

М.Б. Чубка¹, Л.В. Вронська¹, Т.А. Groшовий¹, С.В. Сур², В.Я. Шалата³

Вибір допоміжних речовин для отримання твердої лікарської форми Уролесану

¹Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,²Корпорація «Артеріум», м. Тернопіль,³ВАТ «Галичфарм», м. Тернопіль

Ключові слова: порошкова маса, ефірні олії, рослинні екстракти, допоміжні речовини, Уролесан, капсули.

Ключевые слова: порошковая масса, эфирные масла, растительные экстракты, вспомогательные вещества, Уролесан, капсулы.

Key words: powder mass, essential oils, plant extracts, excipients, Urolesan, capsules.

Досліджена можливість створення твердої лікарської форми, що вміщує значну кількість ефірних олій на основі комплексного густого екстракту. Показано, що для одержання порошкової маси з необхідними фармако-технологічними характеристиками можна використовувати композицію наступних допоміжних речовин: аеросил, крохмаль, полівінілпіролідон (або гідроксипропілметилцелюлоза), модифікований крохмаль-2 та Vitacel.

Исследована возможность создания твердой лекарственной формы на основе комплексного густого экстракта, содержащая значительное количество эфирных масел. Показано, что для получения порошкообразной массы с необходимыми фармако-технологическими характеристиками может использоваться композиция следующих вспомогательных веществ: аеросил, крахмал, поливинилпирролидон (или гидропропилметоксигидроксицеллюлоза), модифицированный крахмал-2 и Vitacel.

The possibility of reception of the solid medicinal form based on the complex dense extract that contain significant amount of essential oils was investigated. It was shown that for preparation of powder mass with necessary pharmaco-technical characteristics may be realized using the composition of following excipients: aerosil, starch, polyvinylpyrrolidone (or hydroxypropylmethoxycellulose), the modified starch-2 and Vitacel.

На сьогодні лікарські препарати рослинного походження обіймають третину світового ринку лікарських засобів. Дуже часто вони є особливими і замінити їх синтетичними препаратами майже неможливо як з огляду складності структури, так і через те, що в лікарській рослинній сировині міститься складний комплекс біологічно активних речовин (БАР), які сукупно дають біологічну активність певного спрямування. У більшості випадків лікарським засобам на рослинній основі надають перевагу перед препаратами синтетичного походження в профілактиці та лікуванні ранніх етапів захворювань, при хронічних протіканнях хвороби, а також у педіатричній та геріатричній практиці [1].

Після запальної патології органів сечовидільної системи сечокам'яна хвороба (СКХ) посідає друге місце з-поміж найпоширеніших урологічних захворювань. Хворі на сечокам'яну хворобу складають 35–45% всіх урологічних хворих. У Європі вона трапляється у 3% населення і відзначається тенденція до зростання частоти її появи, тому розв'язання цієї проблеми має соціальний характер [1,5].

Ефективним засобом для лікування цієї патології є «Уролесан», рідина для перорального застосування [7]. Проте, як і кожна не дозована лікарська форма, рідина має недоліки щодо зручності застосування, точності дозування, має специфічний сильний запах та смак. Крім того, визначену кількість крапель цього препарату перед прийомом слід наносити на шматочок цукру, що додає незручності пацієнту, особливо при тривалому лікуванні у випадку хронічних захворювань. Створення твердої дозованої лікарської форми Уролесану з тією ж

кількістю активних речовин, що і в одній рекомендованій дозі Уролесану-рідини, дозволило б усунути вказані недоліки [9,11].

Мета роботи

Вибір допоміжних речовин для отримання твердої лікарської форми «Уролесан», яка містить рослинні екстракти і значну кількість ефірних олій.

Матеріали і методи дослідження

Оскільки діючими речовинами твердої лікарської форми є речовини рослинного походження, які суттєво різняться за фізико-хімічними властивостями одна від одної (близько 10 мг комплексного густого екстракту шишок хмелю, трави материнки і насіння моркви дикої, 7,5 мг ефірної олії м'яти та 25,5 мг ефірної олії ялиці сибірської), то вибір оптимальної лікарської форми та підбір допоміжних речовин є складним завданням. Кращою лікарською формою, яка б забезпечувала маскування смаку, запаху і стабільність складу та вмісту, зокрема, ефірних олій, може бути тверда капсула [4,7,8,11].

