



І.М. Владимірова

Визначення технологічних та мікробіологічних показників субстанцій та готової лікарської форми добавки дієтичної «Тиреофіт»

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: стандартизація, тверді лікарські форми, захворювання щитоподібної залози.

Ключевые слова: стандартизация, твердые лекарственные формы, заболевания щитовидной железы.

Key words: standardization, solid dosage forms, diseases of the thyroid gland.

У статті обґрунтовано необхідність розробки добавки дієтичної до раціону харчування для надання спеціальних дієтичних та лікувально-профілактичних властивостей з метою регуляції функцій та систем організму в рамках фізіологічних норм при йододефіцитних станах щитоподібної залози. Одержані сухі екстракти з лікарської рослинної сировини, що містять різні групи БАП та застосовуються для корекції йододефіцитних станів ЩЗ. Розроблено тверду лікарську форму у вигляді капсул на їх основі. Встановлено, що визначені технологічні та мікробіологічні показники отриманих субстанцій та готової лікарської форми відповідають вимогам ДФУ.

В статтю обґрунтована необхідність розробки добавки дієтичної к раціону харчування для придання спеціальних дієтичних і лікувально-профілактичних властивостей з метою регуляції функцій і систем організму в рамках фізіологічних норм при йододефіцитних станах щитовидної залози. Отримані сухі екстракти лікарського рослинного сировини, які містять групи БАВ і застосовуються для корекції йододефіцитних станів ЩЗ. Розроблена тверда лікарська форма в вигляді капсул на їх основі. Встановлено, що визначені технологічні і мікробіологічні показники отриманих субстанцій і готової лікарської форми відповідають вимогам ДФУ.

The necessity of food dietary additive development for providing special dietary and treatment-and-prophylactic properties which regulate functions and systems of organism within the framework of physiological rates in iodine deficit state of thyroid gland was grounded in the article. Dry extracts are received from medicinal raw material, which contains the BAS groups and are used for correcting of iodine deficits conditions of thyroid gland. On their base solid dosage form in the form of capsules was worked out. It was established that certain technological and microbiological properties of received substance and dosage form meet the demands of SPhU.

Серед залоз внутрішньої секреції важливу роль відіграє щитоподібна залоза (ЩЗ), яка регулює інтенсивність обміну речовин, ріст і розвиток, фізичний та психоемоційний стан. ЩЗ вважається йодною залозою, і від його вмісту залежить її структурна організація та функціональна активність. Літературні та медико-біологічні дані свідчать про те, що Україна, особливо Західна Україна, вважається географічною зоною з нестачею у ґрунті йоду, а відповідно й у продуктах рослинного і тваринного походження, що негативно впливає на кількість йоду в організмі людини, і як наслідок, виникають морфофункціональні розлади органів та систем організму [5,8,9].

Ще одним зовнішнім фактором, який може викликати порушення функцій ЩЗ, є високий рівень радіації. Аутоімунний тиреоїдит, рак ЩЗ та інші пухлини частіше трапляються в осіб, що пережили вплив радіоактивного випромінювання. Зазвичай, у цій групі захворювання частіше виникають у жінок, ніж у чоловіків. Діапазон проявів йододефіцитних захворювань досить широкий і залежить від періоду життя, на якому ці захворювання проявляються. Очевидно, що найбільш несприятливі наслідки виникають на ранніх етапах становлення організму – від внутрішньоутробного (перинатального) періоду до віку статевого дозрівання (пубертатного) [1,2,10].

Як неодноразово наголошувалось, Чорнобильська катастрофа переросла у катастрофу планетарного масштабу і створила на значній території України радіаційну ситуацію, яка й сьогодні продовжує впливати на здоров'я людей і довкілля. За 24 роки, що минули з моменту аварії на Чорнобильській АЕС, рівні радіоактивного забруднення території України значно зменшились унаслідок прояву природних процесів (фізичного розпаду радіонуклідів) та здійснення комплексу контрзаходів, які були спрямовані на зниження доз опромінення і створення безпечних умов проживання населення на радіоактивно забруднених територіях [1,5].

