На правах рукописи

ЛОЖКИН ЮРИЙ ГЕННАДЬЕВИЧ

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОТИВОКАШЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО

ПРОИСХОЖДЕНИЯ

14.04.01 – технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Пятигорск - 2015

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном

бюджетном научном учреждении «Всероссийский научно-исследовательский

институт лекарственных и ароматических растений»

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук

Давыдова Валентина Николаевна

Официальные оппоненты: Каухова Ирина Евгеньевна

доктор фармацевтических наук, профессор, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии» Минздрава России, заведующая кафедрой промышленной технологии лекарственных препаратов

Гузев Константин Сергеевич

доктор фармацевтических наук, ЗАО «Ретиноиды», ведущий специалист отдела обеспечения качества

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждении высшего

профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_» 2016 года в часов на

заседании диссертационного совета Д 208.008.09 при государственном

бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального

образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (357532,

Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России и на сайте http://www.pmedpharm.ru.

Автореферат разослан «\_\_\_\_» 2015 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета Ремезова Ирина Петровна

2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ Актуальность темы исследования.

Традиция применения лекарственных растений, а также продуктов

природного происхождения для лечения различных заболеваний,

насчитывает тысячелетия. В настоящее время, несмотря на достижения химии и биотехнологии, актуальность и популярность применения фитопрепаратов по-прежнему высока. Особенность терапевтического эффекта лекарственных препаратов из растительного лекарственного сырья заключается в том, что лечебный эффект возникает не сразу и не всегда бывает так ярко выражен, как при применении синтетических лекарственных средств. Однако, препараты, содержащие биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения, в отличие от синтетических, не вызывают аллергии, малотоксичны, благоприятно действуют на организм, и при длительном применении не оказывают побочного действия.

Инфекционные болезни органов дыхания – это гетерогенная группа заболеваний верхнего и нижнего отделов дыхательных путей, к которым относятся острые респираторные вирусные инфекции, острый ринит, ларинготрахеит, фарингит, острый бронхит. Эти заболевания представляют в настоящее время серьёзную проблему для здравоохранения многих стран, в том числе и для России. Одним из наиболее характерных симптомов заболеваний бронхолегочной системы, а также осложнением острых респираторных заболеваний, является кашель.

Традиционное предпочтение в группе отхаркивающих средств получили

препараты растительного происхождения. К тому же фитопрепараты помимо

отхаркивающего оказывают противовоспалительное, смягчающее,

обволакивающее действие.

Учитывая это, а также необходимость расширения ассортимента

доступных лекарственных средств в соответствии с Федеральной целевой

программой «Стратегия развития фармацевтической промышленности

Российский Федерации на период до 2020 г.», разработка новых

3

оригинальных отечественных препаратов отхаркивающего действия является приоритетным направлением отечественной науки.

Степень разработанности темы исследования.

Алтей лекарственный, солодка голая и термопсис ланцетовидный входят в Фармакопеи различных стран мира. М.Н. Варлаков (1930-1933) впервые экспериментально изучил фармакологические свойства термопсиса на лабораторных животных и предложил ввести его в клиническую практику в качестве заменителя ипекакуаны. Н.В. Вершинин (1935) указал на ценные отхаркивающие свойства термопсиса.

Всестороннее изучение отечественного солодкового корня провели проф. И. А. Муравьев, К. З. Закиров, В. И. Литвиненко. В 1964 г. в лаборатории ВИЛР было доказано противовоспалительное действие препаратов солодки, близкое к эффекту кортизона. В дальнейшем изучен ряд новых производных глицирризиновой кислоты в экспериментах на крысах.

Первое научное сообщение об исследовании слизи алтея сделал А. В. Frank. В 1907 году в журнале Jahrb.Wiss. Bot. он сообщал об экстракции слизи из корней растений семейства Маlvасеае. В 1966 году Franz досказал, что слизь алтея лекарственного является нейтральным полимером. В 1971 г. Г. Я. Хаит и Г. В. Кулачек разработали колориметрический метод количественного определения содержания полисахаридов в сухой слизи алтея. В Ботаническом институте АН Болгарии под руководством С. Илиева проведено фармакогностическое изучение культивируемых видов алтея лекарственного с изучением качественного состава и количественного содержания полисахаридов.

С давних времен эти растения и лекарственные препараты на их основе использовались в качестве отхаркивающих средств. Разработка новых комплексных лекарственных препаратов на основе данных растений позволит расширить ассортимент лекарственных препаратов, обладающих противокашлевым и отхаркивающим действием

4

Цель и задачи исследования.

