підшкірних вен, у 1-2% спостерігаються трофічні виразки. Витрати на лікування ВХ складають близько 2% бюджету охорони здоров'я України. Складність етіології та патогенезу захворювань вен, важкість їх перебігу, ймовірність ускладнень пояснює необхідність комплексної фармакотерапії із застосуванням ефективних та безпечних рослинних засобів з достатньою сировинною базою для їх виробництва. Тому розробка нових препаратів на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) для комплексного лікування варикозної хвороби вен є актуальною [3].

При опрацюванні даних літератури щодо визначення видів біологічно активних речовин для комплексної терапії варикозної хвороби вен з урахуванням багатофакторного патогенетичного механізму був розроблений склад настояки на основі багатокомпонентної суміші лікарської рослинної сировини [4]. Для зручності застосування складної настояки було вирішено розробити тверду лікарську форму препарату під умовною назвою «Венотон» у вигляді капсул, призначеного для лікування варикозного розширення вен, тромбофлебітів і флебітів.

При розробці складу і технології гранул на основі настояки «Венотон» важливу роль відіграють допоміжні речовини. Їх властивості істотно впливають на умови проведення технологічного процесу, структурно-механічні показники отриманого продукту. Тому, метою дослідження стало вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей допоміжних речовин для раціонального вибору носія складної настояки.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ

На підставі даних літератури за показниками загальної питомої поверхні нами були обрані як об'єкти дослідження крохмаль картопляний, магнію карбонат основний, мікрокристалічна целюлоза, сіліфікована мікрокристалічна целюлоза 50 (МКЦС) [2].

Плинність визначалась на вібропристрої ВП12А МЗТО за стандартною методікою. Показники вологопоглинання розраховували за формулою

$$\hat{A} = \frac{m_1 - m_2}{m_2}, \text{ де}$$

m_1 – маса насиченого зразку;

m_2 – маса сухого зразку.

Вологовміст визначали вологоміром на основі торсійних вагів типу ВТ 500, технологічні властивості - за методиками ДФУ,1-е видання. Мікроскопічний аналіз проводили за допомогою лабораторного мікроскопу з фотокамерою [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вибір допоміжних речовин повинен бути заснований на їх фізико-хімічних властивостях: показниках питомої поверхні та розмірі частинок, здатності до поглинання, розчинності в етанолі та воді. Фізико-хімічні властивості зразків, що досліджувалися, наведені у таблиці.

Таблиця

Фізико-хімічні і технологічні властивості зразків

№	Речовина	Розмір, мкм	Густина, г/см ³		Здатність до усадки, мл	Плинність, г/с	Вологовміст, %	
			Істинна	насіпна				
				до усадки				після усадки
1.	Крохмаль картопляний	10 – 15	1,478	0,46 ±0,03	0,66 ±0,25	0,18±0,06	10,8±0,02	5,5±0,01
2.	МКЦС	55 – 60	1,581	0,31 ±0,03	0,39 ±0,08	0,35±0,02	6,1±0,02	3,0±0,90
3.	МКЦ	10 – 12	1,420	0,29±0,01	1,97±0,13	0,85±0,02	1,4±0,02	2,1±0,12
4.	Магнію карбонат основний	10 – 50	1,966	0,21±0,03	0,31±0,13	0,33±0,05	1,8±0,05	2,6±0,05

Примітка: $p \geq 95\%$, $n=5$.

Результати вивчення розміру частинок свідчать, що найбільш полідисперсний склад має порошок магнію карбонату основного (10 – 50 мкм). Всі інші субстанції мають мінімальні розбіжності в визначеному інтервалі розмірів.

За результатами визначення істинної та насипної густини встановлено, що всі зразки відносяться до пористих матеріалів, про що свідчить різниця між істинною та насипною густиною. За отриманими даними можна припустити, що найбільш розгалужену структуру пор мають зразки № 2 та № 4. Дослідження плинності з вібрацією показало, що жодна речовина не має достатньої плинності. Мінімальну здатність до усадки має крохмаль картопляний 0,175, а максимальну 0,845 – МКЦ. Ці показники залежать від відстані між частинками порошоків і можуть характеризувати їх насипний об'єм та силу зчеплення між ними.

Відомо, що досліджувані зразки допоміжних речовин мають здатність утримувати вологу в різній кількості. Так, магнію карбонат основний, мікрокристалічна целюлоза застосовуються в лікарняній практиці як сорбенти. В нашій роботі було доцільно провести дослідження по визначенню поглинання настойки обраними зразками допоміжних речовин. Результати досліджень наведені на рисунку 1.

Результати дослідження свідчать, що зразки №2 та №3 мають приблизно однакові граничні значення вологоутримання, що дорівнюють 290% та 320% відповідно. Найменший ступень утримання настойки (40%) має крохмаль картопляний. Магнію карбонат основний поглинає 85 % рідини. Ступень набрякання зразків було досліджено за допомогою мікроскопічного методу. Нативний крохмаль картопляний в настойці збільшує об'єм на 5%. Ступень набрякання магнію карбонату основного ще менше за показники крохмалю і становить 1%.