Враховуючи високий рівень захворюваності серед населення радіоактивно забруднених територій, а також те, що харчовий фактор є домінуючим у забрудненні внутрішнього середовища організму людини, питання оптимізації харчування осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, мають особливу актуальність. З даною метою доцільним є застосування парафармацевтиків – біологічно активних добавок, де вміст біологічно активних речовин (БАР) не перевищує їх терапевтичних доз, ефект дії яких при тривалому вживанні впливає на структуру та функції ушкоджених органів [5]. Лікарські рослини або рослинні субстанції, що входять до складу парафармацевтиків, діють м'яко, пролонговано та при

правильній комбінації практично не мають побічної дії. Їх потенційні можливості достатньо великі, оскільки БАР лікарських рослин мають широкий спектр фармакологічної активності, нормалізують процеси обміну в організмі, гормональний фон тощо. Тобто, впливаючи на основне захворювання, при правильному підборі лікарських рослин, позитивно діють і на інші патологічні процеси, що мають хронічну форму, а також на організм в цілому [5,9].

Мета роботи

Одержання сухих екстрактів з лікарської рослинної сировини, що містять різні групи БАР та застосовуються для корекції йододефіцитних станів ЩЗ; розробка твердої лікарської форми у вигляді капсул на їх основі; визначення технологічних та мікробіологічних показників отриманих субстанцій та готової лікарської форми.

Експериментальна частина

Дослідження з отримання субстанцій, готової лікарської форми, а також визначення їх технологічних та мікробіологічних показників проведені на базі ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС».

Сухі екстракти зі сланів ламінарії, трави нетреби звичайної та кореневищ з коренями синюхи блакитної отримували за загальною схемою. Повітряно-суху сировину, подрібнену до розміру часток, що проходять крізь сито з діаметром отворів 3-5 мм, вміщували в екстрактор. Екстракцію вели гарячою водою у співвідношенні сировина-екстрагент 1:10 та 1:30 (для кореневищ з коренями синюхи блакитної) з урахуванням коефіцієнту поглинання екстрагенту до повного вилучення БАР з сировини. Екстрагували при температурі 70–80°C протягом 1,5–2 год двічі. Отримані витяжки об'єднували, фільтрували і концентрували у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60°C і тиску 80–87 кПа до густої консистенції (вологість не перевищувала 25%). Одержані густі екстракти висушували до сухих у вакуумній сушильній шафі при температурі 70–75°C і тиску 80-87 кПа. Вихід сухих екстрактів розраховували у перерахунку на повітряно-суху сировину. Вологість одержаних сухих екстрактів не перевищувала 5% у відповідності до вимог ДФУ [4].

У відповідності до вимог ДФУ, отримані сухі екстракти контролювали за такими показниками якості: опис, втрата в масі при висушуванні, важкі метали, мікробіологічна чистота [4]. Слід звернути увагу, що показники мікробіологічної чистоти для субстанцій, що використовуються при виробництві дієтичних добавок, регламентуються вимогами ГН 4.4.8.073-2001 «Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контамінантів хімічної та біологічної природи у біологічно активних добавках» [3]. При дослідженні мікробіологічних показників був використаний метод висівання на чашки Петрі [4].

Фармако-технологічні випробування порошоків сухих екстрактів, а саме фракційний склад, плинність, що характеризується визначенням кута природного укусу та часом висипання, насипний об'єм та об'єм після усадки,

здатність до усадки та густину (насіпну густину та густину після усадки) проводили за методиками ДФУ [4].