Для приготування порошкової маси було вирішено отримувати й використовувати комплексний густий екстракт шишок хмелю, трави материнки, насіння моркви дикої. Ефірні олії м'яти перцевої та ялиці сибірської застосовувались як кожна окрема субстанція, якість яких відповідала вимогам Європейської фармакопеї [12] для ефірної олії м'яти перцевої або вимогам АНД до ефірної олії ялиці сибірської.

З допоміжних речовин необхідно було добрати такі, які мали б велику питому поверхню (здатність адсорбувати на своїй поверхні олії), а після змішування з оліями зберігали б порошкоподібний стан. Експериментально

Допоміжні речовини, які вивчалися при розробці складу порошкової маси для «Уролесан», капсули

| Фактори | Рівні факторів |
|--|--|
| А – адсорбенти | a ₁ – аеросил + крохмаль |
| | a ₂ – аеросил + магній карбонат основний |
| | a ₃ – аеросил + полівінілпіролідон (ПВП) |
| | a ₄ – аеросил + гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) |
| В – розпушуючі речовини та наповнювачі | b ₁ – аеросил + крохмаль |
| | b ₂ – аеросил + магній карбонат основний |
| | b ₃ – аеросил + полівінілпіролідон (ПВП) |
| | b ₄ – аеросил + гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) |
| С – структуроутворюючі речовини | c ₁ – лактоза |
| | c ₂ – таблетоза-80 |
| | c ₃ – модифікований крохмаль-1 |
| | c ₄ – модифікований крохмаль -2 |
| D – зразки мікрокристалічної целюлози | d ₁ – Prosolv-90 |
| | d ₂ – Мікрокристалічна целюлоза марки МКЦ-112 (МКЦ-112) |
| | d ₃ – Мікрокристалічна целюлоза марки МКЦ-102 (МКЦ-102) |
| | d ₄ – Vitacel |

було встановлено, що аеросил за своїми фармако-технологічними властивостями відповідає поставленим задачам, тому він був обраний нами як носій – адсорбент ефірних олій.

До складу необхідно було ввести і ряд інших допоміжних речовин, які б давали можливість гомогенізувати масу з рослинним екстрактом та отримати з неї гранули бажаної міцності, а в загальному плані – забезпечити порошковій масі відповідні насипні густину й об'єм. Отриманим порошковим масам необхідно було надати відповідну плинність, яка є важливим фармако-технологічним показником якості у приготуванні капсульних лікарських форм і в подальшому визначає можливість чи неможливість наповнення твердих капсул. Для цього ми вивчали допоміжні речовини з різними фізичними й технологічними властивостями, які широко використовуються у фармацевтичній промисловості для виробництва твердих лікарських форм [2,10,13,14].

Зважаючи на високий вміст ефірних олій і, завдяки цьому, гостру необхідність введення значної кількості аеросилу, ми вводили його в комбінації з адсорбентами, наповнювачами й розпушувачами, вивчали вплив цих комбінацій на показники якості отриманої маси.

Перелік допоміжних речовин, які вивчалися в процесі розробки складу порошкової маси на основі рідини для пиття «Уролесан», наведені в таблиці 1.

Для вивчення чотирьох факторів, кожен з яких взятий на чотирьох рівнях, використовували один із планів дисперсійного аналізу – греко-латинський квадрат 4x4 [8].

Матриця планування експерименту й результати

дослідження показників якості порошкової маси наведені в таблиці 2.

Отримані результати піддавали дисперсійному аналізу, на підставі якого зробили висновки про вплив вивчених факторів та їх рівнів.

Результати та їх обговорення

Результати дисперсійного аналізу показали, що на насипну густину порошкових мас (y_1) вплив факторів і взаємодія між ними виражається наступним чином: $D \gg A > C > B$. Порівняння середніх значень рівнів фактора D дозволяє побудувати наступний ряд переваг: $d_3 > d_4 > d_1 > d_2$. Найбільше значення насипної густини отримували при використанні МКЦ-102, Vitacel, які становили 0,840 і 0,839 відповідно. Серії із застосуванням Prosolv-90 і МКЦ-112 характеризуються меншими значеннями насипної густини 0,837 і 0,835.

