

Разработка капсул с сухим экстрактом кукурузы

Л.Г. Дворникова, В.Ф. Турецкова, Ю.В. Кореновский

Алтайский государственный медицинский университет;
Российская Федерация, 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дворникова Любовь Габдулбариевна – и.о. заведующего кафедрой фармации Алтайского государственного медицинского университета (АГМУ), кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (3852) 566-893. E-mail:liubov.dv@mail.ru. ORCID:0000-0001-7951-9339

Турецкова Вера Феопеновна – профессор кафедры фармации АГМУ, доктор фармацевтических наук. Тел.: +7 (3852) 566-893. E-mail:vft@agmu.ru

Кореновский Юрий Владимирович – заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики АГМУ, кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (3852)566-862. E-mail:timidin@gmail.com. ORCID:0000-0002-4434-5217

РЕЗЮМЕ

Введение. Растительные гепатопротекторы активно применяются в терапии заболеваний печени. Однако ассортимент лекарственных препаратов данной группы отечественного производства невелик. Перспективным гепатопротекторным лекарственным средством является сухой экстракт столбиков с рыльцами кукурузы.

Цель работы — разработка состава и технологии получения капсул на основе сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы.

Материал и методы. Объект исследования — сухой экстракт столбиков с рыльцами кукурузы. Определены технологические и физико-химические свойства изучаемого экстракта: фракционный состав, сыпучесть, насыпная масса, потеря в массе при высушивании, отсыреваемость и гигроскопичность. В качестве вспомогательных веществ для капсулирования использовали аэросил, лактозу, лудипресс, магния оксид. Экспериментальные капсульные массы оценивали по степени сыпучести и гигроскопичности, а капсулы — по показателям «Распадаемость» и «Растворение».

Результаты. Сухой экстракт кукурузы столбиков с рыльцами обладает удовлетворительной сыпучестью, но высокой гигроскопичностью. Улучшению данных параметров способствует добавление лудипресса к изучаемому экстракту в соотношении 1:5. Полученные капсулы распадаются в течение 10 мин, растворение действующих веществ превышает 95%.

Заключение. Капсулы с сухим экстрактом кукурузы столбиков с рыльцами можно получать без предварительной грануляции по прописи: экстракт сухой 0,4; лудипресс 0,08; капсулы желатиновые № 0.

Ключевые слова: кукурузы столбики с рыльцами, экстракт сухой, капсулы, лудипресс.

Для цитирования: Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф., Кореновский Ю.В. Разработка капсул с сухим экстрактом кукурузы. Фармация, 2020; 69 (2): 39–43. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-02-07>

DESIGN OF CAPSULES WITH DRY CORN EXTRACT

L.G. Dvornikova, V.F. Turetskova, Yu.V. Korenovsky

Altai State Medical University, 40, Lenin Pr., Barnaul 656038, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Liubov G. Dvornikova – in Duty of the Head of the Department of Pharmacy, Altai State Medical University (ASMU), PhD. Tel.: +7 (3852) 566-893. E-mail: liubov.dv@mail.ru

Vera F. Turetskova –Professor at the Department of Pharmacy ASMU, Doctor of Pharmaceutical Sciences. Tel. :+7 (3852) 566-893. E-mail:vft@agmu.ru

Yuri V. Korenovsky – Head of the Department of General and Biological Chemistry, Clinical Laboratory DiagnosticsASMU, PhD. Tel.: +7 (3852) 566-862. E-mail:timidin@gmail.com

SUMMARY

Introduction. Plant hepatoprotectors are actively used in the therapy of liver diseases. However, the range of medicines of this group, which are made in Russia, is small. Dry corn silk style and stigma extract is a promising hepatoprotective drug.

Objective: to develop the composition of dry corn silk style and stigma extract-based capsules and their technology.

Material and methods. The investigation object was dry corn silk style and stigma extract. The investigators determined the technological and physicochemical properties of the test extract: fractional composition, flowability, bulk weight, weight loss on drying,

damping capacity, and hygroscopicity. Aerosil, lactose, ludipress, and magnesium oxide were used as excipients for capsulation. The experimental capsular masses were assessed by the degree of flowability and hygroscopicity, and the capsules were by the indicators «Disintegration» and «Dissolution».

