



О.Ю. Владимиров, С.В. Гарна

## Отримання і проведення фармако-технологічних випробувань сухих екстрактів, що входять до складу добавки дієтичної «Капілярол Форте»

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

**Ключові слова:** засоби рослинного походження, тверді лікарські форми, ангиопротекторні засоби.

**Ключевые слова:** средства растительного происхождения, твердые лекарственные формы, ангиопротекторные средства.

**Key words:** herbal-origin medicines, solid dosage forms, angioprotective drugs.

У статті представлений сучасний рівень та проблематика захворюваності серцево-судинної системи, зокрема системи кровообігу. Обґрунтовано необхідність проведення фармако-технологічних випробувань порошкоподібних субстанцій при розробці складу і технології твердих лікарських форм. Спираючись на отримані експериментальні дані, обґрунтована можливість створення на основі досліджуваних сухих екстрактів твердих лікарських форм у вигляді капсул.

В статье представлен современный уровень и проблематика заболеваемости сердечно-сосудистой системы, в частности системы кровообращения. Обоснована необходимость проведения фармако-технологических испытаний порошкоподобных субстанций при разработке состава и технологии твердых лекарственных форм. Используя полученные экспериментальные данные, обоснована возможность создания на основе исследуемых сухих экстрактов твердых лекарственных форм в виде капсул.

In article is presented modern level and problem of cardiovascular system diseases, in particular systems blood circulation. The necessity of pharmaco-technological tests of powder-like substances in the development of composition and technology of solid dosage forms was substantiated. Based on the experimental data the possibility of creation of the solid dosage forms as capsules, using investigated dry extract was proved.

Патології системи кровообігу впродовж багатьох десятиліть залишаються основною причиною смертності населення в розвинених країнах. Високому рівню серцево-судинних захворювань сприяють напружений ритм життя сучасного суспільства, схильність людини до хронічного стресу, малорухливий спосіб життя, ожиріння, шкідливі звички (куріння, алкоголізм тощо). Важливим чинником є обтяжена спадковість у значної частини населення. В арсеналі лікаря-кардіолога на сьогоднішній день наявний достатньо широкий спектр лікарських препаратів. До найбільш відомих груп належать периферичні вазодилататори,  $\beta$ -блокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, статини, які знайшли застосування у кардіології як засоби, що сприяють нормалізації ліпідного спектру крові, попереджають розвиток атеросклерозу і тромбоутворення, нормалізують тонус судинної стінки [1,10,12].

Відомо, що з цією метою широко застосовуються і лікарські засоби рослинного походження, які, в порівнянні з синтетичними, мають ряд переваг, зокрема широкий спектр біологічно активних речовин (БАР) лікарських рослин, які природніше включаються в процеси обміну в організмі. У результаті фітопрепарати краще переносяться хворими, мають нижчий ризик виникнення побічних дій та ускладнень при застосуванні. Сьогодні фітотерапія є предметом усвідомленого вибору завдяки відносній нешкідливості, м'якості дії, доступності, ефективності. Рівень розвитку сучасної фармацевтичної промисловості дає можливість розробки моно- та багатокомпонентних фітопрепаратів високої якості, що гарантовано забезпечує безпеку та ефективність лікування рослинними препаратами [6].

Крім того, раціонально дібрана лікарська форма до-

зволяє максимально використовувати лікарську дію препарату при мінімальних побічних ефектах, суттєво змінити характер дії субстанції (прискорити або пролонгувати дію, прискорити всмоктування і виведення, знизити алергізуючу дію, покращити органолептичні властивості препарату). У номенклатурі лікарських форм найбільш розповсюдженими вважаються тверді лікарські форми. Серед зареєстрованих в Україні препаратів в твердих лікарських формах найбільшу частку займають дві: таблетки – більше 75% і капсули – більше 17%. Усі інші тверді лікарські форми займають 8%. Такі лікарські форми, як ледяники, пастилки – не більше 3,4% і формуються за рахунок імпортного асортименту [5,6].

