

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТА ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ

Ключові слова: імунітет, гепатопротектори, рослинний білок, технологічні властивості, капсули

На сьогодні більша частина населення страждає від захворювань внаслідок слабого або послабленого імунітету.

Разом з тим, сучасною клінічною медициною доведено, що при захворюваннях печінки спостерігається порушення її функцій, зокрема білковоутворювальної (синтез імунoglobulinів), що призводить до порушення гуморального ланцюга імунітету.

Тому проблема створення лікарського засобу комбінованої дії, імуномодулювальної та гепатопротекторної, є актуальною для практичної фармації.

Мета роботи - вибір раціональної лікарської форми і розроблення оптимальної технології препарату імуностимулювальної та гепатопротекторної дії.

Матеріали та методи дослідження

Як матеріал обрано природні сполуки - рослинний білок соняшнику та імуномодулятор (мікс-фактор), який являє собою глікопротеїновий олігопептидний композитний засіб та виявляє імуностимулювальні та гепатопротекторні властивості [1] (імуномодулятор розроблено та одержано в Науково-дослідному інституті біології (НДІ біології) Харківського національного університету ім. Каразіна під керівництвом проф. Божкова А. І.).

Під час виконання експерименту застосовували фізико-хімічні та технологічні методи згідно з ДФУ, які забезпечують одержання відтворюваних та достовірних даних. Були використані такі технологічні методи досліджень [2–5]: для грануляту - гранулометричний склад (ДФУ 1.2, п. 2.9.38), визначення параметрів плинності та кута природного укусу (ДФУ 1.3, п. 2.9.36), насипного об'єму та насипної густини (ДФУ 1.3, п. 2.9.34); для капсул - середня маса (ДФУ 1.1, п. 2.9.5), час розпадання (ДФУ 1.2, п. 2.9.1).

Результати дослідження та обговорення

Як раціональну лікарську форму (ЛФ) обрано тверді желатинові капсули, що зумовлено відносною простотою технологічного процесу перед іншими твердими ЛФ.

Для одержання грануляту використовували порошок рослинного білка соняшнику як компонент з імуностимулювальним ефектом та мікс-фактор як зволожувач і компонент з імуномодулювальною і гепатопротекторною дією.

Гранулят було одержано методом вологої грануляції. Як зволожувач використовували мікс-фактор. Співвідношення мікс-фактора та білка становило 1,1:1 відповідно. Ця пропорція зумовлена тим, що за більшої кількості рідкого інгредієнта маса втрачає свою структуру та починає розтікаться.

Результати проведених експериментальних досліджень наведено в табл. 1-4.

Результати визначення гранулометричного складу грануляту подано в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Результати визначення гранулометричного складу грануляту

Розмір отворів сита, мкм	Кількість порошку, що пройшла через сито, %		
	Серія № 1	Серія № 2	Серія № 3
100	91,8	96,3	97,8
90	2,3	1,4	0,9
80	2,4	0,9	0,7
71	1,5	0,8	0,4
63	2,0	0,6	0,2

Як випливає з наведених даних, близько 95% займає фракція з розміром частинок 100 мкм. Для подальших досліджень використовували фракцію грануляту з розміром частинок 100 мкм.

Результати визначення плинності грануляту подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати визначення плинності грануляту

Маса грануляту, г	Плинність, с/100 г			Середнє значення
	1 вимір	2 вимір	3 вимір	
20,00	1,45	1,56	1,52	1,51
100,00	9,15	10,07	9,33	9,25

Як видно з даних, наведених в табл. 2, гранулят має достатню плинність – 9 с/100 г, що дає змогу уникнути додавання допоміжних речовин.

Кут природного укосу становив 30°, що також опосередковано свідчить про достатній рівень плинності грануляту.

Результати визначення насипного об'єму грануляту до та після усадки, здатності грануляту до усадки наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Результати визначення насипного об'єму

Найменування сировини	V_0 , мл	V_{10} , мл	V_{500} , мл	V_{1250} , мл	V_{2500} , мл	Здатність до усадки
Гранулят	50	45	43	43	–	2

Здатність матеріалу до усадки, розрахована як різниця між V_{10} та V_{500} , становить 2 мл. При подальшому проведенні експерименту, як видно з даних табл. 3, насипний об'єм грануляту не змінюється, що свідчить про максимальний ступінь ущільнення. Таким чином, гранулят практично не виявляє здатності до усадки.

Розрахунок значення насипної густини грануляту здійснювали за формулою:

$$\rho_i = \frac{m}{V_0},$$

де ρ_n – насипна густина, г/мл;
 m – маса наважки грануляту, г;
 V_0 – об'єм до усадки, мл.

Розрахунок значення густини грануляту після усадки здійснювали за формулою:

$$\rho_{yc} = \frac{m}{V_{1250}},$$

де ρ_{yc} – густина після усадки, г/мл;

m – маса наважки грануляту, г;

V_{1250} - об'єм після усадки, мл.

В результаті розрахунків величина насипної густини грануляту дорівнює 0,657 г/мл; величина густини грануляту після усадки дорівнює 0,764 г/мл.

Одержаний гранулят перевіряли на залишкову вологість на вологомірі Sartorius MA 150 (Німеччина). Рівень залишкової вологості становив 5,35%. Гранулят досушували; після охолодження вимірювали остаточну вологість, яка становила 3,67%, що відповідає вимогам для забезпечення безперешкодного інкапсулювання.

Таким чином, на підставі одержаних результатів було встановлено, що гранулят за технологічними характеристикам підлягає інкапсулюванню без додавання допоміжних речовин.