Целью настоящих исследований является разработка оптимального состава и технологии сиропа и капсул отхаркивающего действия и их стандартизация.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести анализ ассортимента пероральных ЛФ противокашлевого и отхаркивающего действия природного происхождения и выбрать объекты для создания на их основе современных лекарственных средств.

2. Обосновать состав и разработать технологию изготовления сиропа и капсул отхаркивающего действия на основе сухих экстрактов алтея лекарственного, солодки голой и термопсиса ланцетовидного и исследовать их технологические и физико-химические свойства.

3. Определить показатели качества сиропа и капсул. Разработать методики стандартизации и осуществить их валидацию.

4. Провести фармакологические исследования полученного сиропа на основе сухих экстрактов алтея лекарственного, солодки голой и термопсиса ланцетовидного.

5. Разработать нормативные документы на предложенные лекарственные формы в виде проектов (фармакопейныхстатей предприятия, лабораторных регламентов).

Научная новизна.

На основании литературных данных и анализа рынка противокашлевых

и отхаркивающих средств впервые теоретически и экспериментально

обоснованы отечественные противокашлевые многокомпонентные

лекарственные средства растительного происхождения в форме сиропа и

капсул на основе алтея лекарственного, солодки голой, термопсиса

ланцетовидного экстрактов сухих и выбраны оптимальные вспомогательные

вещества для данных лекарственных форм. Разработаны рациональные

технологии получения сиропа и капсул отхаркивающего действия, описаны

5

технологические стадии и основные параметры процессов. Предложены

показатели качества полученных лекарственных средств. Впервые

разработаны и валидированы методики спектрофотометрического

количественного определения действующих веществ. Проведены

фармакологические (доклинические) исследования разработанных средств, и подтверждена их противокашлевая активность, отхаркивающее действие, бронхолитический эффект.

Теоретическая и практическая значимость.

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании оптимального состава, технологии и методов анализа новых лекарственных препаратов. На основании проведенных исследований разработаны и внедрены:

- проект ФСП «Сироп «Термоксол», флаконы 100 мл»;

- лабораторный регламент на производство сиропа «Термоксол», флаконы

100 мл № 1-2014;

- проект ФСП «Термоксол», капсулы, 0,25 г»;

- лабораторный регламент на производство «Термоксол», капсулы, 0,25 г. № 2-2014;

- акт технологической апробации сиропа «Термоксол» на научно-производственном предприятии ООО «Астфарм»;

- акт технологической апробации капсул «Термоксол» на научно-производственном предприятии ООО «Астфарм».

Методология и методы исследования.

Методология построена на изучении и обобщении литературных данных по теме исследования, оценке степени разработанности и актуальности темы. В диссертационном исследовании использованы физические, физико-химические, технологические, микробиологические и статистические методы.

6

Положения, выносимые на защиту

- результаты анализа современного состояния номенклатуры лекарственных

средств растительного происхождения, применяемых в качестве

противокашлевых и отхаркивающих средств;

- результаты исследований по разработке и обоснованию оптимального состава, технологии и методов стандартизации сиропа Термоксол;

- результаты исследований по разработке и обоснованию оптимального состава, технологии и методов стандартизации капсул Термоксол;

- результаты фармакологических исследований безопасности и

специфической активности разработанных лекарственных средств;

- результаты разработки нормативной документации в виде проектов ФСП и

ЛР на препараты.

Степень достоверности и апробация результатов.

Результаты диссертационной работы доложены на ХIХ Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2012 г), Российской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные проблемы фармацевтической науки», посвященной 75-летию ПГФА (г. Пермь, 2012 г.), ХХ Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2013 г).

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ (в том числе три статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК), в которых отражено основное содержание диссертации.

Объём и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы и приложений. Диссертация изложена на 145 страницах компьютерного текста включая приложение, содержит 32 таблиц и 10 рисунка. Библиография включает 146 источников, в том числе 21 на иностранных языках.

Личный вклад автора заключается в выборе направления, постановке

цели, в проведении теоретического и экспериментального обоснования

выбора объектов исследования, участии на всех этапах исследования,

7

обсуждении результатов в научных публикациях, обобщении полученных данных и их статистической обработке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость работы.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В первой главе на основании литературных данных проведен анализ

пероральных ЛФ противокашлевого и отхаркивающего действия природного

происхождения. Выявлена востребованность в препаратах растительного

происхождения благодаря их хорошей переносимости и значительно

меньшему количеству побочных эффектов. Из представленного на рынке

ассортимента фитопрепаратов только 37% производятся в России. Обоснован

выбор сухих экстрактов лекарственных растений для разрабатываемых

лекарственных препаратов. Охарактеризованы сиропы как лекарственная

форма, отражены их достоинства, описаны методы их изготовления.