Зростання зацікавленості виробників до твердих желатинових капсул пояснюється їх високою біодоступністю та цілим рядом переваг: вони мають привабливий зовнішній вигляд; легко ковтаються; проникливі для травних соків; лікувальна дія вмісту капсули виявляється через 5–10 хв після введення; оболонка з желатину непрониклива для летких рідин, газів, кисню повітря; капсули приховують неприємний смак або фарбувальний ефект речовин, бо порушення оболонки та вивільнення діючих речовин відбувається в певному відділі шлунково-кишкового тракту. Крім цього, при виробництві лікарських засобів у вигляді капсул дотримується висока точність дозування, оскільки виробництво їх майже повністю механізоване та автоматизоване. У зв'язку з цим, капсули перспективні для застосування в медичній практиці, у т. ч. в педіатрії та геронтології [5,8,9].

Слід наголосити на тому, що вирішальну роль у відповідності зазначеним характеристикам капсул відіграють не тільки фармакологічні, але й фізико-хімічні властивості вихідних лікарських речовин. Вони визна-

чають і раціональний спосіб отримання готових твердих лікарських форм. Зазвичай в якості вихідних матеріалів застосовують сипучі речовини у вигляді порошкоподібних (розмір часток 0,2 мм) або гранульованих (розмір часток від 0,2 до 3 мм) форм. Варто зауважити, що технологічні властивості порошкоподібних лікарських речовин залежать саме від їх фізико-хімічних властивостей, які зумовлюють стабільність лікарської форми при зберіганні, відповідність характеристик якості діючий документації тощо [7,8].

**Мета роботи**

Одержання сухих екстрактів з лікарської рослинної сировини, що містить біофлавоноїди та застосовується як капіляррозміцнюючі засоби, і проведення фармако-технологічних випробувань отриманих екстрактів для визначення можливості створення на їх основі твердої лікарської форми у вигляді капсул.

**Матеріали і методи дослідження**

Дослідження з отримання сухих екстрактів з лікарської рослинної сировини і визначення їх фармако-технологічних показників проводили на базі ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС».

Сухі екстракти з трави гречки звичайної та трави гадючника в'язолистого отримували 50% спиртом етиловим, сухий екстракт з квіток гіркокаштану звичайного – 40% спиртом етиловим методом мацерації. Отримані витяжки фільтрували і концентрували у вакуум-випарному апараті при температурі 50–60°C і тиску 80–87 кПа до густої консистенції при відносній вологості не більше 25%. Отримані густі екстракти висувували до сухих у вакуумній сушильній шафі при температурі 70–75°C і тиску 80–87 кПа. Вологість отриманих сухих екстрактів не перевищувала 5%. Результати наведені в табл. 1.

Таблиця 1

**Результати визначення вологості та виходу сухих екстрактів**

Показник	Сухий екстракт з трави гречки звичайної	Сухий екстракт з трави гадючника в'язолистого	Сухий екстракт з квіток гіркокаштану звичайного
Вологість, %	3,95±0,90	4,05±0,21	4,47±0,40
Вихід сухого екстракту*, %	18,9±1,05	21,1±1,85	24,5±0,88

Примітка: \* – у перерахунку на повітряно-суху сировину.

Фармако-технологічні випробування порошоків сухих екстрактів проводили у відповідності до вимог Державної фармакопеї України I видання (ДФУ) [2].

Визначення фракційного (гранулометричного) складу. Фракційний склад визначали ситовим методом. 50 г сухих екстрактів, зважених з точністю ±0,1 г, просівали крізь набір із п'яти послідовно зібраних сит з діаметром отворів: 1,0; 0,5; 0,31; 0,20 і 0,09 мм. Наважки сухих ек-

трактів вміщували на верхнє (найкрупніше) сито і весь комплект струшували (вручну або на механізованому пристрої) протягом 5 хв. Потім сита знімали по черзі одне за одним. Просів і відсів матеріалу зважували. Вміст фракцій різного розміру виражали у відсотках до загальної маси порошку. Фракцію, що пройшла крізь сито певного розміру, позначають знаком «←» (мінус), а що залишилася на даному ситі – знаком «+» (плюс) [2,8].

Результати визначення фракційного складу сухих екстрактів представлені в табл. 2.