Вплив речовин-адсорбентів на насипну густину порошкових мас менший від впливу рівнів фактора D. Найкращі показники насипної густини отримано при використанні суміші аеросилу з ПВП. Із використанням сумішей аеросилу з магній карбонатом основним, ГПМЦ, крохмалем значення насипної густини порошкових мас були меншими.

Розпушувачі, наповнювачі та структуротвірні речовини характеризуються близькими значеннями впливу їхніх представників. З-поміж цих речовин найкращі показники насипної густини порошкових мас отримано при використанні суміші аеросилу з магній карбонатом основним і лактози.

Наступною ознакою, яка характеризує якість капсульної маси є кут природного відкосу (y_2). Вплив факторів

Таблиця 2

Чотирифакторний експеримент на основі 4x4 греко-латинського квадрату й результати дослідження порошкової маси для «Уролесан», капсули

| № серії | A | B | C | D | y_1 | y_1' | y_2 | y_2' | y_3 | y_3' | D | D' |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|------|------|
| 1 | a ₁ | b ₁ | c ₁ | d ₁ | 0,805 | 0,800 | 38 | 43 | 2,70 | 2,72 | 0,75 | 0,68 |
| 2 | a ₁ | b ₂ | c ₂ | d ₄ | 0,825 | 0,810 | 37 | 37 | 2,35 | 2,30 | 0,81 | 0,72 |
| 3 | a ₁ | b ₃ | c ₃ | d ₂ | 0,805 | 0,800 | 58 | 57 | 2,35 | 2,35 | 0,40 | 0,42 |
| 4 | a ₁ | b ₄ | c ₄ | d ₃ | 0,835 | 0,825 | 38 | 38 | 2,28 | 2,30 | 0,81 | 0,79 |
| 5 | a ₂ | b ₁ | c ₂ | d ₃ | 0,810 | 0,805 | 45 | 45 | 2,25 | 2,27 | 0,67 | 0,64 |
| 6 | a ₂ | b ₂ | c ₁ | d ₂ | 0,870 | 0,875 | 45 | 44 | 2,00 | 2,05 | 0,56 | 0,65 |
| 7 | a ₂ | b ₃ | c ₄ | d ₄ | 0,805 | 0,805 | 46 | 50 | 2,43 | 2,45 | 0,68 | 0,64 |
| 8 | a ₂ | b ₄ | c ₃ | d ₁ | 0,825 | 0,815 | 58 | 57 | 2,15 | 2,10 | 0,40 | 0,40 |
| 9 | a ₃ | b ₁ | c ₃ | d ₄ | 0,846 | 0,850 | 55 | 55 | 2,32 | 2,30 | 0,62 | 0,62 |
| 10 | a ₃ | b ₂ | c ₄ | d ₁ | 0,857 | 0,860 | 50 | 46 | 2,61 | 2,60 | 0,85 | 0,90 |
| 11 | a ₃ | b ₃ | c ₁ | d ₃ | 0,880 | 0,880 | 50 | 50 | 2,03 | 2,00 | 0,56 | 0,54 |
| 12 | a ₃ | b ₄ | c ₂ | d ₂ | 0,840 | 0,840 | 45 | 45 | 2,52 | 2,50 | 0,87 | 0,87 |
| 13 | a ₄ | b ₁ | c ₄ | d ₂ | 0,825 | 0,830 | 38 | 40 | 2,86 | 2,85 | 0,89 | 0,90 |
| 14 | a ₄ | b ₂ | c ₃ | d ₃ | 0,835 | 0,830 | 45 | 45 | 1,97 | 1,95 | 0,51 | 0,54 |
| 15 | a ₄ | b ₃ | c ₂ | d ₁ | 0,857 | 0,860 | 55 | 53 | 2,06 | 2,05 | 0,48 | 0,53 |
| 16 | a ₄ | b ₄ | c ₁ | d ₄ | 0,880 | 0,875 | 45 | 45 | 2,32 | 2,35 | 0,85 | 0,85 |

Примітки: y_1 і y_1' – насипна густина порошкових мас першої та другої серії відповідно, г/мл; y_2 і y_2' – кут природного відкосу порошкових мас першої та другої серії відповідно, °; y_3 і y_3' – плинність порошкових мас першої та другої серії відповідно, г/с; D і D' – функція бажаності порошкових мас першої та другої серії відповідно.