Отражены преимущества капсул, основные принципы и особенности их

технологии изготовления, современные вспомогательные вещества,

используемые в технологии капсулирования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследований по технологической разработке комплексного противокашлевого лекарственного средства основными объектами являлись: алтея корней экстракт сухой (ФСП 42-0356197101), термопсиса экстракт сухой (ФС 000208-211011), солодки экстракт сухой (ФС 42-2636-89), производства ООО «ХАРМС», Россия.

Во главе дана характеристика основным объектам исследования и

вспомогательным веществам, а также используемым при выполнении работы

технологическим методам. Для сухих экстрактов определяли следующие

технологические показатели: потеря в массе при высушивании,

растворимость, насыпную плотность, угол естественного откоса, сыпучесть.

8

Для готовых форм определяли: плотность сиропа, рН сиропа,

микробиологическую чистоту, содержание тяжелых металлов, распадаемость

капсул, определение средней массы капсул. В качестве критериев

подлинности с учетом содержания основных групп биологически активных

веществ в исходных экстрактах предложены качественные реакции на

сапонины (солодка), фенольные вещества (экстракты термопсиса, алтея),

слизи (алтея экстракт), полисахариды (экстракты алтея и солодки) и

испытание методом ТСХ (алкалоиды термопсиса). Для количественной

оценки содержания алкалоидов термопсиса предложена

спектрофотометрическая методика определения суммы алкалоидов в пересчете на термопсин. Для количественной оценки содержания глицирризиновой кислоты – также спектрофотометрическая методика.

Изучена токсичность и аллергенность сиропа на животных. Проведено изучение противокашлевой, муколитической и бронхолитической активности сиропа.

Математические методы статистической обработки и анализа

экспериментальных данных были проведены в соответствии с ГФ ХI изд.2.

Глава 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И

ИССЛЕДОВАНИЕ СИРОПА ТЕРМОКСОЛ

Проведенный анализ литературных данных о фармакологической

активности и химическом составе лекарственных растений позволил

обосновать рациональность выбора композиции экстрактов алтея

лекарственного, солодки голой и термопсиса ланцетовидного для создания

лекарственного средства Термоксол. Соотношение компонентов

обосновывали теоретически и экспериментально, оценивая активность растительных компонентов. При этом учитывалось взаимодействие растительных компонентов между собой, в том числе с учетом усиления терапевтического эффекта при совместном использовании, а так же исходя из данных о дозах экстрактов, содержащихся в известных препаратах, представленных на рынке (таблица 1).

9

Таблица 1 – Разовые дозы экстрактов в ЛП на 1 прием (г)

Препарат Экстракт термопсиса Экстракт солодки Экстракт алтея

Микстура от кашля для взрослых сухая 0,045 0,15 \_

Сироп алтея \_ \_ 0,2 (дет.) 0,6 (взр.)

Микстура от кашля для детей сухая \_ 0,075 0,3

Коделак фито эликсир 0,003 (дет.) 0,01 (взр.) 0,067 (дет.) 0,200 (взр.) \_

Линкас сироп \_ 0,025 (дет.) 0,075 (взр.) 0,03 (дет.) 0,1 (взр.)

Доктор Мом сироп \_ 0,03 (дет.) 0,06 (взр.) \_

Дозирование сиропов производится по объёму, 1 доза составляет 5 мл. С учетом дозирования чайными ложками (5 мл), на 100 мл сиропа,

содержащих 20 доз, содержание термопсиса экстракта сухого составит 0,2 г, алтея экстракт сухого 1,0 г, солодки экстракта сухого 1,5 г. В качестве оптимального подсластителя для сиропа Термоксол была выбрана сахароза, т.к. ее растворы имеют выраженную сладкость, позволяющую корригировать своеобразный вкус растительных экстрактов, а также обладают высокой вязкостью. Кроме того, сахароза один из доступных и экономически выгодных подсластителей. Помимо сахарозы в состав сиропа была включена лимонная кислота 0,05 г в качестве стабилизатора и корригента вкуса. На основании литературных сведений для улучшения микробиологической чистоты сиропа, был выбран консервант натрия бензоат в концентрации 0,38% (0,5 г).