Таблиця 2

**Результати визначення фракційного складу сухих екстрактів**

Розмір сита, мм	Вміст фракції, %		
	Сухий екстракт з трави гречки звичайної	Сухий екстракт з трави гадючника в'язолистого	Сухий екстракт з квіток гіркокаштану звичайного
-1,0+0,50	10,37±0,02	10,52±0,03	9,11±0,03
-0,50+0,31	12,32±0,02	9,24±0,02	10,85±0,02
-0,31+0,20	62,87±0,03	69,34±0,02	71,95±0,02
-0,20+0,09	12,56±0,03	9,26±0,02	6,37±0,02
Відсів	1,88±0,03	1,64±0,03	1,72±0,03

Визначення плинності. Плинність характеризує здатність сухих екстрактів висипатись з лійки під дією сили власної ваги. Визначення плинності сухих екстрактів проводили на вібропристрої ВП12А. Наважки сухих екстрактів масою 50 г, зважених з точністю до ±0,01 г, вміщували у лійку. Після 20 с струшування, необхідного для отримання стабільних результатів, відкривали заслінку і спостерігали за часом витікання екстракту з лійки. Точність відліку часу витікання розраховували в секундах, віднесених до 50 г наважки [2].

Непрямою характеристикою процесу плинності є визначення кута природного укусу – кут між твірною конуса сухого порошку і горизонтальною площиною. Цю характеристику визначали за допомогою кутоміра того ж приладу. Остаточні висновки по показниках плинності й кута природного укусу проводили виходячи з п'яти повторних вимірювань [2].

Визначення насипного об'єму. Насипний об'єм (об'єм до усадки) – це об'єм 100 г порошку, насипаного без ущільнення. Насипна густина (густина до усадки) – це маса одиниці об'єму вільно насипаного порошку і залежить від густини і вологості екстракту, форми і розміру частинок, їх розташування. Визначали також об'єм і густину порошоків після усадки. Різниця насипного об'єму сухого екстракту і об'єму після усадки показувала здатність матеріалу до усадки [2].

Насипний об'єм визначали на пристрої для вібраційного ущільнення порошоків 545Р-АК-3 МЗТО. Зважували

20 г сухих екстрактів з точністю до  $\pm 0,01$  г і засипали у циліндр, фіксували насипний об'єм до усадки  $V_0$  (мл). Частоту коливань встановлювали за допомогою трансформатора у межах 250 кол/хв по лічильнику. Далі включали прилад тумблером і стежили за відміткою рівня порошку в циліндрі після 10; 500 і 1250 коливань, потім прилад відключали. Об'єм після усадки (мл) визначали по величині  $V_{1250}$  (мл), здатність до усадки (мл) – як різницю між  $V_{10}$  і  $V_{500}$ . Насипну густину  $\rho_n$  (г/мл) і густину після усадки  $\rho_{yc}$  (г/мл) розраховували за рівня порошку в циліндрі після 10; 500 і 1250 коливань, потім прилад відключали. Об'єм після усадки (мл) визначали по величині  $V_{1250}$  (мл), здатність до усадки (мл) – як різницю між  $V_{10}$  і  $V_{500}$ . Насипну густину  $\rho_n$  (г/мл) і густину після усадки  $\rho_{yc}$  (г/мл) розраховували за формулою:

$$\rho_{n(yc)} = \frac{m}{V_{0(1250)}}, \text{ де}$$

$m$  – маса наважки сухого екстракту, г.

Результати визначення фармако-технологічних властивостей сухих екстрактів представлені в *табл. 3*.

Таблиця 3

### Результати визначення фармако-технологічних показників сухих екстрактів

Фармако-технологічні показники	Результати визначення		
	Зразок №1*	Зразок №2*	Зразок №3*
Об'єми**: - насипний об'єм (об'єм до усадки), мл - об'єм після усадки, мл - здатність до усадки, мл	160,00 $\pm$ 2,53 129,00 $\pm$ 1,53 12,00 $\pm$ 0,66	150,00 $\pm$ 2,49 126,00 $\pm$ 1,62 12,00 $\pm$ 0,65	158,00 $\pm$ 2,51 124,00 $\pm$ 1,61 8,00 $\pm$ 0,59
Густини: - насипна густина, г/мл - густина після усадки, г/мл	0,63 $\pm$ 0,03 0,78 $\pm$ 0,08	0,67 $\pm$ 0,04 0,79 $\pm$ 0,08	0,63 $\pm$ 0,03 0,81 $\pm$ 0,09
Плинність: - час висипання, с - кут природного укусу, °	35,50 $\pm$ 0,12 25 $\pm$ 1,41	30,42 $\pm$ 0,11 28 $\pm$ 1,56	34,60 $\pm$ 0,12 26 $\pm$ 1,43

*Примітка:* \* – зразок №1 – сухий екстракт з трави гречки звичайної; зразок №2 – сухий екстракт з трави гадючника в'язолистого; зразок №3 – сухий екстракт з квіток гіркокаштану звичайного;

\*\* – показник визначали для маси порошку 100 г (вимоги ДФУ).