Results. The dry corn silk style and stigma extract has satisfactory flowability, but high hygroscopicity. Improvement in these parameters is favored by the addition of ludipress to the test extract in a ratio of 1:5. The resulting capsules disintegrate within 10 minutes; the dissolution of active ingredients exceeds 95%.

Conclusion. Capsules with dry corn silk style and stigma extract can be prepared without prior granulation according to the recipe: dry extract 0.4; ludipress 0.08; size 0 gelatin capsules.

Key words: corn silk styles and stigmas, dry extract, capsules, ludipress.

For citation: Dvornikova L.G., Turetskova V.F., Korenovsky Yu.V. Design of capsules with dry corn extract. Farmatsiya (Pharmacy), 2020; 69 (2): 39–43. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-02-07>

Введение

Согласно данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения, в 2017 г. зафиксированы 86135 случая заболеваний печени среди взрослого населения Российской Федерации [1], что указывает на потребность в гепатопротекторных лекарственных средствах (ЛС). По происхождению гепатопротекторные препараты делят на следующие группы: гепатопротекторы растительного происхождения, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды («Карсил», «Легалон», «Хофитол»); фосфолипидные препараты («Эссенциале»); препараты животного происхождения («Гепатосан»); производные аминокислот («Адеметионин»); селенсодержащие препараты; урсодегидрохолиевая кислота («Урсофальк»); синтетические препараты и др. [2].

Препараты растительного происхождения, содержащие комплекс флавоноидов, – одна из наиболее перспективных групп гепатопротекторов. Флавоноиды стимулируют репарацию клеточных мембран, усиливают обезвреживающую функцию, оказывают антиоксидантное, антифибротическое действие и др. [3]. Следует отметить, что на фармацевтическом рынке нашей страны указанная группа ЛС представлена в основном препаратами зарубежного производства, что подтверждается данными Государственного реестра лекарственных средств.

Перспективным видом лекарственного растительного сырья (ЛРС) для создания гепатопротекторных лекарственных препаратов являются кукурузы столбики с рыльцами, содержащие комплекс флавоноидов, в том числе лютеолин, апигенин и ориентин [4]. Сотрудниками кафедры фармации АГМУ разработана технология изготовления сухого экстракта на основании данного вида ЛРС, обладающего гепатопротекторными свойствами (Патент РФ №2522281). Установлено, что введение экспериментальным животным с токсическим гепатитом сухого экс-

тракта кукурузы столбиков с рыльцами в дозировке 100 мг/кг сопровождается снижением гиперферментемии и восстановлением основных показателей липидного и углеводного обмена, а также синтеза мочевины. Данные эффекты сопоставимы с действием препарата «Легалон» в аналогичной дозировке [5].

Капсулы – наиболее оптимальная лекарственная форма для сухих экстракционных препаратов из растительного сырья, обеспечивающая высокую биологическую доступность и защиту экстракта от влияния факторов внешней среды [6].

Целью настоящего исследования является разработка капсул на основе сухого экстракта кукурузы столбиков с рыльцами.

Материал и методы

Объект фармацевтической разработки – сухой экстракт кукурузы столбиков с рыльцами, содержащий 1,62±0,04% флавоноидов и 4,64±0,12% фенолоксилов. В качестве вспомогательных веществ для капсулирования использовали аэросил (ФС 000068-160211), лактозу (ТУ 6-09-2293-79), лудипресс (НД 42-8803-05), магния оксид (ФСП 42-9383-08). Выбор вида и количества вспомогательных веществ базировался на их физико-химических и технологических свойствах. Магния оксид и аэросил были включены в прописи как вещества, позволяющие в небольшом количестве регулировать влагосодержание капсульной массы [7, 8], а лактоза и лудипресс характеризовались сочетанием малой гигроскопичности и высокой сыпучести [6, 9, 10].

На этапе фармацевтической разработки технологические и физико-химические свойства изучаемого экстракта – фракционный состав, степень сыпучести (сыпучесть, насыпная масса), потеря в массе при высушивании, отсыреваемость и гигроскопичность – определяли по фармакопейным методикам [11]. На основании полученных

результатов формировали прописи состава капсул с учетом технологических свойств корректирующих вспомогательных веществ [6, 9]. Капсульные массы оценивали по их технологическим свойствам, а капсулы – по показателям «Распадаемость» и «Растворение» [11].

