

УДК 615.451.16:615.453.3:615.453.42:541.183

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА МАССЫ ДЛЯ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ КАПСУЛ «ВЕНОТОН»

Куценко С.А., Кутовая О.В., Ковалевская И.В., Рубан Е.А.

Национальный фармацевтический университет, Харьков, e-mail: inga.kovalevskaya@com.ua

В статье приведены результаты исследований по разработке состава массы для инкапсулирования капсул со сложной настойкой «Венотон» для лечения варикозного расширения вен. Учитывались следующие критерии: терапевтическая доза настойки, адсорбционная способность массы, количество наполнителя (микрористаллической целлюлозы), влагорегулятора (магния алюмосиликата) и качественное и количественное содержание связующих веществ (поливинилпирролидона и гидроксиметил целлюлозы). Определение состава массы проводилось с помощью метода математического планирования в программе MathCad. В ходе работы были получены уравнения регрессии, проверена их адекватность и установлена взаимосвязь между исследуемыми характеристиками. На основании проведенных исследований был установлен оптимальный состав вспомогательных веществ, которые будут повышать адсорбционную способность инкапсулируемой массы на основе микрористаллической целлюлозы: магния алюмосиликат (10,5%) и ГПМЦ (13,0%).

Ключевые слова: сложная настойка, гранулирование, адсорбция, капсулы

OPTIMIZATION OF THE MASS COMPOSITION FOR «VENOTON» CAPSULES COATING

Kutsenko S.A., Kutovaya O.V., Kovalevskaya I.V., Ruban E.A.

National University of Pharmacy, Kharkov, e-mail: inga.kovalevskaya@com.ua

The research results in development of the mass composition for coating capsules with «Venoton» compound tincture for treating varicosity are presented in the article. The following characteristics of capsules are taken into account: the tincture therapeutic dose, the mass adsorbability, the amount of the filler (microcrystalline cellulose) and the humidistat (magnesium aluminum silicate), as well as the qualitative and quantitative content of binders (polyvinylpyrrolidone and hydroxymethylcellulose). Determination of the capsules composition has been performed by the mathematic planning method in Math Cad. In the process of work the regression equations have been obtained, their adequacy has been checked and the relationship between the characteristics studied has been found. As the result of the research conducted concerning optimization of the mass content for «Venoton» capsules coating, the optimal content of excipients, which will increase adsorbability of the encapsulated mass based on microcrystalline cellulose: magnesium aluminum silicate (10,53%) and HPMC (13,02%), has been determined. The results obtained are the basis for conducting further determination of the composition of the capsules with the compound tincture.

Keywords: compound tincture, granulation, adsorption, capsules

Известно, что возникновению варикозной болезни вен способствует ряд факторов: слабость венозной стенки, избыточный вес и нагрузки, гормональные нарушения, усиление кровообращения, реологические изменения крови, нарушение работы желудочно-кишечного тракта и липидного обмена, воспаление вен, ослабление иммунитета. Для устранения причин возникновения заболевания необходимо использование ряда препаратов, влияющих на каждый из этих факторов. Именно это определило актуальность создания твердой лекарственной формы с комплексным воздействием на основные звенья патологического процесса.

В современной практике для лечения венозных патологий используют препараты синтетического происхождения и препараты, полученные из растительного сырья. Использование синтетических препаратов при лечении больных, особенно беременных женщин, с эндокринными нарушениями, почечной недостаточностью, патологиями печени, нарушенным обменом веществ не всегда целесообразно. В связи с этим разработка фитопрепаратов комплексного

действия является актуальной задачей фармацевтической отрасли [2].

Частное акционерное общество «Химфармзавод «Красная звезда», г. Харьков, Украина, производит сложную настойку «Венотон» для лечения венозных патологий, которая содержит вытяжку из лекарственного растительного сырья: плодов каштана обычного (*Semina hippocastanae aesculae*), плодов софоры японской (*Fructus sophora japonica*), плодов овса (*Fructus avena*), листьев лещины (*Folia coryli*), плодов рябины (*Fructus sorbi*), травы донника (*Herba melilotus*), травы чистотела (*Herba chelidonii*) [5].