на цей показник можна зобразити наступним рядом переваг: D>A>B>C. З-поміж рівнів фактора D найбільший вплив на цей показник якості має мікрокристалічна целюлоза марки МКЦ-102.

Вплив речовин групи А виглядає таким чином: a1>a4>a2>a3. За впливом на кут природного відкосу лідерами з-поміж інших груп речовин є, відповідно, суміш аеросилу з крохмалем (b1) і модифікований крохмаль-2 (c4).

При дослідженні плинності порошкової маси (y_3), на підставі отриманих результатів і проведеного дисперсійного аналізу, встановлено, що значущість впливу використовуваних речовин на цей показник можна представити наступним рядом: C > B > D > A. Найбільш суттєвий вплив на цю властивість мають структуротвірні речовини, зокрема, модифікований крохмаль-2 і таблетоза-80. За ступенем впливу дещо менш значущими були речовини фактора В. Серед указаної групи слід виділити: суміш аеросилу з крохмалем й аеросилу з ГПМЦ. Трійку лідерів замикають зразки мікрокристалічної целюлози з такою послідовністю значущості впливу речовин: МКЦ-112 Prosolv-90 Vitacel МКЦ-102. З-поміж рівнів фактора А лідером є суміш аеросилу з крохмалем.

Для вибору кращих поєднань допоміжних речовин при отриманні капсульної маси потрібно використати узагальнений показник якості – функцію бажаності. При цьому первинні результати усіх відгуків переводили в

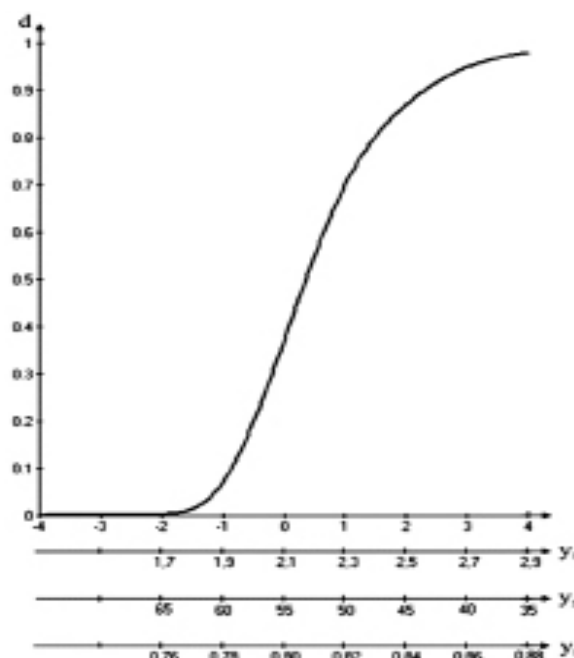


Рис. 1. Функція бажаності для властивостей: насипна густина порошкових мас першої та другої серії відповідно, г/мл; кут природного відкосу порошкових мас першої та другої серії відповідно, °; плинність порошкових мас першої та другої серії відповідно, г/с; при розробці складу порошкової маси для Уролесан, капсули.

безрозмірні значення за допомогою функції бажаності й завдяки виразу знаходили узагальнений показник.

Результати, отримані за допомогою функції бажаності, наведені в таблиці 2 (графа D та D').

Дисперсійний аналіз результатів показав, що вплив факторів на функцію бажаності можна розмістити в наступній послідовності $C > B > A > D$. Порівняння рівнів фактора C показало, що найкращий результат функції бажаності отримано при використанні модифікованого крохмалю-2, з-поміж представників групи розпушуючих та наповнюючих речовин – суміші аеросилу з крохмалем й аеросилу з ГПМЦ. З-поміж допоміжних речовин фактора A найбільший вплив на функцію бажаності має суміш аеросилу з полівінілпіролідом. Вплив фактора D на функцію бажаності ілюструє наступний ряд переваг: Vitacel > МКЦ-112 > МКЦ-102 > Prosolv-90.