Предложен следующий состав сиропа Термоксол:

Таблица 2 – Состав сиропа Термоксол на 100 мл

Компонент Количество

Термопсиса экстракт сухой (ФС 000208-211011) 0,2 г

Алтея экстракт сухой (ФСП 42-0356197101) 1,0 г

Солодки экстракт сухой (ФС 42-2636-89) 1,5 г

Кислота лимонная (ФС 42-0008-00) 0,05 г

Натрия бензоат (ФС 42-2458-94) 0,5 г

Сахарный сироп До 100 мл

10

Спецификой технологии разрабатываемого сиропа является введение

сухих экстрактов термопсиса, солодки и алтея в процессе производства. В

этой связи очень важным фактором является подбор технологических

параметров процесса растворения ингредиентов. Для оптимизации

технологии были исследованы следующие технологические свойства сухих

экстрактов с целью их введения в сироп: определение влажности, сыпучести,

растворимости в воде при различных температурных режимах.

Варьируемыми параметрами растворимости являлись соотношения

растворителя и экстракта, время растворения, температура растворения. Технологические свойства сухих экстрактов приведены в таблице 3. Таблица 3 - Технологические свойства сухих экстрактов

Сухие Потеря в Сыпучесть, Растворимость в воде Время

экстракты массе при высуши-вании, % г/с 20°С 40°С 60°С растворения, мин.

Алтея 3,34 1,0-1,2 не растворим 1:4,2 1:4,3 60

Солодки 4,15 1,2-1,3 не растворим 1:3,4 1:3,5 40

Термопсиса 3,28 1,7-1,8 плохо растворим 1:2,5 1:2,6 25

Как видно из таблицы, все экстракты обладают низкой сыпучестью, потеря в массе при высушивании не более 5%. При температуре 20°С

экстракты нерастворимы или плохо растворимы, как в случае с термопсисом. Повышение температуры воды от 40 до 60°С не приводит к улучшению растворимости ни по соотношению фаз, ни во времени. Поэтому, учитывая термолабильность сухих экстрактов, выбрана температура растворения 40°С.

Проведены исследования по уточнению условий растворения. Установлено, что оптимальными условиями для растворения всех экстрактов оказалось соотношение 1:5 и время растворения 20 минут, температура растворения 40°С.

На основании проведенных исследований предложена технологическая схема производства сиропа, приведенная на рисунке 1.

11

ВР 1.1 Подготовка персонала и технологической одежды

ВР 1.2 Подготовка оборудования, жидкостей

ВР 1. Санитарная обработка помещения

ВР 1.3 Подготовка производственного помещения

ТП 1.1 Взвешивание сахара, экстрактов, лимонной кислоты, натрия бензоата

ТП 1.2 Подготовка воды очищенной. Км

ТП 1.3 Растворение ингредиентов

ТП 1 Приготовление сиропа Термоксол

ТП 1.4 Приготовление сахарного сиропа

ТП 1.5Добавление натрия бензоата

ТП 1.6 Приготовление готового продукта сиропа Термоксол.

Км, Кх,Кт

ТП 2.1 Подготовка бутылок

ТП 2 Фасовка сиропа

ТП 2.2 Розлив сиропа, укупорка, фасовка во вторичную упаковку

УМО 1 Упаковка сиропа

Рисунок 1 – Технологическая схема получения сиропа Стандартизацию полученного сиропа Термоксол проводили

по

показателям: подлинность; количественное содержание действующих веществ; плотность в соответствии с ГФ XII ч. 1, ОФС 42-0037-07, метод 1 (установлена плотность от 1,275 до 1,325); рН сиропа в соответствии с ГФ XII ч. 1, ОФС 42-0048-07 (результаты анализа 5 партий исследуемого сиропа

12

показали величину рН от 6,50 до 6,75); тяжелые металлы в соответствии ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0059-07.

Для определения подлинности проводили качественные реакции на сапонины (солодка), фенольные вещества (экстракты термопсиса, алтея, настой плодов шиповника) и испытание методом ТСХ (алкалоиды термопсиса). В реакции на сапонины наблюдали обильное пенообразование при встряхивании испытуемого раствора. При определении фенольных соединений с раствором железа окисного хлорида наблюдали зелено-бурое окрашивание испытуемого раствора. Идентификация алкалоидов термопсиса проводили методом ТСХ. На хроматограмме испытуемого раствора при обработке реактивом Драгендорфа обнаружены четыре зоны адсорбции оранжевого цвета с Rf около 0,39, 0,22, 0,17 и 0,11 (алкалоиды термопсиса).