На основі отриманих та досліджених сухих екстрактів був розроблений склад твердої лікарської форми у вигляді желатинових капсул (№3). Виробництво капсул здійснювали за загальною технологічною схемою. Діючі та допоміжні речовини у твердому стані у вигляді порошку засипали в одну з частин оболонки, яку щільно закривали другою частиною. Капсули тверді, мають оболонку, що складається з двох попередньо виготовлених частин циліндричної форми, один кінець кожної частини заокруглений і закритий, а інший – відкритий [4]. У відповідності до вимог ДФУ з метою розробки технічних умов України на добавку дієтичну «Тиреофіт» проводили визначення таких показників якості готової лікарської форми: органолептичні показники, однорідність маси, розпадання [4].

Однорідність маси визначали для 20 одиниць дозового лікарського засобу, що відбирали за статистично обґрунтованою схемою, зважували кожну окремо та розраховували середню масу. Лікарський засіб витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються на величину, яка не перевищує значення, зазначене у табл. 1. Для капсул з середньою масою менше 300 мг припустиме відхилення складає 10 % [4].

Таблиця 1

Визначення фракційного складу сухих екстрактів

Розмір сита, мм	Вміст фракції, %		
	Сухий екстракт зі сланей ламінарії	Сухий екстракт з трави нетреби звичайної	Сухий екстракт з кореневищ з коренями синюхи блакитної
-1,0+0,50	11,37±0,04	12,99±0,03	13,23±0,03
-0,50+0,31	13,56±0,03	10,34±0,04	15,37±0,04
-0,31+0,20	58,09±0,04	66,57±0,04	59,39±0,04
-0,20+0,09	14,98±0,03	8,12±0,03	9,37±0,02
Відсів	2,06±0,02	1,98±0,03	2,72±0,03

Середню масу капсули розраховували за формулою:

$$m_{cp} = \frac{\sum x_i}{X_i}, \text{ де}$$

$\sum x_i$ – сума мас 20-ти капсул, г;

X_i – кількість капсул.

Максимальне відхилення від середньої маси розраховували за формулою:

$$X = \frac{X_{max} - m_{cp}}{m_{cp}} \cdot 100\%, \text{ де}$$

X_{max} – максимальне значення маси капсули, г;

m_{cp} – середня маса капсули, г.

Мінімальне відхилення від середньої маси розраховували за формулою:

$$X = \frac{X_{\min} - m_p}{m_{cp}} \cdot 100\% , \text{ де}$$

X_{\min} – мінімальне значення маси капсули, г;

m_{cp} – середня маса капсули, г.

При проведенні випробувань на розпадання як рідке середовище використовували воду. Прилад вмикали на 30 хв при температурі від 36°C до 38°C і досліджували стан капсул. Випробування вважають витриманим, якщо розпалися всі шість капсул [4].

Результати та їх обговорення

Одержані сухі екстракти – це порошки темно-коричневого кольору, сипучі, негігроскопічні, з запахом і смаком, притаманним лікарській рослинній сировині. Сухі екстракти легко розчинні у воді, розчинні у етиловому спирті, практично не розчинні у ацетоні, хлороформі, діетиловому ефірі. Вихід сухих екстрактів у перерахунку на повітряно-суху сировину склав зі сланей ламінарії, трави нетреби звичайної та трави кореневищ з коренями синюхи блакитної 32,50%, 28,20% та 22,66% відповідно. Визначена втрата в масі при висушуванні для екстрактів ламінарії, нетреби та синюхи складала 4,5%, 4,88 % та 4,22% відповідно. Вміст важких металів у сухих екстрактах складав не більше 0,01% (100 ppm).

Порошки отриманих сухих екстрактів були неоднорідні за розмірами своїх часток, тому був проведений ситовий аналіз. Відомо, що фракційний склад порошоків впливає на такі технологічні властивості сухих екстрактів, як плинність, спресовуваність, щільність, а також органолептичні показники, середню масу твердих лікарських форм, точність дозування діючих речовин у лікарській формі [7]. Результати отриманих експериментальних даних свідчать, що основну фракцію складають порошки з розміром часток від 0,2 мм до 0,31 мм для трьох досліджуваних екстрактів, що попередньо підтверджує можливість використання цих порошоків для отримання лікарських форм у вигляді капсул, оскільки така фракція буде мати достатню плинність та ущільнення при наповненні капсул.

