

К ВОПРОСУ РАЗРАБОТКИ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ КАПСУЛ НЕСТЕРОИДНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Максудова Ф.Х., Кариева Ё.С.

Ташкентский фармацевтический институт

Кафедра промышленной технологии лекарственных средств

Кафедра технологии лекарственных форм

Ташкент, Республика Узбекистан

Резюме. Одними из основных показателей качества современных лекарственных препаратов являются биофармацевтические показатели, в частности, тест «Растворение» - для твердых дозированных лекарственных форм. В статье приведены результаты исследований по разработке теста «Растворение» для кишечнорастворимых капсул диклофенака натрия и парацетамола, разработанных в Ташкентском фармацевтическом институте. По итогам проведенных экспериментов подобраны следующие условия определения биодоступности анализируемых капсул методом *in vitro*: для определения профиля растворения используются последовательно две среды растворения - 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (капсулы не должны растворяться в течение 60 минут) и - фосфатный буферный раствор с рН 7,4 (в течение 45 минут должно выделиться не менее 75% действующих веществ), объем среды - 1000 мл, скорость вращения корзинки - 100 об/мин, температурный режим - $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Ключевые слова: диклофенак натрия, парацетамол, кишечно-растворимые капсулы, тест «Растворение», количественное определение.

TO THE QUESTION OF WORKING OUT THE “DISSOLVING” TEST FOR CAPSULES OF NON- STEROIDAL ANTI – INFLAMMATORY ACTION

Maksudova F.H., Karieva E.S.

Tashkent pharmaceutical institute

Department of Industrial technology of drugs

Department of Technology of medicinal forms

Tashkent, Republic of Uzbekistan

Resume. One of the main quality indicators of modern medicinal preparations are biopharmaceutical indicators, i.e. “Dissolving” the test - for solid dosage forms. In this article are given the results of researches on working out the “Dissolving” test for enteric soluble capsules of Diclofenac sodium and paracetamol which have been elaborated in the Tashkent Pharmaceutical Institute. On the results of the conducted researches have been chosen the following conditions of determination the bioavailability of the analyzed capsules by the *in vitro* method: for determination the dissolving profile are used two dissolving mediums – 0,1 M of hydrochloric acid solution (capsules must not be dissolved during 60 min) and phosphate buffer solution with pH 7,4 (du-ring 45 min must be isolated no more than 75 % of active substances), medium volume – 1000 ml, punnet speed rotation – 100 v/min, temperature – $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Key words: diclofenac sodium, paracetamol, enteric soluble capsules, “Dissolving” test, quantitative determination.

Введение.

Капсулированная лекарственная форма является одной из наиболее современных и интенсивно развивающихся. Благодаря целому ряду преимуществ она находит широкое применение в медицинской практике. Данный факт нашел отражение в официальных изданиях фармакопей. Так, например, в Европейской фармакопее капсулам посвящена отдельная глава, а в Фармакопее США XXII (USP XXII) подчеркивается, что одним из преимуществ использования капсул по сравнению с таблетками является то, что «...капсулы позволяют расширить выбор при назначении

лекарств и в зависимости от индивидуальных особенностей больного использовать либо одно средство, либо комбинацию... Такая гибкость создает преимущество капсул как лекарственной формы перед таблетками». Для активных веществ или их комбинации при наполнении в твердые желатиновые капсулы требуется меньшее количество наполнителя. Это сводит к минимуму число стадий разработки продукта с соответствующим выигрышем во времени [1].

Проведенные в последние годы исследования, проводившиеся целым рядом учёных, показали, что отсутствие процесса прессования в капсулированных лекарственных

формах в большинстве случаев является причиной уменьшения времени распадаемости по сравнению с таблетками и драже, и соответственно более полную абсорбцию в организме. В связи с этим, в настоящее время наблюдается тенденция к расширению ассортимента лекарственных средств путем разработки как таблетированных, так и капсулированных лекарственных форм. [2,3,4,5].