Фракционный состав изучаемого экстракта определяли ситовым анализом с помощью стандартного набора сит (диаметр отверстий – 2,0, 1,0, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 и 0,1 мм) в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ» Государственной фармакопеи XIV издания (ГФ РФ XIV). Масса образца – 25 г, общее время просеивания – 10 мин, метод испытания – механическое просеивание.

Сыпучесть и насыпную массу (после уплотнения) экстракта и капсульных масс рассчитывали, согласно ОФС.1.4.2.016.15 «Степень сыпучести порошков» ГФ РФ XIV, на виброустройстве для снятия характеристик сыпучих материалов ВП-12А и на устройстве для вибрационного уплотнения порошков 545Р-АК-3 соответственно.

Потерю в массе при высушивании определяли высушиванием навески экстракта до постоянной массы, согласно ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» ГФ РФ XIV. Оценку гигроскопичности (способности поглощать влагу) и отсыреваемости осуществляли по методике определения потери в массе при высушивании после выдерживания бюкса с навеской в течение 24 ч в камере с относительной влажностью воздуха 100% или на воздухе с относительной влажностью 60–65% соответственно.

Распадаемость капсул определяли, согласно ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» ГФ РФ XIV, на лабораторном идентификаторе процесса – приборе 545 Р-АК-1 «Качающаяся корзинка». Качество капсул по тесту «Растворение» оценивали согласно ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых до-

зированных лекарственных форм» ГФ РФ XIV, с помощью прибора для растворения лекарственных веществ из таблеток и капсул АК 7 М-00-00 ПС «Вращающаяся корзинка». При испытании корзинка вращалась в среде растворителя (вода очищенная, 500 мл) со скоростью 100 об/мин. В процессе определения с помощью термостата поддерживали температуру $37 \pm 1^\circ \text{C}$. Через 45 мин отбирали пробу раствора, фильтровали и в фильтрате выполняли количественное определение флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии, основанным на реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом [12].

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием статистического пакета программы SigmaPlot 11.0 (SystatSoftwareInc., США). Результаты испытаний представлены в виде формулы: $X \pm \Delta x$, где X – среднее значение, Δx – 95%-ный доверительный интервал.

Результаты и обсуждение

Установлено, что достаточно большое содержание фракции мелких частиц в сухом экстракте кукурузы столбиков с рыльцами согласуется с не-

Таблица 1

Технологические и физико-химические свойства сухого экстракта кукурузы столбиков с рыльцами (n=5; p=0,95)

Table 1

Technological and physicochemical properties of dry corn silk style and stigma extract (n=5; p=0.95)

Изучаемый показатель	Экспериментальные значения	Интерпретация результатов
Фракционный состав (массовая доля частиц, не прошедших сквозь сито,%) > 2,0 мм от 1,0 до 2,0 мм от 0,5 до 1,0 мм от 0,4 до 0,5 мм от 0,3 до 0,4 мм от 0,2 до 0,3 мм от 0,1 до 0,2 мм < 0,1 мм	0,00±0,00 1,21±0,01 29,65±0,92 12,77±0,36 10,57±0,41 14,31±0,50 18,63±0,64 12,86±0,39	Полидисперсный порошок с преобладанием фракции частиц размером от 0,5 до 1,0 мм [13]
Сыпучесть, г/с	4,46±0,15	Удовлетворительная [14]
Насыпная масса, кг/м ³	0,952±0,025	Среднетяжелый порошок [14]
Потеря в массе при высушивании, %	3,45±0,12	Соответствует требованиям к сухим экстрактам [13]
Отсыреваемость, %	4,48±0,22	–
Гигроскопичность, %	27,08±0,93	Очень гигроскопичен [15]

Технологические и физико-химические свойства капсульных масс**Таблица 2****Table 2****Technological and physicochemical properties of capsular masses**