Як свідчать результати, зміна сумарного об'єму зразків №№ 2 та 3 відбувається досить швидко і завершується в перші хвилини (рис. 2). При цьому значення ступеня набрякання зразку №2 значно вище, ніж у зразку №3. Після насичення настойкою цих зразків відбувається процес десорбції міжфазної рідини. Об'єми десорбованої рідини для зазначених зразків практично рівні. Процес десорбції завершується для МКЦ за 15-17 хв., для МКЦС - за 13-15 хв.

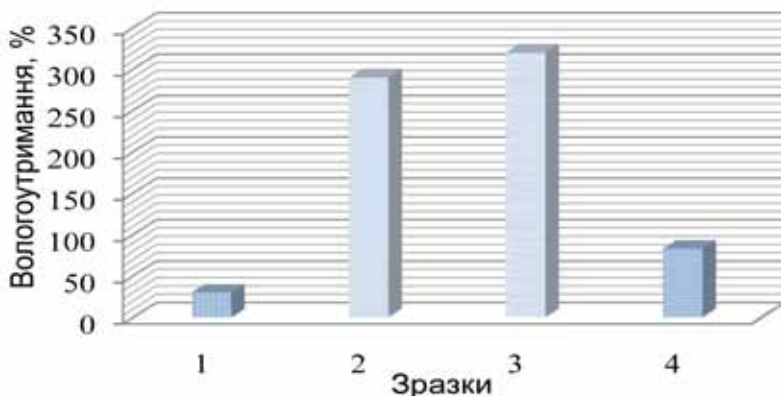


Рис. 1. Ступень вологоутримання зразків № 1 – 4

Зі встановленням рівноваги між процесами сорбції і десорбції, значення ступеня набрякання залишається постійним, що підтверджується кінетичними кривими набрякання зразків №2 і №3 та даними мікроскопічних досліджень.

Таким чином, на підставі проведених досліджень за сумою показників фізико-хімічних та технологічних властивостей для подальших досліджень було обрано мікрокристалічну целюлозу, яка має поглинаючу здатність, пористість, монодисперсний склад, що буде сприяти одержанню готової лікарської форми зі складною настойкою «Венотон» належної якості.

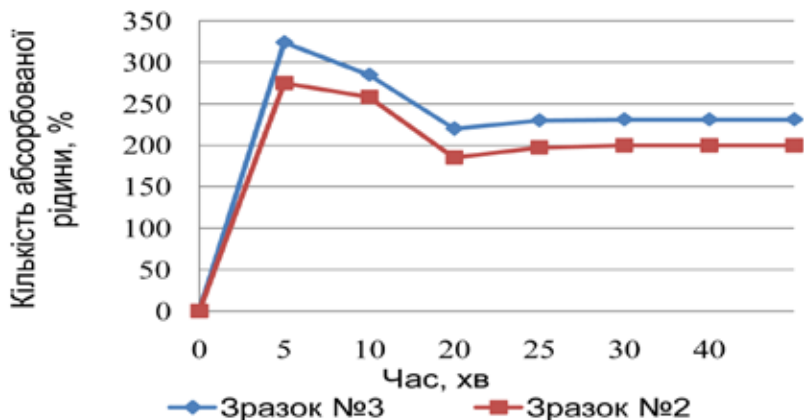


Рис. 2. Кінетичні криві набрякання зразків №2, №3

ВИСНОВКИ

- За допомогою комплексу фізико-хімічних і технологічних досліджень були вивчені властивості крохмалю картопляного, магнію карбонату основного, мікрокристалічної целюлози, сіліфікованої мікрокристалічної целюлози. Встановлено що за ступенем пористості вищі показники мають сіліфікована мікрокристалічна целюлоза 50 та магнію карбонат основний, а за ступенем вологостримання мікрокристалічна целюлоза та сіліфікована мікрокристалічна целюлоза.

- На підставі отриманих даних встановлена доцільність подальших досліджень по встановленню раціонального складу твердої лікарської форми у вигляді капсул зі складної настойкою з використанням мікрокристалічної целюлози як носія діючої речовини.

Література

1. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., допов. 2. Х.: РІРЕГ. 2008.
2. Перцев І.М., Дмитрієвський Д.І., Рибачук В.Д. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посібник для студ. вищ. фармацев. навч. Закладів. Х.: Золоті сторінки. 2010.
3. Куценко С.А., Рубан О.А., Ковалевська І.В. Розробка підходів з вибору складу препарату на основі лікарської рослинної сировини для лікування варикозної хвороби вен. Фітотерапія. Часопис. 2011, 2: 88 – 91.
4. Куценко С.А., Трутаєв І.В. Пат. 68593 Україна, МПК(2012.01) А 61 36/00, С07D 209/00. Фармацевтична композиція для виготовлення лікарських препаратів у формі крапель або капсул. №и 2011 14065 ; заяв. 28.11.2011; опуб. 26.03.2012. Бюл. №6.

