

# ВЫСВОБОЖДЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ ИЗ КАПСУЛ

**Н.Б. Демина\***, доктор фармацевтических наук, профессор, **А. Надер**, **М.Н. Анурова**, кандидат фармацевтических наук, **В.В. Смирнов**, кандидат фармацевтических наук, **А.И. Бардаков**, кандидат фармацевтических наук, **И.И. Краснюк**, доктор фармацевтических наук, профессор  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;  
119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

**Цель работы** – изучение влияния вида капсул и солюбилизатора на высвобождение биологически активных веществ (БАВ) экстракта имбиря из лекарственной формы.

**Материал и методы.** Объектами исследования служили желатиновые и гидроксипропилметилцеллюлозные (ГПМЦ) капсулы, сухой экстракт имбиря лекарственного (СЭИЛ), вспомогательное вещество, представляющее собой матричный полимер, состоящий из полиэтиленгликоля 6000, винилкапролактама и винилацетата. В работе приведены результаты теста «Растворение» с использованием спектрофотометрии.

**Результаты и обсуждение.** Показаны сопоставимые результаты распадаемости желатиновых и ГПМЦ капсул и высвобождения БАВ СЭИЛ из них. Выявлено увеличение растворимости СЭИЛ в фосфатном буфере с pH 6,8 в присутствии солюбилизатора. Введение солюбилизатора способствует полному высвобождению, через 45 мин в раствор переходит  $97,5 \pm 3,8\%$  активных соединений экстракта из обоих типов капсул.

**Заключение.** По основным показателям – распадаемости и высвобождению – капсулы из желатина и ГПМЦ близки и соответствуют фармакопейным требованиям. Изучаемое вспомогательное вещество, включенное в гранулы с сухим экстрактом имбиря лекарственного, оказывает положительное влияние на динамику высвобождения биологически активных соединений из капсулированной лекарственной формы.

**Ключевые слова:** солюбилизация, повышение растворимости, имбирь лекарственный, *Zingiber officinale Roscoe.*, капсулы.

\*E-mail: diomina.nb@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Имбирь лекарственный (*Zingiber officinale Roscoe.*) с древности известен не только как пряность, но и как лекарственное растение. Монографии на сырье «порошок корневищ имбиря лекарственного» и настойки из него включены в фармакопеи Европы, Китая, Японии и Индии [1]. Корневище имбиря обладает широким спектром биологической активности: оказывает противовоспалительное, противокашлевое, антиульцерогенное, спазмолитическое действие, стимулирует пищеварение. Чаще всего имбирь применяют как противорвотное средство, в частности при тошноте в послеоперационном периоде, в первые месяцы беременности, при «морской болезни» и химиотерапии. Установлено, что противорвотный эффект имбиря практически равен эффекту метоклопрамида [2, 3].

В составе биологического комплекса активных соединений имбиря лекарственного главными компонентами считают фенольные соединения, которые, как известно, относятся к ограниченно растворимым

в водных средах веществам. Это может являться причиной низкой биодоступности и терапевтической эффективности препаратов имбиря.

В последние годы особый интерес вызывают фармацевтические разработки технологий повышения растворимости активных субстанций. Особенно это актуально для твердых пероральных лекарственных форм, поскольку именно они демонстрируют низкую биодоступность в случае гидрофобных субстанций. Считают, что наиболее простым технологическим решением вопроса может оказаться введение в лекарственную форму вспомогательных веществ – солюбилизаторов.

Цель настоящей работы – изучение влияния солюбилизаторов на высвобождение биологически активных веществ (БАВ) экстракта имбиря из пероральной лекарственной формы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили желатиновые и гидроксипропилцеллюлозные (ГПМЦ) капсулы № 0, наполненные гранулированным стандартизованным сухим экстрактом имбиря лекарственного (СЭИЛ) с 5% содержанием гингеролов.

Тест «Растворение» проводили на приборе DT600 Erweka GmbH. Средой служил фосфатный буфер с рН 6,8, объем среды – 800 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, температура –  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Количество перешедшего в раствор экстракта определяли прямой спектрофотометрией на спектрофотометре «Specord 250» Analytik Jena в кювете толщиной слоя 1 см при длине волны  $280 \pm 2$  нм [4]. Предварительно было установлено отсутствие адсорбции растворами вспомогательных веществ, присутствующих в составе лекарственной формы и самих капсул.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате экспериментального изучения влияния солибулизаторов на растворимость СЭИЛ установлено положительное действие вспомогательного вещества, представляющего собой матричный полимер, состоящий из полиэтиленгликоля 6000, винилкапролактама и винилацетата. В ходе эксперимента выявлено увеличение растворимости СЭИЛ в фосфатном буфере с рН 6,8 в присутствии различных концентраций солибулизатора. С ростом доли солибулизатора растворимость СЭИЛ увеличивается и достигает  $128,0 \pm 4,2\%$  при массовом соотношении 1:4 (рис.1). В воде очищенной влияние солибулизатора сильнее, так при соотношении СЭИЛ:солибулизатор (1:4) показано повышение растворимости на  $66,2 \pm 3,5\%$ .