С помощью модельных смесей установлено, что при определении

количественного содержания суммы алкалоидов в сиропе, возникают

помехи, связанные с соэкстракцией сопутствующих веществ из экстракта

солодки. Это обусловило оптимизацию условий проведения анализа, при

которых возможна минимизация влияния мешающих веществ в

аналитическом максимуме (308+2 нм) (рисунок 2). В качестве раствора сравнения использовали 70% спирт этиловый.

Рисунок 2 - Спектр извлечения из сиропа (кривая черного цвета) и раствора термопсина в этиловом спирте (красная кривая)

Определение коэффициента удельного поглощения проводили на СО термопсина (Sigma S449083-1EA). Содержание суммы алкалоидов

13

термопсиса в пересчете на термопсин установлено в пределах 0,001- 0,002%. Методика специфична, прецизионна и характеризуется сходимостью (повторяемостью). Результаты определения показателя на разных приборах (спектрофотометр UNICA 3810, производство США) в разные дни показало, что методика отвечает требованиям внутрилабораторной прецизионности.

Для количественной оценки содержания глицирризиновой кислоты в сиропе также предложена спектрофотометрическая методика. УФ-спектр глициризиновой кислоты, представленный на рисунке 3, имеет максимум

поглощения при длине волны 262 нм.

Рисунок 3 - Спектр сиропа с аналитическим максимумом, относящимся к

глициризиновой кислоте. Определение коэффициента удельного поглощения проводили на СО

глициризиновой кислоты (ChemFaces CAS Number:1405-86-3). Содержание

глициирризиновой кислоты установлено в пределах не менее 0,01 %.

Методика специфична, прецизионна и характеризуется сходимостью

(повторяемостью). Результаты определения показателя на разных приборах

(спектрофотометр UNICA 3810, производство США) в разные дни показало,

что методика отвечает требованиям внутрилабораторной прецизионности.

Были проведены испытания на микробиологическую чистоту. Сироп относится к категории чистоты 3А.

Стабильность разработанного сиропа Термоксол изучали на трех сериях методом хранения в естественных условиях в защищенном от света

14

месте при комнатной температуре (не выше 25°С). Параметры качества измеряли через промежутки времени, равные 6 месяцам. Контроль проводили в течение 2,5 лет. Определён срок годности сиропа 2 года.

Фармакологические исследования сиропа Термоксол включали изучение общетоксического действия и аллергенности, а также противокашлевой, муколитической и бронхолитической активности.

В рамках изучения общетоксического действия было установлено, что

Термоксол субстанция и сироп являются малотоксичными. Изучение

потенциальных аллергизирующих свойств, проведенное с использованием

тестов in vivo показало, что сироп Термоксол обладает незначительным

аллергизирующим действием, а в тесте коньюнктивальная проба (тест-

система - морские свинки), установлено отсутствии сенсибилизирующего

действия. Реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) (тест-

система - мыши), показадо, что Термоксол сироп не влияет на реакцию ГЗТ у

мышей. Проведенные исследования потенциальных эмбриотоксических и

тератогенных свойств сиропа показали, что беременность следует считать

противопоказанием к назначению препарата. Исследование репродуктивной

токсичности Термоксол сиропа на крысах свидетельствуют, что

исследуемый препарат не оказывает повреждающего действия на генеративную функцию животных при введении в желудок в дозах, превышающих суточную терапевтическую в 5 и 15 раз.

Изучение противокашлевой активности проводили в тесте на белых нелинейных мышах с использованием модифицированного метода Ucelay et Saha. Результаты показали с увеличением дозировки Термоксола, наблюдается дозозависимый противокашлевой эффект.

Изучение муколитической активности проводили на травяных лягушках [Rana Temporarea]. Было установлено, что сироп Термоксол обладает выраженным отхаркивающим действием. Он превосходит по силе эффекта контрольную группу животных более чем в 2 раза, а активность препарата-референта на 18%.

15

Изучение бронхолитической активности влияния сиропа Термоксол

на величину гистаминового бронхоспазма изучали у морских свинок по

методу «Регистрация бронхоспазма с помощью пистон-рекордера».

Результаты показали, что сироп Термоксол вызывает дозозависимое

снижение гистаминового бронхоспазма в течение всего эксперимента и

превосходит по активности препарат-референт, практически в 2 раза.