Результати визначення фракційного складу отриманих

сухих екстрактів наведені в *табл. 1*.

Плинність є комплексною характеристикою, яка визначається дисперсністю і формою часток, фракційним складом, об'ємною густиною. Порошкоподібні суміші, що містять 80–100% дрібної фракції (розмір частинок менше 0,2 мм), погано дозуються, тому необхідно проводити спрямоване укрупнення частинок таких мас [7]. Частки з розміром, що менші 0,2 мм, для екстрактів зі сланей ламінарії, трави нетреби звичайної та кореневищ з коренями синюхи блакитної складають 14,98%, 8,12% та 9,37% відповідно. Тому фракція з таким розміром часток не буде негативно впливати на фармако-технологічні властивості сухих екстрактів.

Кут природного укусу змінюється в широких межах від 25–35° для добре сипучих і до 60–70° для менш сипучих матеріалів. Звідси, чим менший кут природного укусу, тим вища плинність [7]. Значення кутів природного укусу для сухих екстрактів зі сланей ламінарії, трави нетреби звичайної та кореневищ з коренями синюхи блакитної складала 27°, 25°, 26° відповідно, які укладаються в межі для добре сипучих матеріалів.

Виходячи з величини показника насипної густини, можна прогнозувати характер допоміжних речовин і об'єм матричного каналу машин, тому що дозування мас (у разі використання сухого порошку) в них здійснюється за об'ємом. Результати отриманих показників насипної густини в процесі виробництва використовують для визначення об'єму матричного каналу [7]. Результати отриманих показників наведено в *табл. 2*.

На основі отриманих експериментальних даних визначення фармако-технологічних показників сухих екстрактів було встановлено можливість розробки на їх основі твердих лікарських форм у вигляді капсул.

Отримані тверді желатинові капсули з рослинними екстрактами мали такі органолептичні показники. *Опис*: однорідний порошок рослинного походження світло-бурого кольору з вкрапленнями допоміжних речовин білого кольору. *Запах*. Специфічний, зумовлений наявністю рослинної сировини. Сторонні запахи цілі не дозволяються. *Смак*. Специфічний, зумовлений наявністю рослинної сировини. Сторонні присмаки цілі не дозволяються.

Таблиця 2

Визначення фармако-технологічних показників сухих екстрактів

Фармако-технологічні показники	Результати визначення		
	Сухий екстракт зі сланей ламінарії	Сухий екстракт з трави нетреби звичайної	Сухий екстракт з кореневищ з коренями синюхи
Об'єми: - насипний об'єм (об'єм до усадки), мл - об'єм після усадки, мл - здатність до усадки, мл	115,00±1,53 97,50±0,94 12,50±0,64	107,50±1,03 98,90±0,98 2,20±0,05	147,50±1,65 120,95±1,13 17,70±1,58
Густини: - насипна густина, г/мл - густина після усадки, г/мл	0,87±0,09 1,03±1,09	0,93±1,01 1,01±1,03	0,68±0,06 0,83±1,00
Плинність: - час висипання, с - кут природного укусу, °	10,68±0,53 27,00±1,61	5,46±0,20 25,00±1,39	28,18±0,39 26,00±1,48

Таблиця 3

Мікробіологічні показники сухих екстрактів та готової лікарської форми

Показник	Вимоги АНД	Результати контролю*			
		Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3	Зразок №4
Загальна кількість життєздатних бактерій (КОЕ г/мл)	10 ⁴	1600	1320	300	1470
Загальна кількість життєздатних грибів (КОЕ г/мл)	10 ²	< 10	< 10	< 10	< 10
Наявність бактерій родини Enterodacteriaceae S. aureus P. aeruginosa	відсутність відсутність відсутність	немає немає немає	немає немає немає	немає немає немає	немає немає немає

При визначенні мікробіологічних показників сухих екстрактів та капсул на їх основі встановлено відповідність досліджуваних зразків вимогам ГН 4.4.8.-072-2001. Результати представлені в таблиці 3.