Лекарственной формой для экстракта имбиря выбраны капсулы, так как они отличаются минимумом фармацевтических факторов, способных отрицательно влиять на высвобождение содержимого.

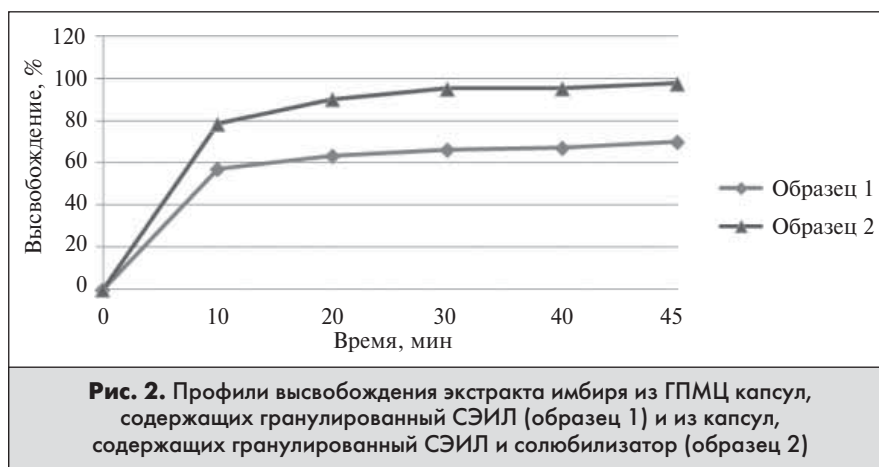
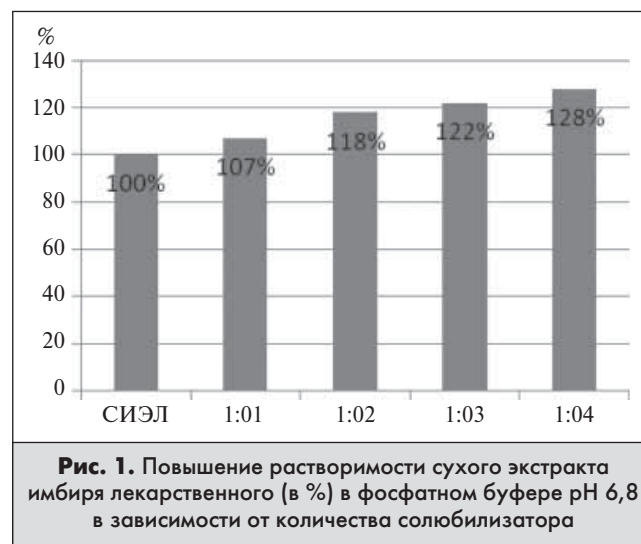
Как известно, основным материалом для изготовления капсул является желатин. Однако желатин как сырье животного происхождения может быть носителем заболеваний животных, способных принести вред здоровью человека. Кроме того, имеются ограничения при использовании желатина для определенных категорий потребителей (вегетарианцы и некоторые религиозные или этнические группы). Поэтому в последние годы ведется поиск альтернативных материалов для изготовления капсул, в частности к таким материалам, относится гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), которая широко используется в фармацевтической промышленности в качестве покрытий на таблетки и основ для вязкопластичных форм: гелей и кремов. ГПМЦ хорошо совместима с известными вспомогательными веществами и имеет подобные желатину свойства [5, 6].

В настоящей работе приводятся результаты сравнитель-

ного изучения биофармацевтических показателей качества желатиновых и ГПМЦ капсул, наполненных смесью гранулированного СЭИЛ (200 мг) с солибулизатором (100 мг). Лекарственной формой сравнения служили капсулы, наполненные гранулированным СЭИЛ без солибулизатора. Описание технологии гранулирования СЭИЛ опубликовано [7].

Основным показателем, лимитирующим процесс высвобождения из капсул, является распадаемость. При определении распадаемости капсул обоих видов в фосфатном буфере рН 6,8 установлено, что желатиновые капсулы распадаются за  $320 \pm 40$  с, капсулы из ГПМЦ – за  $265 \pm 35$  с. Полученные значения близки, соответствуют требованиям ГФ XIII и не будут оказывать существенного влияния на профиль высвобождения капсулируемых веществ.