Глава 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И

ИССЛЕДОВАНИЕ КАПСУЛ ТЕРМОКСОЛ

Ряд преимуществ капсул перед другими твердыми лекарственными

формами, таких как: точность дозирования лекарственных веществ и высокая

стабильность, регулируемая скорость высвобождения и направленность

действия, легкость приема (проглатывания), защитная функция оболочки

капсулы от факторов внешней среды для гигроскопичных лекарственных

веществ, маскировка неприятного вкуса и запаха, а также незначительный

ассортимент отечественных внутренних лекарственных форм

отхаркивающего действия в виде твердых капсул, содержащей

многокомпонентный состав сухих экстрактов, стали определяющими факторами создания капсул Термоксол.

Были изучены технологические свойства сухих экстрактов по сыпучести, насыпной массе, углу естественного откоса и фракционному составу, определяющие необходимость применения тех или иных вспомогательных веществ для упрощения технологического процесса и получения лекарственной формы требуемого качества (таблица 4).

Таблица 4 - Технологические показатели сухих экстрактов

Наименование экстракта Сыпучесть, г/с Насыпная

плотность,

г/см3 Угол

естественног

о откоса,

градусы Референсные значения для

сыпучести,

г/с

Алтея экстракт сухой 1,0 - 1,2 +0,01 0,217 38о 8,6 - 12 – отличная;

6,6 - 8,5 – хорошая;

3 - 6,5 – удовлетворительная;

2 - 3 – допустимая;

1 - 2 – плохая;

0,3 - 1 – очень плохая

Солодки экстракт сухой 1,2 - 1,3 +0,01 0,305 40о

Термопсиса экстракт сухой 1,7 - 1,8 +0,01 0,288 48о

16

Результаты исследования технологических показателей субстанции показывали, что в совокупности значения всех характеристик зависят от сыпучести насыпной массы порошка и его влажности, что в свою очередь будет затруднять процесс капсулирования, так как очень низкая скорость поступления субстанции в капсулу может уменьшать точность дозирования и равномерность распределения активных веществ. Следовательно, для предотвращения возникновения перечисленных выше нежелательных факторов (эффектов) необходимо введение вспомогательных веществ с хорошей сыпучестью и насыпной массой.

Учитывая гигроскопичность сухих экстрактов, а также их дозу для введения в состав капсулы, были изучены вспомогательные вещества, которые должны предать массе для капсулирования необходимые технологические свойства, а также определены их технологические характеристики (таблица 5).

Таблица 5 - Технологические характеристики вспомогательных веществ, применяемых для получения капсульной массы

№ п/п 1 2 3 4 5 Наименование Сыпучесть, г/с Насыпная плотность, г/см3

МКЦ 102 -Ауісе1 3,8 + 0,05 0,380

Крахмал 1500 3,6 + 0,02 0,650

Лактоза 5,0 + 1,2 0,712

Кальция стеарат 4,8 + 1,1 0,410

Лактопресс 7,1 ±0,4 0,890

Доза экстрактов для 1 капсулы соответствует разовой дозе сиропа

Термоксол.

Были приготовлены экспериментальные составы масс для

капсулирования с использованием изученных вспомогательных веществ и сумму экстрактов в соотношении 0,115 г и 0,135 г соответственно для одной капсулы (таблица 6).

Таблица 6 - Технологические характеристики масс

для капсулирования и экспериментальных капсул

№ Состав массы для капсулирования Сыпучесть, Насыпная Распадаемость

п/п г/с плотность, г/см3 капсул, мин

1 Сумма сухих экстрактов\* – 0,135 г + МКЦ 102 - Avicel – 0,115 г 4,1 + 0,5 0,450 7,0 + 0,9

17

2 Сумма сухих экстрактов\* – 0,135 г + Крахмал 1500 – 0,115 г 4,2 ± 0,3 0,630 7,3 + 1,1

3 Сумма сухих экстрактов\* – 0,135 г + Лактоза – 0,115 г 5,8 ±0,5 0,715 6,5 ± 1,2

4 Сумма сухих экстрактов\* – 0,135 г + Кальция стеарат – 0,115 г 5,4 + 1,0 0,450 5,5 ±1,1

5 Сумма сухих экстрактов\* – 0,135 г + Лактопресс – 0,115 г 11,3 + 1,1 0,810 6,3 ±1,1

Установлено, что не все составы обладают отличной сыпучестью. Достаточно высоким показателем 11,3 г/с отмечена композиция с Лактопрессом, который в результате и был выбран для дальнейшего исследования. Учитывая показатели насыпной плотности и сыпучести, в качестве лекарственной формы нами были выбраны твердые желатиновые капсулы размером №3, средней вместимостью 0,3 мл (293 мг по лактозе).