### Результати та їх обговорення

Правильний підбір екстрагента при отриманні біологічно активних субстанцій з лікарської рослинної сировини забезпечує не лише повноту екстракції БАР, але і їх стійкість при подальшому використанні та зберіганні. Відомо, що діючими речовинами у траві гадючника в'язолистого і траві гречки звичайної, відпо-

відальними за наявність капілярозміцнюючої активності, є біофлавоноїди, зокрема дигідрокверцетин (аглікон флавоноїдів) і рутин (флавоноїд глікозидної природи). Аглікони та глікозиди флавоноїдів у воді практично не розчинні, у водні розчини більшою мірою переходять у полімерні форми флавоноїдів. Аглікони флавоноїдів розчиняються у діетиловому ефірі, ацетоні, спиртах. Глікозиди флавоноїдів розчинні у розбавлених спиртах, вибірково – у гарячій воді. Оптимальним екстрагентом, який найкраще підходить для екстракції як агліконів, так і глікозидів флавоноїдів, є 50% спирт етиловий [3,11]. Діючими речовинами квіток гіркокаштану звичайного є кумарини. Згідно літературних даних, найкращого результату для вилучення з рослинної сировини вільних кумаринів та глікозидів вдається досягти, застосовуючи 40% спирт етиловий [4].

Одержані сухі екстракти – це порошки темно-коричневого кольору, сипучі, негіроскопічні, із запахом і смаком, притаманним лікарській рослинній сировині. Сухі екстракти легко розчинні в етиловому спирті відповідної концентрації, розчинні у воді, практично не розчинні у ацетоні, хлороформі, діетиловому ефірі. Вихід сухих екстрактів у перерахунку на повітряно-суху сировину склав з трави гречки звичайної, трави гадючника в'язолистого та з квіток гіркокаштану звичайного 18,9%, 21,1% та 24,5% відповідно (*табл. 1*).

Порошки сухих екстрактів неоднорідні за розмірами своїх часток. Частинки порошку, що мають однакові розміри, складають фракцію. Співвідношення маси фракцій у відсотках називається фракційним (гранулометричним) складом. Фракційний склад впливає на такі технологічні властивості порошоків, як плинність, спресовуваність, а також на щільність і середню масу таблеток (або капсул), точність дозування лікарських речовин, на якісні характеристики таблеток (або капсул) – зовнішній вигляд, розпадання, міцність тощо.

Розподіл часток за розмірами підкорюється закону нормального розподілу: кількість великих і найменших частинок мала, а основна маса має приблизно однакові розміри [2]. 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 (при відповідності інших фармако-технологічних показників, що визначались), оскільки така фракція буде мати достатню плинність та ущільнення при наповненні капсул.

Результати визначення фракційного складу отриманих сухих екстрактів наведені в *табл. 2*.

Плинність є комплексною характеристикою, яка визначається дисперсністю і формою часток, фракційним складом, об'ємною густиною. Ця технологічна характеристика може бути використана при виборі технології отримання таблеток або капсул. Порошкоподібні суміші, що містять 80–100% дрібної фракції (розмір частинок

менше 0,2 мм), погано дозуються, тому необхідно проводити спрямоване укрупнення частинок таких мас. Розмір часток, менших 0,2 мм, для екстрактів з трави гречки звичайної, трави гадючника в'язолистого та квіток гіркокаштану звичайного складає 12,56%, 9,26% та 6,37% відповідно. Тому негативно не впливають на технологічні характеристики плинності даних порошків.

Кут природного укусу змінюється в широких межах від 25–35° для добре сипучих і до 60–70° для менш сипучих матеріалів. Звідси, чим менше кут природного укусу, тим вище плинність. Стосовно значення показника кута природного ухилу отримано такі результати: екстракт з трави гречки звичайної – 25°, екстракт з трави гадючника в'язолистого – 28°, екстракт з квіток гіркокаштану звичайного – 26°, які укладаються в межі для добре сипучих матеріалів. Відповідно до отриманих даних, найбільший показник плинності мав екстракт з трави гречки звичайної, найменший – екстракт з трави гадючника в'язолистого.