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке имеются таблетки диклофенака натрия в комбинации с другим нестероидным противовоспалительным препаратом – парацетамолом, как покрытые, так и непокрытые кишечнорастворимой оболочкой. Учитывая положительные стороны капсулированной лекарственной формы, в Ташкентском фармацевтическом институте подобран состав и разработана технология кишечнорастворимых капсул диклофенака натрия и парацетамола.

Целью данных исследований явилось определение биодоступности разработанной лекарственной формы в исследованиях *in vitro* с предварительным научно-обоснованным подбором условий проведения теста «Растворение».

Материалы и методы исследования.

Для изучения скорости высвобождения действующих веществ из анализируемой капсулированной лекарственной формы использовали общепринятый метод «Вращающаяся корзинка», включенный в ГФ XI [6,7].

Согласно литературным данным, при использовании вышеуказанного метода на высвобождение действующих веществ оказывают влияние различные факторы такие как, скорость вращения корзинки, объем и pH растворяющей среды и др. Учитывая вышеизложенное, были проведены исследования по подбору оптимальной скорости вращения корзинки при проведении теста «Растворение» для капсул диклофенака натрия и парацетамола. Учитывая тот факт, что капсулы являются кишечнорастворимыми, для определения профиля растворения использовали последовательно две среды растворения, соответствующие pH желудка и pH двенадцатиперстной кишки. На начальной стадии исследований определяли растворение в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной в течение 60 минут, далее корзинку переносили во

вторую среду растворения - фосфатный буферный раствор с pH 7,4. Исходя из чувствительности методик количественного определения действующих веществ, объем среды составил 1000 мл. Растворение капсул проводили при следующих скоростях вращения корзинки: 50, 100, 150, 200 об/мин. Исследования проводились при температурном режиме $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Каждые 15 минут от начала проведения эксперимента отбирались пробы для количественного определения диклофенака натрия и парацетамола, перешедшего в растворяющую среду, после чего среду растворения восполняли в том же объеме.

Для определения количественного содержания действующих веществ использовали метод спектрофотометрии: при этом оптическую плотность полученного раствора измеряли при длине волны 276 нм (диклофенак натрия) и 243 нм (парацетамол).

Содержание действующих веществ (диклофенака натрия и парацетамола) в одной капсуле, в % вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D_1 * a_0 * 1000 * V_2 * 100 * P}{D_0 * V_1 * a_1 * 100 * 50 * 100} = \frac{D_1 * a_0 * V_2 * 20 * P}{D_0 * a_1 * V_1}$$

D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 – оптическая плотность раствора РСО действующих веществ;

a_0 – масса навески РСО действующих веществ, в мг;

a_1 – содержание действующих веществ в одной капсуле, в мг;

V_1 – объем аликвоты, мл

V_2 – объем второго разведения, мл

P – содержание действующих веществ в РСО, %.

Во всех экспериментах исследования проводили на 6 единицах лекарственной формы.

Полученные результаты.

Результаты исследований по высвобождению диклофенака натрия и парацетамола при всех скоростях вращения корзинки приведены на рис. 1. и 2.

Для научного обоснования рациональной скорости вращения корзинки были рассчитаны антилогарифмы значений количественного содержания действующего вещества для 100, 150 и 200 оборотов корзинки.

Результаты отображены на рис.3. и 4.

Обсуждение.

Согласно полученным данным, приведенным на рис.1. при скорости вращения корзинки 50 об/мин высвобождение диклофенака