№ прописи	Состав прописи, г	Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, г/см ³	Гигроскопичность, %
1	Экстракт 0,4, лактоза 0,02	3,84±0,14	0,955±0,032	23,82±0,53
2	Экстракт 0,4, лактоза 0,01, аэросил 0,01	1,86±0,06	0,840±0,028	24,47±0,62
3	Экстракт 0,4, аэросил 0,02	1,73±0,07	0,636±0,025	24,83±0,48
4	Экстракт 0,4, лактоза 0,01, магния оксид 0,01	2,81±0,09	0,972±0,020	24,56±0,45
5	Экстракт 0,4, лактоза 0,08	3,39±0,08	0,973±0,028	19,83±0,69
6	Экстракт 0,4, лудипресс 0,02	5,16±0,19	1,000±0,015	25,05±0,56
7	Экстракт 0,4, лудипресс 0,08	5,15±0,16	0,941±0,016	18,95±0,51
8	Экстракт 0,4, лудипресс 0,12	5,44±0,20	0,903±0,022	19,32±0,72

высоким показателем сыпучести (табл. 1). Однако изучаемый экстракт обладает удовлетворительной сыпучестью, что свидетельствует о возможности изготовления твердых капсул на его основе без предварительного гранулирования. При этом в капсульную массу необходимо добавлять вспомогательные вещества, снижающие гигроскопичность, но не ухудшающие другие технологические свойства.

Терапевтическую дозу для капсулирования изучаемого экстракта рассчитывали на основании экспериментальной дозы (100 мг/кг массы тела крысы) [5] с учетом коэффициента пересчета доз с животных на человека (5,9) и средней массы тела человека, которую приняли за 75 кг [15]. Полученное значение – 1200 мг экстракта сухого в сутки – значительно превышает вместимость капсул размеров №№ 0 и 1, наиболее удобных для приема. Поэтому потребовалось разделить суточную дозу изучаемого экстракта на 3 капсулы. С учетом полученных данных были составлены прописи экспериментальных капсульных смесей.

Согласно результатам изучения свойств экспериментальных капсульных масс (табл. 2), наибольшее снижение гигроскопичности изучаемого экстракта отмечается при добавлении не менее 0,08 г лудипресса на 0,4 г экстракта (пропись 7).

При этом также улучшается показатель «сыпучесть». Для капсулирования капсульной массы по данной прописи использовали капсулы № 0, согласно данным о их вместимости, представленным в ОФС.1.4.1.0005.15 «Капсулы» ГФ РФ XIV.

Все исследуемые образцы капсул распались в течение 10 мин, показатель «растворение» составил 96,42±1,87, что соответствует требованиям ГФ РФ XIV и подтверждает рациональность выбора капсул в качестве лекарственной формы для сухого экстракта кукурузы столбиков с рыльцами.

Заключение

Удовлетворительные технологические свойства

сухого экстракта кукурузы столбиков с рыльцами позволяют получать капсулы без стадии гранулирования, что упрощает и ускоряет технологический процесс. Однако в капсульную массу необходимо вводить вспомогательные вещества для снижения гигроскопичности. Введение в состав прописи лудипресса снижает гигроскопичность капсулируемой смеси, одновременно улучшая ее сыпучесть. Терапевтическую дозу сухого экстракта кукурузы столбиков с рыльцами рационально упаковывать в 3 капсулы № 0 по прописи: сухой экстракт кукурузы столбиков с рыльцами 0,4 г; лудипресс 0,08 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. М., 2018; 3: 160.
2. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ»; 2013.

3. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, 2005; 4(1): 2–20.

4. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. Изучение состава фенольных соединений столбиков с рыльцами кукурузы, заготовленных на Алтае. Химия растительного сырья, 2013; 2: 127–34.

5. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф., Замятина С.В. и др. Экстракт кукурузы столбиков с рыльцами как потенциальное средство терапии токсических гепатитов. Известия Самарского научного центра РАН. 2012; 5(3): 711–4.

6. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Сульдин А.С. и др. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул. Фармация, 2009; 5: 31–6.

7. Арчакова Е.Г., Несчисляев В.А., Семченко А.В., Молохова Е.И. Разработка новой лекарственной формы лактобактерина – порошка в пакетах. Пермский медицинский журнал, 2008; 25 (2): 88–92.

8. Мурад А.Т., Рубан Е.А., Малиновская С.А. Выбор вспомогательных веществ при разработке капсул с сухим экстрактом шишек хмеля. 36. наук.працьспівробіт. НМАРО імені П.Л. Шупика. 2015; 24 (5): 158–62.