При визначенні однорідності маси капсул отримані такі експериментальні дані: середня маса дорівнювала 0,2918 г, максимальне відхилення від середньої маси – 4,66%, мінімальне відхилення від середньої маси – 3,32%. Отримані дані відповідають вимогам ДФУ щодо якості твердих желатинових капсул.

При проведенні тесту «Розпадання таблеток і капсул» [4] встановлено, що тверді капсули з сухими екстрактами розпались за 20 хв.

Висновки

Одержано сухі екстракти зі сланей ламінарії, трави нетреби звичайної, кореневищ з коренями синюхи

блакитної, які мають втрату в масі при висушуванні 4,5%, 4,88 % та 4,22% відповідно. Вихід сухих екстрактів у перерахунку на повітряно-суху сировину склав зі сланей ламінарії, трави нетреби звичайної та трави кореневищ з коренями синюхи блакитної 32,5%, 28,2% та 22,66% відповідно.

Визначені мікробіологічні та фармако-технологічні показники одержаних сухих екстрактів. За результатами отриманих експериментальних даних встановлено відповідність субстанцій вимогам ДФУ.

Розроблена тверда лікарська форма у вигляді желатинових капсул на основі рослинних сухих екстрактів, для якої проведені мікробіологічні та технологічні дослідження. Результати отриманих експериментальних даних відповідали вимогам діючої нормативної документації та були використані при розробці технічних умов України на добавку дієтичну «Тиреофіт».

Література

1. Бебешко В.Г. Вплив радіаційного та інших чинників Чорнобильської катастрофи на здоров'я дітей: сьогодення і майбутнє (спільна сесія Академії медичних наук України та Академії педагогічних наук України «Актуальні проблеми здоров'я та освіти дітей на початку XXI століття», Київ, 21.06.2001) / В.Г. Бебешко // Журн. Акад. мед. наук України. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 450-458.
2. Гребенкин Б.Е. Йоддефицитные заболевания беременных в районе зобной эндемии: состояние здоровья новорожденных / Б.Е. Гребенкин // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 1. – С. 21-23.
3. Тимчасові гігієнічні нормативи ГН 4.4.8.073-2001. Затверджено Постановою Головного державного санітарного лікаря України від 20.04.2001 р. № 131. – К., 2001.
4. Державна фармакопея України: 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Корзун В. Препараты из морских водорослей для лечения и патологии щитовидной железы / В. Корзун, А. Парац, В. Сагло // Ліки України. – 2002. – № 5. – С. 43-45.
6. Малаяр В.В. Визначення стану перинатального ризику у жінок із внутрішньоматковою загибеллю плода та самовільними викиднями в анамнезі при невиношуваній вагітності в умовах природного дефіциту йоду / В.В. Малаяр, Ю.Ю. Ломага // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 3. – С. 111-112.
7. Штейнгардт М.В. Твердые лекарственные формы / М.В. Штейнгардт, Н.А. Казаринов // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. – Х.: ООО «Рирег», 1996. – С. 539-605.
8. Belfiore A. Graves disease, thyroid nodules and thyroid / A. Belfiore, D. Russo // Clin. Endocrinol. – 2001. – Vol. 55. – P. 711-718.
9. Liang B.A. A case-based review of the AACE clinical practice guidelines for the management of thyroid diseases / B.A. Liang // Hospital Physician, October 1996. – P. 26-47.
10. Pellegriti G. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves patients / G. Pellegriti, A. Belfiore // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 2805-2809.

Відомості про автора:

Владимирова І.М., к. фарм. н., асистент каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

Адреса для листування:

Владимирова Інна Миколаївна, м. Харків, вул. Блюхера, 4, НфаУ.