Терапевтична доза мікс-фактора становить 0,14 г на дорослу людину вагою 70 кг [1]. Тоді, з урахуванням насипної густини, об'єм порошку, який мають інкапсулювати, становить 0,18 мл. За розрахованим об'ємом найбільше підходить капсула № 4 (середня місткість капсули № 4 – 0,21 мл). Наповнення капсул здійснювали за допомогою напівавтоматичної лабораторної капсульної машини.

Результати визначення однорідності маси вмісту капсул наведено в табл. 4.

Т а б л и ц я 4

Результати визначення маси вмісту капсули

№ капсули з/п	Досліджувані параметри		
	Маса нерозпакованої капсули, г	Маса оболонки, г	Маса вмісту капсули, г
1	0,15	0,05	0,10
2	0,16	0,05	0,11
3	0,15	0,05	0,10
4	0,15	0,05	0,10
5	0,15	0,05	0,10
6	0,16	0,05	0,11
7	0,15	0,05	0,10
8	0,14	0,05	0,09
9	0,15	0,05	0,10
10	0,14	0,05	0,09
11	0,15	0,05	0,10
12	0,15	0,05	0,10
13	0,15	0,05	0,10
14	0,16	0,05	0,11
15	0,15	0,05	0,10
16	0,15	0,05	0,10
17	0,14	0,05	0,09
18	0,16	0,05	0,11
19	0,15	0,05	0,10
20	0,14	0,05	0,09

Як свідчать дані, наведені в табл. 4, середня маса вмісту досліджуваних капсул становить 0,10 г. Максимальне відхилення становить $0,11 - 0,10 = 0,01$ г, або 9%, що не перевищує допустиме значення. Отже, капсули витримали випробування на однорідність маси одиниці дозованого лікарського засобу.

Визначення часу розпадання капсул здійснювали за допомогою приладу «кошик, що хитається» за стандартною методикою ДФУ.

Час розпадання капсул становив $7 + 0,1$ хв, що відповідає вимогам нормативної документації.

В и с н о в к и

Розроблено технологію одержання грануляту методом вологої грануляції з рослинного білка соняшнику та імуномодулятора.

Обрано лікарську форму препарату гепатопротекторної та імуномодулювальної дії – тверді желатинові капсули.

Розроблено технологію твердих желатинових капсул гепатопротекторної та імуномодулювальної дії. На підставі експериментальних досліджень встановлено, що гранулят за технологічними характеристикам підлягає інкапсулюванню без додавання допоміжних речовин.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Звягинцева О. В.* Характеристика неспецифических низкомолекулярных и специфических высокомолекулярных факторов резистентности после действия стрессовых нагрузок у животных разного возраста: Дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13. – Харьков, 2012. – 115 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

3. Державна Фармакопея України, доп. 1. – Харків: 2004. – 520 с.

4. Державна Фармакопея України, доп. 2. – Харків: 2008. – 620 с.

5. Державна Фармакопея. України, доп. 3. – Харків: 2009. – 280 с.

Надійшла до редакції 05. 12. 2013.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТВЕРДЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Ключевые слова: иммунитет, гепатопротекторы, растительный белок, технологические свойства, капсулы

А Н Н О Т А Ц И Я

Современной клинической медициной доказано, что при заболеваниях печени наблюдается нарушение ее функций, в частности синтеза иммуноглобулинов, что приводит к нарушению гуморальной цепи иммунитета.

Поэтому проблема создания лекарственного средства комбинированного действия, иммуномодулирующего и гепатопротекторного, является актуальной для практической фармации.

В работе осуществлен выбор лекарственной формы и разработка технологии препарата иммуностимулирующего и гепатопротекторного действия.

В качестве объектов исследования выступали природные соединения: растительный белок подсолнуха и иммуномодулятор (микс-фактор).

Как рациональная лекарственная форма были выбраны твердые желатиновые капсулы.

При получении гранулята методом влажной грануляции использовали порошок растительного белка подсолнуха в качестве компонента с иммуностимулирующим эффектом и микс-фактор как увлажнитель и компонент с иммуномодулирующим и гепатопротекторным действием.

При исследовании полученного гранулята в соответствии с методиками ДФУ было установлено, что по технологическим характеристикам гранулят подлежит инкапсулированию без добавления вспомогательных веществ.

Инкапсулирование гранулята осуществляли в капсулу № 4 средней вместимостью 0,21 мл с помощью полуавтоматической лабораторной капсульной машины.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF HARD GELATINOUS CAPSULES OF
HEPATOPROTECTIVE AND IMMUNOMODULATING ACTION

Key words: immune system, hepatoprotectors, plant protein, technological properties, capsules

А B S T R A C T

It is proven by modern clinical medicine, that there is violation of one from liver functions at it's diseases, in particular synthesis of immunoproteins, that results in violation of humoral chain of immunity.

Therefore a problem of creation of medication of the combined action, hepatoprotective and immunomodulating, is actual for practical pharmacy.

The choice of medicinal form and technology development of medicine of hepatoprotective and immunomodulating action have been carried out in this work.

Natural compounds were as objects of research: plant protein of sunflower and immunomodulator (mix-factor).

Hard gelatinous capsules have been chosen as a rational medicinal form.

Powder of sunflower plant protein as a component with a immunomodulating effect and MIX-factor as the wetting agent and immunomodulating and hepatoprotective component have been used at the obtaining of granulate by the method of wet granulation.

It has been educed in accordance with methods of SPhU at the obtained granulate research, that on technological descriptions a granulate is subject to the encapsulation without addition of auxiliary substances.

The granulate encapsulation have been carried out in a capsule N 4 with a middle capacity 0.21 ml by means of semi-automatic laboratory capsule machine.