Компоненты, входящие в состав настойки, обладают следующими свойствами: экстракт каштана конского проявляет венотонизирующее, капилляропротекторное, противоотечное, антиагрегантное и антикоагулянтное действие, что обусловлено содержанием гликозида эскулина и сапонины эсцина. Эскулин уменьшает проницаемость капилляров, стимулирует антитромботическую активность сыворотки крови, увеличивает выработку антитромбина

в ретикулоэндотелиальной системе сосудов, усиливает кровенаполнение вен, особенно при наличии патологических изменений. Эсцин снижает вязкость крови. Софора японская имеет свойство уплотнять стенки сосудов, уменьшая их ломкость, восстанавливает эластичность сосудов, снимает органические отложения с их стенок, обладает успокаивающим и противовоспалительным действием. Плоды овса способствуют выведению лишнего холестерина из организма, оказывают общеукрепляющее действие. Плоды рябины обладают противовоспалительным, капилляропротекторным, гипотензивным действием. Листья лещины оказывают противовоспалительную, сосудосуживающую активность, укрепляют стенки кровеносных сосудов. Биологическая активность травы донника обусловлена наличием кумарина, который повышает артериальное давление, увеличивает минутный объем сердца, улучшает мозговое и периферическое кровоснабжение. Трава чистотела оказывает противовоспалительное действие [5].

Благодаря компонентам сложной настойки, возможно ее применение при варикозном расширении вен, венозной недостаточности, судорогах икроножных мышц, болях и чувстве тяжести в ногах; флебитах, язвах голени; тромбозах, тромбозах, болях и отеках при ушибах мышечных тканей, расширенных венах, гематомах и сосудистых «звездочках»; посттромбофлебитическом синдроме, трофических изменениях, в том числе язвах конечностей, послеоперационных и посттравматических отеках и воспалении мягких тканей.

К недостаткам применения настойки «Венотон» можно отнести наличие фармакологически неиндифферентного вспомогательного вещества, используемого для получения лекарственной формы – этанола 40% (об./об.) и необходимость дозирования препарата каплями.

Поэтому целью работы стала разработка состава и технологии твердой лекарственной формы препарата в виде капсул, которые содержат гранулы с комплексом БАВ сложной настойки «Венотон».

Материалы и методы исследования

По данным фармакологических исследований, терапевтическая доза сложной настойки составляет на прием 30 капель (0,6 мл). При разработке состава массы для инкапсулирования со сложной настойкой нами была использована микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), которую широко используют в фармацевтической промышленности в качестве адсорбента при создании препаратов с жидкими лекарственными веществами. Предварительными исследованиями было установлено, что использование микрокристал-

лической целлюлозы в качестве наполнителя позволяет включить в состав гранул до 200% настойки, что не обеспечивает необходимый терапевтический эффект.

Для введения терапевтической дозы настойки необходимо улучшить адсорбционную способность смеси для грануляции и оптимизировать состав вспомогательных веществ.

Объектами исследования стали образцы гранул со сложной настойкой. Согласно общему методологическому подходу к разработке лекарственного препарата, выбор количественного состава должен основываться на определенных критических диапазонах содержания его составляющих, что делает возможным внедрение разработки в производство. С этой целью на основании данных литературы нами были установлены количественные границы для компонентов смеси для гранулирования. В качестве наполнителя использовали микрокристаллическую целлюлозу от 60–80% масс. Как вспомогательные вещества, способные увеличивать адсорбционную способность смеси для грануляции, использовались гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), поливинилпирролидон (ПВП) в количестве от 15 до 25% масс., магнезия алюмосиликат – от 5 до 15% масс [4]. Были изготовлены образцы (табл. 1) с алюмосиликатом магнезия (а1), связывающими веществами ГПМЦ (а3) (масса для грануляции Х2) и ПВП (а2) (масса для грануляции Х1).

Для определения оптимального состава гранул использовали метод математического планирования с использованием пакета MathCad. Откликами (Y_1 , Y_2) служили способность к адсорбции гидрофильных веществ смеси для гранулирования, которую определяли по статической активности массы для гранулирования [1, 3, 6].