С.А. Куценко

Изучение физико-химических и технологических свойств вспомогательных веществ с целью получения гранул из сложной настойки

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Введение. Актуальность комплексной терапии варикозной болезни обусловлена широтой распространенности, постоянным увеличением заболеваемости и высоким уровнем инвалидности.

Цель. Исследовать свойства вспомогательных веществ для выбора рационального состава капсул для лечения варикозной болезни вен.

Объекты и методы. Крахмал картофельный, магнезия карбонат основной, микрокристаллическая целлюлоза, силифицированная микрокристаллическая целлюлоза 50 (ProSolv SMCC® 50). Комплекс физико-химических и технологических исследований по выбору оптимального состава гранул со сложной настойкой.

Результаты. Исследованы дисперсность, влагосодержание, насыпная и истинная плотность, способность к усадке, влагосодержание образцов гранул. Установлено, что по степени пористости более высокие показатели имеют силифицированная микрокристаллическая целлюлоза 50 и магнезия карбонат основной, а по степени влагоудержания микрокристаллическая целлюлоза и силифицированная микрокристаллическая целлюлоза.

Выводы. Обоснована целесообразность дальнейших исследований по установлению рационального состава твердой лекарственной формы в виде капсул со сложной настойкой на основе микрокристаллической целлюлозы.

Ключевые слова: капсулы, технология, крахмал картофельный, магнезия карбонат основной, микрокристаллическая целлюлоза, силифицированная микрокристаллическая целлюлоза.

S.A. Kutsenko

Study of the physicochemical and technological properties of excipients to obtain pellets with a complex infusion

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Introduction. As of today relevance of varicose veins treatment is conditioned by the prevalence, steady increase in morbidity and high level of disability.

Purpose. To investigate the properties of excipients for the rational choice of capsules for the treatment of varicose veins.

Objects and methods. Potato starch, basic magnesium carbonate, microcrystalline cellulose ProSolv SMCC® 50. The complex of physical, chemical and technological research into the optimum composition of the granules with complex tinctures.

Results. Investigated were dispersibility, moisture content, bulk and true density, shrinkage property, the moisture content of samples of the granules. It was found that ProSolv SMCC® 50 and basic magnesium carbonate have higher degree of porosity, whereas ProSolv SMCC® 50 and microcrystalline cellulose have higher water retention degree.

Conclusions. The appropriateness of further studies for the establishment of efficient solid dosage form in microcrystalline cellulose capsules with complex infusion.

Key words: capsules, technology, potato starch, basic magnesium carbonate micro-crystalline cellulose, ProSolv SMCC® 50.

© Т. В. ОПРОШАНСЬКА, 2013

Т. В. Опрошанська

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАСТОЯНКИ ТРАВИ ЧЕРЕДИ ТРИРОЗДІЛЬНОЇ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Вступ. При створенні нових лікарських засобів та вивченні їх біологічної дії актуальним є вивчення гострої токсичності.

Мета. Вивчення гострої токсичності настоянки трави череди трироздільної.

Матеріали та методи. Для вивчення гострої токсичності використовували настоянку трави череди трироздільної (екстрагент 50% спирт етиловий). Визначення ЛД₅₀ настоянки трави череди трироздільної вивчали на щурах обох статей за умов одноразового внутрішньо шлункового введення (доза настоянки трави череди становила 20 мл/кг).

Результати. Проведені дослідження з вивчення гострої токсичності настоянки трави череди трироздільної показали відсутність токсичної дії даної настоянки при одноразовому внутрішньо шлунковому введенні щурам самцям та щурам самкам в максимальній водимій дозі – 20 мл/кг. Згідно загальноприйнятої токсикологічної класифікації речовин дози беруться в мг/кг. Після перерахунку доз встановлено, що настоянку трави череди трироздільної вводили в дозі 17906 мг/кг. Значення дози свідчили про те, що згідно з загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин настоянка трави череди відноситься до VI класу токсичності – відносно нешкідливих речовин.

Висновки. Вперше вивчено гостру токсичність настоянки трави череди трироздільної при одноразовому внутрішньо шлунковому введенні. Встановлено, що настоянка трави череди трироздільної відноситься до VI класу токсичності (відносно нешкідливих речовин). Ключові слова: трава, череда трироздільна, настоянка, гостра токсичність.

ВСТУП

Череда трироздільна – однорічна трав'яниста рослина родини айстрові, яка широко застосовується в народній медицині. Настій, відвар та настоянку трави застосовують при порушеннях обміну речовин та травлення, артритів, подагри як метаболічний, протизапальний, вітамінний засіб [1, 5]. Зовнішньо – при різних захворюваннях шкіри [1].

Мета роботи – вивчення гострої токсичності настоянки трави череди трироздільної при одноразовому внутрішньо шлунковому введенні.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Для вивчення гострої токсичності використовували настоянку трави череди трироздільної, яку отримали за загальноприйнятою методикою [2]. В якості екстрагенту використовували 50% спирт етиловий [5].

З метою визначення ЛД₅₀ та відтворення клініки гострого отруєння гостру токсичність настоянки трави череди трироздільної вивчали відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [3, 4] на щурах обох статей за умов