На основі наведених результатів підсумовано оптимальне поєднання допоміжних речовин a3b1(b4)c4d4, використання якого дозволяє отримати найкращі зна-

чення показників якості порошкової маси: насипної густини, кута природного відкосу, плинності.

При реалізації цієї комбінації допоміжних речовин (аеросил, крохмаль, ПВП (або ГПМЦ), модифікований крохмаль-2, Vitacel) із комплексним густим екстрактом і оліями одержана порошкова маса має такі фармако-технологічні показники: насипна густина – 0,84 г/мл, кут природного відкосу – 40°, плинність – 2,55 г/с.

Висновки

1. Вивчено вплив 16 допоміжних речовин і різних їх комбінацій на фармако-технологічні показники порошкової маси, що містить комплексний густий екстракт і значну кількість ефірних олій.

2. Встановлено, що для подальших досліджень, з метою отримання капсульованої лікарської форми на основі комплексного густого екстракту й ефірних олій, слід вивчати вплив співвідношень аеросилу, крохмалю, ПВП (або ГПМЦ), модифікованого крохмалю-2 і Vitacel-90.

Література

1. Возіанов С. Патогенетичне обґрунтування застосування препарату уролесану у комплексному лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу / С.О. Возіанов, Ю.В. Бухалов, О.О. Шевчук // Медицина сьогодні. – 2005. – № 5 (165). – С. 6–7.
2. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – № 1. – С. 22–28.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: ПІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
5. Дзюрак В. Патогенез, диагностика и лечение мочекаменной болезни / В.С. Дзюрак, С.А. Вознашов // Лікування та діагностика. – 2001. – № 2. – С. 13–16.
6. Ковалевська І. Обґрунтування складу гранул з рослинними екстрактами / І.В. Ковалевська, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов // Фармац. журнал. – 2008. – № 6. – С. 103–105.
7. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2007. – 2270 с.
8. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / [Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
9. Промышленная технология лекарств / [Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др.]; под ред. В.И. Чуешова. – Х.: МТК – Книга; Из-во НФаУ, 2002. – 716 с.
10. Чубка М. Вивчення впливу допоміжних речовин на одержання твердих лікарських форм з високим вмістом олій / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Т.А. Грошовий // Сьогодні та майбутнє фармації: Тези доповідей Всеукраїнського конгресу (16–19 квітня 2008 р., м. Харків) – Х.: Вид-во НФаУ. – С. 325.
11. Обґрунтування доцільності створення твердої лікарської форми на основі Уролесану® / [Чубка М.Б., Вронська Л.В., Сур С.В. та ін.] // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матер. 1-ї Міжнар. наук-практ. конф. (1–2 жовтня 2009 р., м. Тернопіль) – Тернопіль: Укрмедкнига. – С. 106–107.
12. European Pharmacopoeia. 4th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2001. – 2416 p.
13. Rowe R.C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 Ed. / Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. – London, 2009. – 888 p.
14. Effects of powder flowability on die-fill properties in rotary compression. / Y. Yaginuma, Y. Ozeki, M. Kakizawa [et al.] // J. Drug Deliv. Sci. and Technol. – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 205–210.

Відомості про авторів:

Чубка М.Б., асистент каф. фармацевтичної хімії ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Вронська Л.В., к.хім.н., доцент каф. фармацевтичної хімії ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Грошовий Т.А., д.фарм.н., професор, зав. каф. фармацевтичних дисциплін ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Сур С.В., д. фарм.н., директор з досліджень та розробок корпорації «Артеріум».

Шалата В.Я., нач. технологічної лабораторії дослідного центру ВАТ «Галичфарм».

Адреса для листування:

Чубка Мар'яна Борисівна, м. Тернопіль, вул. Володимира Великого, 3, кв. 145. E-mail: tchubka@mail.ru