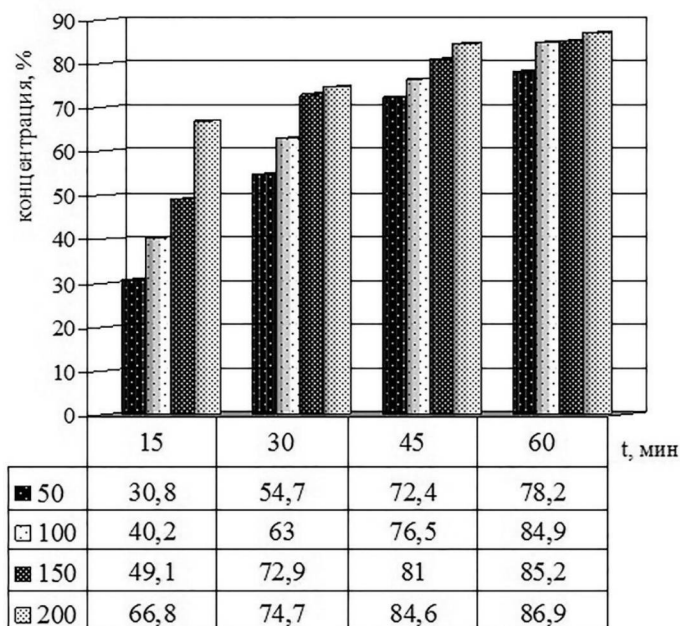


Рис. 1. Высвобождение диклофенака натрия из кишечнорастворимых капсул в зависимости от скорости вращения корзинки

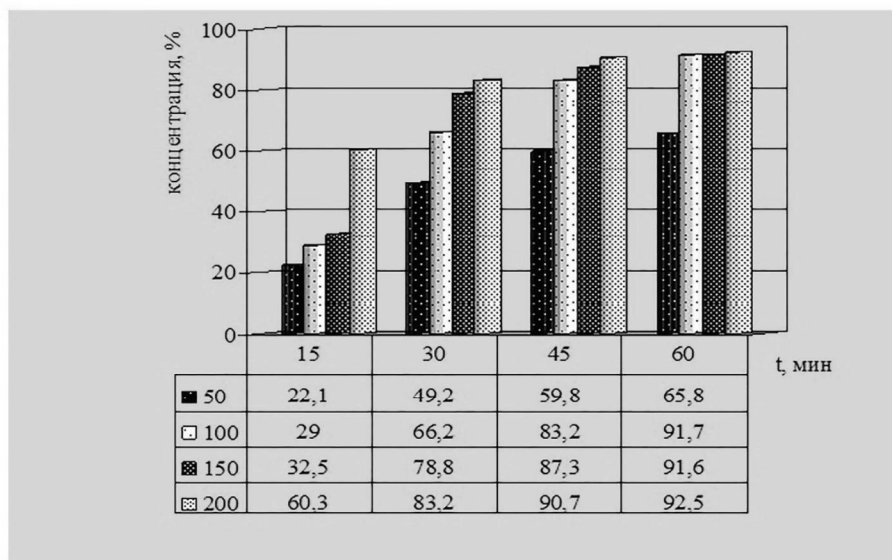


Рис. 2. Высвобождение парацетамола из кишечнорастворимых капсул в зависимости от скорости вращения корзинки

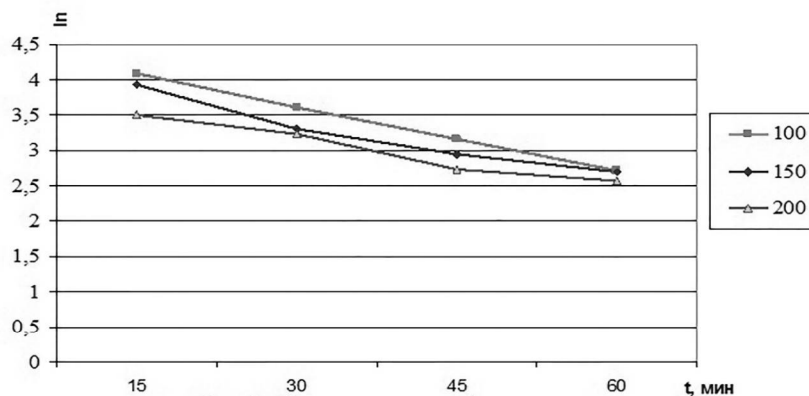


Рис. 3. Кривая антилогарифма растворения диклофенака натрия в анализируемых капсулах