На основании полученных результатов предложен следующий состав капсул Термоксол (таблица 7):

Таблица 7 - Состав на 1 капсулу

Компонент Количество, г

Термопсиса экстракт сухой (ФС 000208-211011) 0,010

Алтея экстракт сухой (ФСП 42-0356197101) 0,050

Солодки экстракт сухой (ФС 42-2636-89) 0,075

Лактопресс (USP, ЕР, JP) до 0,250

Предложенный состав и технология получения капсул исключают негативное действие на субстанции влаги, света, высоких температур, а технология смешивания экстрактов с Лактопрессом без проведения влажной грануляции обеспечивает технологичность процесса. На основании полученных данных предложена технологическая схема производства капсул, приведенная на рисунке 4.

18

ВР 1.1 Подготовка персонала и технологической одежды \

ВР 1.2 Подготовка оборудования , \ ВР 1. Подготовка производства

' /

/

ВР 1.3 Подготовка производственного помещения /

ВР 2.1 Взвешивание экстрактов, вспомогательного вещества

л ^ ВР 2 Подготовка сырья

/

ВР 2.2 Просеивание ингредиентов У

т

ТП 1.1 Смешивание ингредиентов Кх,Кт

ТП 1 Приготовление массы для капсулирования

ТП 2.1 Наполнение капсул \*v

\

\ ТП 2 Получение капсул

ТП 2.2 Отбраковка капсул Кх,Кт ^

УМО 1.1 Фасовка в блистеры \

\

\

УМО 1.2 Упаковка ~> , УМО 1 Уп аковка и маркировка

/

/

УМО 1.3 Маркировка / 1 '

Готовый продукт на склад

Рисунок 4 – Технологическая схема производства капсул Термоксол Стандартизацию капсул проводили по показателям: подлинность;

количественное содержание действующих веществ; определение средней

массы в соответствии с ГФ XI изд. 2, вып. 1, с.144 (для включения в ФСП

предложено значение 0,258 ± 10%); распадаемость в соответствии с ГФ XI

изд. 2, вып. 1, с.144 (для включения в ФСП предложено значение 6,3 + 1,1

мин). В качестве критериев подлинности предложены качественные реакции

на сапонины (солодка), аминокислоты (экстракты термопсиса, алтея),

19

полисахариды (экстракты алтея и солодки) и испытание методом ТСХ (алкалоиды термопсиса). Реакции на фенольные вещества раствором с железа окисного хлорида и другими реагентами оказались недостаточно объективны. В реакции на сапонины при встряхивании испытуемого раствора наблюдали обильное пенообразование. В цветной реакции на полисахариды (слизь, алтей) с раствором аммиака 10% – наблюдали появление желтого окрашивания. Идентификация алкалоидов термопсиса проводили также методом ТСХ. На хроматограмме испытуемого раствора при обработке реактивом Драгендорфа обнаружены четыре зоны адсорбции оранжевого и бледно-оранжевого цвета с Rf около 0,50, 0,20, 0,15 и 0,10 (алкалоиды термопсиса).

Для количественной оценки содержания алкалоидов термопсиса предложена спектрофотометрическая методика определения суммы алкалоидов в пересчете на термопсин. В качестве раствора сравнения использовали 70% спирт этиловый. В качестве аналитической длины волны выбрана таковая в максимуме поглощения (308+2 нм) (рисунок 5).

Рисунок 5 - Спектр извлечения из капсул (2) и раствора термопсина в этиловом

спирте (1) Содержание суммы алкалоидов термопсиса в пересчете на термопсин

соответствует установленным показателям 0,025-0,045%. Методика

специфична, прецизионна и характеризуется сходимостью (повторяемостью).

Результаты определения показателя на разных приборах в разные дни

показало, что методика отвечает требованиям промежуточной

20

(внутрилабораторной) прецизионности. Правильность методики

подтверждена методом добавок термопсина.

Для количественной оценки содержания глицирризиновой кислоты в сиропе также предложена спектрофотометрическая методика. УФ-спектр глициризиновой кислоты, представленный на рисунке 6 имеет максимум

поглощения при длине волны 262 нм.