9. Машутин А.Б., Блынская Е.В., Суслина С.Н., Алексеев К.В. Разработка состава и методов стандартизации капсул индапамида. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2008; 3: 26–30.

10. Молохова Е.И., Григорян Л.Г. Влияние технологических параметров вспомогательных веществ на качество порошков с бифидобактериями. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010; 4: 357–9.

11. Государственная фармакопея РФ, XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>

12. Босенко Л.Г., Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. Совершенствование методики количественного определения флавоноидов методом спектрофотометрии в кукурузы столбиках с рыльцами. Актуальные проблемы фармакологии и фармации: ежегодный сборник научных и методических работ преподавателей, молодых ученых и студентов фармацевтического факультета АГМУ. 2010; VII: 31–7.

13. Семкина О.А., Комкова С.П., Джавахян М.А. Технологические аспекты разработки капсул с анмарином для лечения системных микозов. Здоровье и образование в XXI веке, 2018; 1: 216–21.

14. British Pharmacopoeia. [Электронное издание]. Режим доступа: <https://www.pharmacopoeia.com>.

15. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: ГрифИК; 2012.

3. Novikov V.E., Klimkina E.I. Pharmacology of hepatoprotectors. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2005; 4 (1): 2–20 (in Russian).

4. Dvornikova L.G., Turetskova V.F. Study of phenolic compounds of corn silk gathered in Altai region. Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2013; 2: 127–134. <https://doi.org/10.14258/jcprpm.1302127> (in Russian).

5. Dvornikova L.G., Turetskova V.F., Zamyatina S.V. et al. Corn silk dry extractas potential means of toxic hepatitises therapy. Izvestiya samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoy akademii nauk, 2012; 5(3): 711–714 (in Russian).

6. Alekseyev K.V., Blynskaya E.V., Suldin A.S., et al. Excipients in the technology of hard capsule. Farmatsiya, 2009; 5: 31–6 (in Russian).

7. Archakova E.G., Neschislyayev V.A., Semchenko A.V., Molokhova E.I. Development of new pharmaceutical packet powder form of lactobacterin. Permskiy meditsinskiy zhurnal, 2008; 25 (2): 88–92 (in Russian).

8. Murad A.T., Ruban Ye.A., Malynovskaya S.A. Selection of excipients for developing hard gelatin capsules with dry hop cones extract. Zb. nauk. prac' spivrobot. NMAPO imeni P.L. SHupika, 2015; 24 (5): 158–62 (in Russian).

9. Mashutin A.B., Blynskaya E.V., Suslina S.N., Alekseyev K.V. Development of structure and methods of standardization of capsules indapamide. Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina. 2008; 3: 26–30 (in Russian).

10. Molokhova E.I., Grigoryan L.G. The influence of technological parameters of Adjuncts on the quality of powders with bifidobacteria. Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina. 2010; 4: 357–9 (in Russian).

11. Bosenko L.G., Dvornikova L.G., Turetskova V.F. Perfection of a technique for quantitative spectrophotometric determination of flavonoids in corn silk. Aktual'nye problem farmakologii i farmatsii: an annual collection of scientific and methodological works of teachers, young scientists and students of the Faculty of Pharmacy. 2010; VII: 31–7 (in Russian).

12. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV-th ed. [Electronic resource]. Access mode: <http://femb.ru/feml> (in Russian).

13. Semkina O.A., Komkova S.P., Dzhavakhyan M.A. Technological aspects of development of capsules with anmarin for treatment of systemic mycosis. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke, 2018; 1: 216–21 (in Russian).

14. British Pharmacopoeia. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.pharmacopoeia.com>

15. Mironov A.N. A guide to preclinical drug research. Moscow, Grif&Co; 2012. (in Russian).

References

1. The incidence of the adult population of Russia in 2017. Statistical materials. Moscow: 2018; 3: 160 (in Russian).
2. Matveev A.V. Hepatoprotectors. Analysis of international studies on drugs for the liver. Simferopol': IT «ARIAL»; 2013 (in Russian).

Поступила 11 апреля 2019 г.

Received 11 April 2019

Принята к публикации 04 декабря 2019 г.

Accepted 04 December 2019