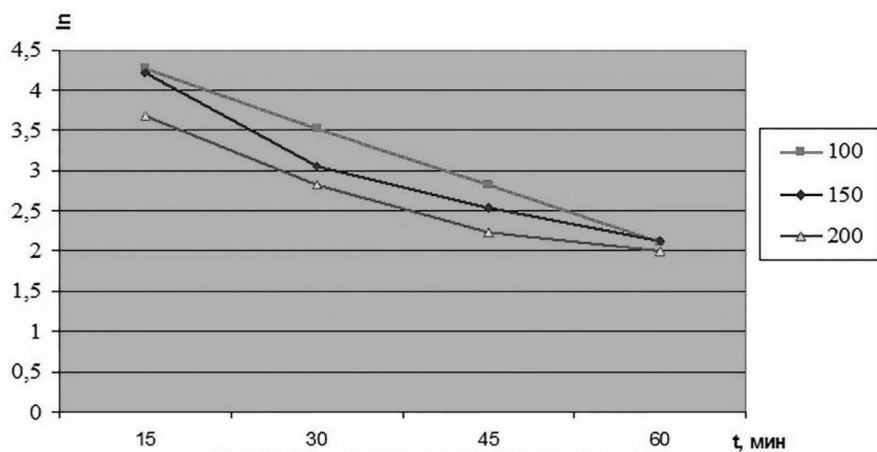


Рис. 4. Кривая антилогарифма растворения парацетамола в анализируемых капсулах

натрия было наиболее пассивным и составило 30,8% , 54,7% и 72,4% за 15, 30 и 45 минут, соответственно. При определении парацетамола (рис.2.), аналогичные данные составили 22,1%, 49,2% и 59,8%, соответственно

При остальных скоростях вращения корзинки (100, 150, 200 об/мин) высвобождение активных веществ происходило более интенсивно. Так, при определении высвобождения диклофенака натрия было выявлено, что за 45 минут при 100, 150, 200 об/мин выделилось 76,5%, 81,0% и 84,6%, соответственно.

Согласно данным рис.2. подобные результаты для парацетамола составили 83,2%, 87,3% и 90,7%. Следовательно, во всех случаях за 45 минут в растворяющую среду выделилось более 75% действующих веществ, что отвечает требованиям ГФ XI.

Результаты дальнейших исследования, направленных на выбор одной из трёх скоростей вращения корзинки, представленные на рис.3. и 4. свидетельствуют, что для обоих действующих веществ и диклофенака натрия, и парацетамола под уравнение первого порядка попадает скорость вращения корзинки 100 об/мин.

Заключение.

Исходя из вышеизложенного, для дальнейшего исследования качества комбинированных капсул диклофенака натрия и парацетамола с биофармацевтической точки зрения рекомендуются следующие условия проведения экспериментов *in vitro*: для определения профиля растворения используются последовательно две среды растворения - 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (капсулы не должны растворяться в течение 60 минут)

и - фосфатный буферный раствор с pH 7,4 (в течение 45 минут должно выделиться не менее 75% действующих веществ), объем среды - 1000 мл, скорость вращения корзинки -100 об/мин, температурный режим - $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Литература:

1. *Manufacturing of Gelatin Capsules. Capsule Technology International Ltd.-Canada, Monreal, 1992.-17 p.*
2. Макарова О.Г., Турецкова В.Ф. Изучение кинетики высвобождения фенолокислот из лекарственных форм на основе экстракта коры осины сухого // *Фундаментальные исследования. – Москва.- 2013.-№4.-С.1164-1168.*
3. Никитюк В. Г., Шемет Н. А. Место капсулированных препаратов среди номенклатуры лекарственных средств. Их развитие в Украине // *Провизор.- 1999.- №4.- С.20–21.*
4. Сагиндыкова Б.А., Асыллова Н.А., Анарбаева Р.М. Разработка капсулированного препарата с последовательным высвобождением лекарственных веществ.- В кн.: *Материалы научно-практ. конф. “Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации”:* тезисы докладов.-Т., 2005.- С.54.
5. Кариева Ё.С. К вопросу разработки капсул ацикловира // *Фармацевтический вестник Узбекистана.-2010.- №4.- С.19-21*
6. Багирова В. Л., Киселева Г. С., Тенцова А. И. Методические указания по разработке теста «Растворение» на индивидуальные препараты (таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, капсулы, за исключением таблеток для разжевывания и мягких желатиновых капсул) // *Фарматека.- 1997.-№1.-С.39-40.*
7. *Государственная фармакопея СССР XI издания. - вып.2. - М., «Меди-цина».-1990.-С.159.*