Рисунок 6 - Спектр с аналитическим максимумом глицирризиновой кислоты,

содержащейся в капсулах

Содержание глициирризиновой кислоты соответствует установленным показателям не менее 0,1 %. Методика специфична, прецизионна и характеризуется сходимостью (повторяемостью). Результаты определения показателя на разных приборах в разные дни показало, что методика отвечает требованиям промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности.

Стабильность разработанных капсул Термоксол изучали методом хранения в естественных условиях в защищенном от света месте при комнатной температуре (не выше 25°С). Параметры качества измеряли через промежутки времени, равные 6 месяцам. Контроль проводили в течение 2,5 лет. Для включения в нормативную документацию предложен срок годности 2 года в условиях хранения при температуре не выше + 25°С.

21

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведен анализ литературных сведений в отношении рынка противокашлевых и отхаркивающих средств. Выявлена востребованность в лекарственных препаратах растительного происхождения и определены объекты для создания на их основе современных лекарственных препаратов.

2. Обоснован состав и разработаны технологии изготовления сиропа и капсул отхаркивающего действия на основе сухих экстрактов алтея лекарственного, солодки голой и термопсиса ланцетовидного. Изучены физико-химические и технологические свойства порошкообразных веществ (сухих экстрактов и вспомогательных веществ), используемых при разработке сиропа и капсул. Проведена оценка их качества в соответствии с требованиями ГФ ХI и ХII изданий.

3. Разработаны методы стандартизации сиропа и капсул. Проведена валидация разработанных методик анализа. Изучена стабильность экспериментальных лекарственных препаратов и установлены сроки годности: 2 года для сиропа капсул.

4. Проведенные эксперименты по изучению противокашлевой активности «Термоксол» сиропа показали, что препарат обладает противокашлевой активностью, отхаркивающим действием, бронхолитической активностью.

5. На основании полученных данных разработаны проекты фармакопейные статьи предприятия (ФСП), лабораторные регламенты (ЛР) на сироп и капсулы Термоксол, проведена опытная проверка технологичности получения разработанных лекарственных препаратов на научно-производственном предприятии ООО «Астфарм».

Разработанные лекарственные формы в виде сиропа и капсул могут

быть рекомендованы для расширения ассортимента противокашлевых и

отхаркивающих средств. Перспектива дальнейшего развития темы

диссертационного исследования возможна в разработке опытно-

22

промышленного регламента и технологической оценке показателей серийного производства предложенных лекарственных форм.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ложкин, Ю.Г. Оценка состояния фармацевтического рынка

отхаркивающих средств / Ю.Г. Ложкин // Вестник ПГФА. – Пермь, 2012. –

№9. – С. 40-43.

2. Особенности технологии фитопрепаратов, содержащих сухие экстракты / Ю.Г. Ложкин, Л.А. Кумышева, Д.М. Андреева [и др.] // Материалы XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М., - 2012. – С. 399.

3. Ложкин, Ю.Г. Отхаркивающие средства растительного происхождения / Ю.Г. Ложкин, Д.М. Андреева, В.Н. Давыдова // Фармация. - 2013. – №2. – С. 52-56 (из перечня журналов ВАК).

4. Ложкин, Ю.Г. Применение метода спектрофотометрии в количественном анализе сиропа Термоксол / Ю.Г. Ложкин, В.Н. Давыдова, Т.А. Сокольская // Материалы XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М., - 2013. – С. 375.

5. Определение состава, технологических свойств и изучение противокашлевой активности препарата Термоксол / В.Н. Давыдова, Т.А. Сокольская, Л.В. Крепкова, Ю.Г. Ложкин // Вопросы медицинской биологической и фармацевтической химии. - 2013. – №8. – С. 17-20 (из перечня журналов ВАК).

6. Давыдова, В.Н. Определение состава и изучение противокашлевой, муколитической и бронхолитической активности препарата Термоксол / В.Н. Давыдова, Т.А. Сокольская, Ю.Г. Ложкин // Вопросы медицинской биологической и фармацевтической химии. - 2013. – №12. – С. 20-22 (из перечня журналов ВАК).

23

ЛОЖКИН ЮРИЙ ГЕННАДЬЕВИЧ

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОТИВОКАШЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО

ПРОИСХОЖДЕНИЯ

14.04.01 – технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Подписано к печати «\_\_\_» 2015 г., формат 60х84 1/16.

Бумага книжно-журнальная. Печать – ротапринтная. Усл. печат. л. 1,0

Тираж 50 экз. Заказ №

ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ-ФИЛИАЛ ГОСУДАРСТВЕННОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ

(357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11)

24