Экспериментально установлено, что высвобождение фенольных соединений СЭИЛ в фосфатный буфер не зависит от типа использованных капсул, а определяется только составом содержимого. Так, высвобождение из образцов, содержащих гранулиро-



ванный экстракт без солюбилизатора, не достигает фармакопейных требований: за 45 мин из лекарственной формы в раствор переходит лишь  $63,3 \pm 3,0\%$  БАВ из желатиновых капсул и  $64,5 \pm 3,3\%$  из ГПМЦ капсул. Возможно, причина неполного высвобождения — не только низкая, но и замедленная растворимость экстракта. Введение солюбилизатора способствует практически полному высвобождению, т.е. рекомендуемой фармакопеей нормы ( $75\%$ ) показатель достигает уже за 10 мин, а через 45 мин в раствор переходит  $97,5 \pm 3,8\%$  активных соединений экстракта из обоих типов капсул.

Профили кривых высвобождения БАВ экстракта из ГПМЦ капсул приведены на рис. 2.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По основным показателям — распадаемости и высвобождению — капсулы из желатина и ГПМЦ близки и соответствуют фармакопейным требованиям. Вспомогательное вещество, включенное в гранулы с сухим экстрактом имбиря лекарственного, оказывает положительное влияние на динамику высвобождения биологически активных соединений из капсулированной лекарственной формы.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вальчихина О.Ю., Демина Н.Б., Надер А. Корневище имбиря как перспективное растительное сырье для создания лекарственных средств. Разработка и регистрация лекарственных

средств, 2015; 4 (13): 82–90. (Valchihina O.Yu., Diomina N.B., Nader A. Ginger rhizome as a promising plant material to create medicines. Development and registration of medicines, 2015; 4 (13): 82–90) (in Russian).

2. Bager S., Ovesen L. Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. London: European Medicines Agency, 2012; 49.

3. A service of the U.S. National Institutes of Health. UMCCOP 02-01 Ginger in Treating Nausea and Vomiting in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer (IRB 2003-551) URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00064272> (date of access 20.09.2015).

4. Щепочкина О.Ю., Демина Н.Б., Жогова А.А. и др. Определение биологически активных веществ в сухом экстракте имбиря лекарственного (*Zingiber officinale* Roscoe). Разработка и регистрация лекарственных средств, 2015; 2: 160–166 (Shepochkina O.Yu., Diomina N.B., Gogova A.A., Anurova N.M., Valchihina O.Yu., Nader A. Determination of biologically active substances in the dry extract of ginger officinale (*Zingiber officinale* Roscoe). Development and registration of medicines, 2015; 2: 160–166) (in Russian).

5. Quali-V Hypromellose capsules Handbook, 41 стр., январь 2012.

6. Демина Н.Б., Демин М.С. Разработка технологии производства капсульных форм лекарственных препаратов. в Кн.: Фармацевтическая разработка. Концепция и практические рекомендации. М., изд. Перо. 2015: 196–236. (Diomina N.B., Demin M.S., Development of technology for production of dosage forms in capsules. Pharmaceutical development. The concept and practical recommendations. Moscow: Pero 2015; 169–236) (in Russian).

7. Надер А., Вальчихина О.Ю., Анурова М.Н., Демина Н.Б. Влагоактивизированное гранулирование имбиря экстракта сухого. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сб. научных трудов, вып. 70. Пятигорск: РИА КМВ, 2015; 130–3 (Nader A., Valchihina O.Yu., Anurova M.N., Diomina N.B. Blagoustroeno granulation ginger dry extract. Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers, issue 70. Pyatigorsk: RIA KMV, 2015; 130–3) (in Russian).

Поступила 30 ноября 2015 г.

## RELEASE OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF GINGER (*Zingiber officinale* Roscoe.) EXTRACT FROM CAPSULES

Professor N.B. Demina, PhD; A. Nader; M.N. Anurova, PhD; V.V. Smirnov, PhD; A.I. Bardakov, PhD; Professor I.I. Krasnyuk, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

### SUMMARY

**Objective:** to investigate the effect of the type of capsules and a solubilizer on the release of biologically active substances (BAS) of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe.) extract from its dosage form.

**Materials and methods.** Gelatin and hydroxypropylcellulose (HPC) capsules, dry ginger extract (DGE), and the excipient that is a matrix polymer comprising of polyethylene glycol 6000, vinyl caprolactam, and vinyl acetate were the subjects of the investigation. The paper gives the results of the test «Solution» using spectrophotometry.

**Results and discussion.** The comparable results of disintegration of gelatin and HPC capsules and release of BAS of DGE from them were shown. The solubility of DGE was found to increase in phosphate buffer at pH 6.8 in the presence of solubilizer. The incorporation of the solubilizer contributes to complete release; following 45 min,  $97.5 \pm 3.8\%$  of the active ingredients of the extract from both types of capsules convert to a solution.

**Conclusion.** In terms of the main indicators (disintegration and release), gelatin and HPC capsules are close and comply with the pharmacopeia requirements. The excipient solubilizer incorporated into the granules with DGE has a positive effect on the dynamics of BAS release from capsules.

**Key words:** solubilization; enhancement of solubility; ginger, *Zingiber officinale* Roscoe., capsules.