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) у них здійснюється за об'ємом. Результати отриманих показників насипної

густини у процесі виробництва використовують для визначення об'єму матричного каналу.

Результати отриманих показників наведені в *табл. 3*.

#### Висновки

1. Обґрунтовано вибір екстрагентів для виділення діючих речовин – флавоноїдів – рутину і дигідрокверцетину та кумаринів – есцину. Одержані сухі екстракти з трави гречки звичайної та трави гадючника в'язолистого 50% спиртом етиловим, сухий екстракт із квіток гіркокаштану звичайного 40% спиртом етиловим.

2. У відповідності до вимог ДФУ визначені фармако-технологічні властивості отриманих порошків екстрактів: фракційний (гранулометричний склад), насипний об'єм, об'єм після усадки, здатність до усадки, насипна густина, густина після усадки та плинність, що характеризується часом висипання та значенням кута природного укусу. Встановлена відповідність цих показників отриманих сухих екстрактів до вимог діючої нормативної документації.

3. На основі отриманих експериментальних даних визначення фармако-технологічних показників сухих екстрактів обґрунтована можливість створення на їх основі твердих лікарських форм у вигляді капсул.

#### Література

1. *Борисюк І.П.* Аналіз реєстрації лікарських засобів в Україні / *І.П. Борисюк* // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 10. – С. 50-51.
2. Державна фармакопея України: 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556с.
3. *Кисилев В.Е., Коваленко В.Е., Минаєва В.Г.* – М.: Наука, 1995. – 96 с.
4. *Куцик Р.В.* Каштан конский (аналитический обзор) / *Р.В. Куцик, Б.М. Зузук, В.В. Дьячок* // Провизор. – 2002. – № 4. – С. 28-32.
5. *Оболенцева Г.В.* Классификация лекарственных форм, их значение в медицине. Лекарственные формы нового поколения. Биофармацевтические аспекты / *Оболенцева Г.В., Чайка Л.А., Васильченко Е.А.* – Х.: ООО «Рирег», 1996. – С. 286-316.
6. *Пивень Е.П.* Анализ структуры украинского рынка препаратов по лекарственным формам и перспективы расширения их использования при формировании отечественного ассортимента лекарственных средств / *Пивень Е.П., Дихтярев С.И., Тихомирова Е.В.* // Фармаком. – 2008. – №1. – С. 94-101.
7. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм / *Под ред. И.И. Красюк, Г.В. Михайлова.* – 2-е изд. – М.: Академия, 2006. – 591 с.
8. *Чуєшов В.* Промислова технологія ліків: [Підручник. У 2-х т. Т.2] / *Чуєшов В.І., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. та ін.; за ред. В.І. Чуєшова.* – Х.: Основа; Вид-во УкрФА, 1999. – 704 с.
9. *Штейнгардт М.В.* Твердые лекарственные формы. Технология и стандартизация лекарств / *Штейнгардт М.В., Казаринов Н.А.* – Х.: ООО «Рирег», 1996. – С. 539-605.
10. *Goldhaber S.Z.* Thrombolysis in venous thromboembolism. An international perspective / *S.Z. Goldhaber* // *Chest.* – 1990. – Vol. 94. – P. 168.
11. *Krauze J.* Rutin aus den Kotyledonen von *Fagopyrum esculentum* Moench. Bestehtaus 2 verbindungen / *J. Krauze* // *Z. Pflanzenphysiol.* – 1996. – Bd. 79, №№ 3, 9. – S. 281-282.
12. *Loscalzo J.* Vascular Medicine / *J. Loscalzo.* – Boston: Little Brown. – 1996. – 261 p.

#### Відомості про авторів:

Владимиров О.Ю., здобувач каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

Гарна С.В., к. фарм. н., доцент, зав. каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

#### Адреса для листування:

Владимиров О.Ю. 61166, м. Харків, вул. Новгородська, б. 44, кв. 189.

E-mail: vladimirov\_@inbox.ru; тел.: 0501785421.