Гранулы получали в лабораторном грануляторе. Смешивали вспомогательные вещества 7–10 мин. Рассчитанное количество сложной настойки рассыпали со скоростью 40 г/мин, повторно перемешивали 3–5 мин. Влажную массу протирали сквозь перфорированную пластину с диаметром отверстий 1 мм. Сушили при температуре 40°C. Соотношение количества сложной настойки и вспомогательных веществ составляло 1:2 и 1:3.

Результаты исследования и их обсуждение

Матрица планирования эксперимента приведена в табл. 1.

По результатам двухфакторного эксперимента были получены уравнения регрессии, которые приведены в табл. 2.

По полученным уравнениям можно сделать вывод, что наблюдается взаимодействие между факторами, которые исследуются. Результаты проверки адекватности полученных уравнений показали их пригодность. Величина ошибки была вычислена с помощью критерия Фишера и составляет 0%.

Разрабатываемая масса для инкапсулирования должна удовлетворять максимальному показателю адсорбции жидкости, полученному на основе экспериментальных данных. Возможность выполнения этого условия приведена на рисунке.

Таблица 1

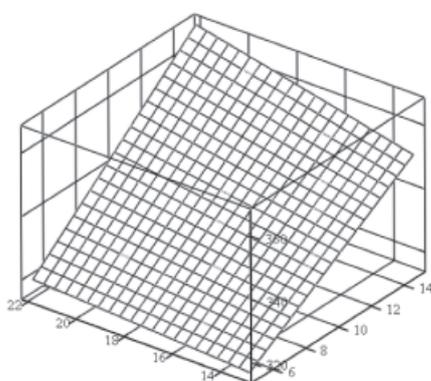
План эксперимента

Отклик Y_1	Фактор X_1		Отклик Y_2	Фактор X_2	
	a1	a2		a1	a3
303	15	22,5	368	15	22,5
270	5	22,5	320	5	22,5
298	15	12,5	350	15	12,5
263	5	12,5	315	5	12,5

Таблица 2

Уравнение регрессии в натуральном масштабе

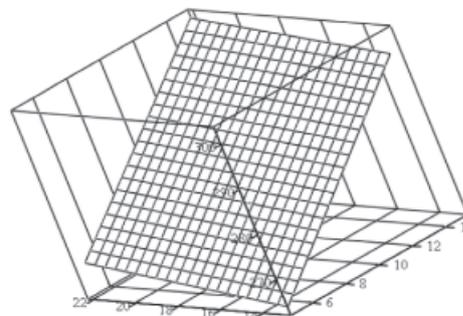
Отклик	Уравнения регрессии	Ошибка
Способность к адсорбции, %	$y_1(a_1, a_2) = 299,375 + 1,875 \cdot a_1 - 0,15 \cdot a_2 + 0,13 \cdot a_1 \cdot a_2$	0
	$y_2(a_1, a_3) = 235,5 + 3,75 \cdot a_1 + 0,8 \cdot a_2 - 0,02 \cdot a_1 \cdot a_3$	0



Р Количество вспомогательных веществ:
ГПМЦ – алюмосиликат магния

а

Адсорбционная способность, %



Р1 Количество вспомогательных веществ:
ПВП – алюмосиликат магния

б

Влияние количества вспомогательных веществ на степень адсорбции массы для инкапсулирования:
а – образец с ГПМЦ, б – образец с ПВП

Поведение исследуемых систем с математической точки зрения можно охарактеризовать трехмерными функциями $R_1(a_1, a_2) = f(y_1(a_1, a_2))$, $R_2(a_1, a_3) = f(y_2(a_1, a_3))$, которые представляют собой сумму квадратов отклонений значений y_1 и y_2 от желаемых величин.

Значения a_1 и $a_2(a_3)$, соответствующие минимуму функций, являются оптимальным решением, которое ухудшает каждый отдельный отклик (y_1, y_2), но это ухудшение распределяется по всему множеству откликов и является минимально возможным.

По расчетам, которые были проведены с помощью математического пакета Math Cad, минимум функции приближения соответствует значениям $a_1 = 10,50$; $a_3 = 13,00$, при которых $y_2 = 0,33$. При таком содержании вспомогательных веществ масса для капсулирования имеет максимальные адсорбирующие свойства.

На рисунке приведены результаты проведенных вычислений по определению оптимального содержания вспомогательных веществ. Полученные результаты свидетельствуют, что адсорбирующая способность образца с ПВП ниже на 20% от максимально возможного количества поглощенной настойки. Максимальную адсорбирующую способность проявил состав массы, с ГПМЦ – 360% сложной настойки «Венотон».

Таким образом, на основе проведенных расчетов были установлены оптимальные количества вспомогательных веществ, улучшающих адсорбирующую способность массы для инкапсулирования для двух исследуемых составов, которые приведены в табл. 3.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что образец № 1 имеет максимальную адсорбирующую способность, которая обеспечивает содержание терапевтической дозы сложной настойки.

Таблица 3
Количественные показатели
вспомогательных веществ, улучшающих
адсорбирующую способность массы для
гранулирования для исследуемых составов

Вещество, %	Образец № 1	Образец № 2
Алюмосиликат магния	10,534	15,0
ГПМЦ	13,017	–
ПВП	–	25,0

Выводы

1. Для определения оптимального количественного содержания вспомогательных веществ была использована теория многокритериальной оптимизации, которая позволяет приблизить к заданному значению исследуемые характеристики смеси для гранулирования.

2. На основании проведенных исследований установлен оптимальный состав вспомогательных веществ, которые могут увеличить степень адсорбции массы для гранулирования – магния алюмосиликат (10,5%) и ГПМЦ (13,0%).

3. Полученные результаты являются основанием для проведения дальнейших исследований по разработке капсул со сложной настойкой.

Список литературы

1. Комpendиум 2012 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова // Морион ЛТД. – 2012. – 2320 с.
2. Пальтиель Л.Р., Зенин Г.С., Волынец Н.Ф. Физическая химия. Поверхностные явления и дисперсные системы: учебное пособие. – СПб.: СЗТУ, 2004. – 68 с.
3. Решетников В.И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм // Хим-фарм журн. – 2003. – Т. 37, № 5. – С. 28–32.

4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. закл./ авт.-уклад.: І.М. Перцев, Д.І. Дмитрівський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Харьков: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

5. Фармацевтична композиція для виготовлення лікарських препаратів у формі крапель або капсул. Патент № 68593, Україна, МПК(2012.01) А61К36/00 заявл. 28.11.11, опубл. 26.03.12. Бюл. № 4.

6. Bishop, S. M., Walker, M., Rogers, A.A., Chen, W.Y. Importance of moisture balance at the wound-dressing interface // J. Wound Care. 2003. Vol. 12, № 4. P. 125–128.

References

1. Compendium 2012 – drugs / edited by V.N. Kovalenko, A.P. Viktorova // Morion LTD. 2012. 2320 p.
2. Excipients in Drug Technology: Implications for technology, consumer, economic characteristics and therapeutic efficacy: teach. handbook. for students. Education. Pharmacy. bookmark. / auth., way.: I.M. Pertsev, D.I. Dmitrievskiy, V.D. Rybachuk et al., Ed. I.M. Pertsev. H.: Golden Pages, 2010. 600 p.
3. Paltiel L.R., Zenin G.S., N.F. Volinets Physical Chemistry. Surface phenomena and disperse systems. Textbook. Pb.: SZTU, 2004. 68 p.
4. Resetnicov VI Estimate the adsorption capacity of chelator and their dosage forms // Chem- Pharm Journal. 2003. T. 37, no 5. pp. 28–32.
5. The pharmaceutical composition for the manufacture of drugs in the form of drops or capsules. Patent number 68593, Ukraine, IPC (2012.01) A61K36/00 appl. 28.11.11, opubl. 26.03.12. Byul. no 4.
6. Bishop S.M., Walker M., Rogers A.A., Chen W.Y. Importance of moisture balance at the wound-dressing interface // J. Wound Care. 2003. Vol. 12, no 4. pp. 125–128.

Рецензенты:

Башура А.Г., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой технологии парфюмерно-косметических средств Национального фармацевтического университета, г. Харьков;

Ярных Т.Г., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой технологии лекарств Национального фармацевтического университета, г. Харьков.

Работа поступила в редакцию 29.11.2013.