

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим
УДК 615.453.42:615.214.32:547.461.4

ДО ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ КАПСУЛ НА ОСНОВІ ПІРАЦЕТАМУ ТА КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ

© М. В. Лелека, О. М. Заліська¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: обґрунтовано методологію створення капсул на основі пірацетаму та кислоти бурштинової, вивчено фармако-технологічні властивості вказаних субстанцій та їх сумішей. Запропоновано склад та технологію капсул на основі пірацетаму та кислоти бурштинової.

Ключові слова: технологія, капсули, пірацетам, кислота бурштинова.

Вступ. На підставі аналізу літературних джерел та з врахуванням біологічної активності кислоти бурштинової та пірацетаму актуальним є створення капсул на основі вказаних компонентів, що виявляють ноотропний ефект.

Кислота бурштинова сприяє активації енергетичного обміну, допомагає пристосуватися до негативного впливу навколишнього середовища, підвищує ефективність імунного захисту і стійкість організму до кисневого голодування [1]. Вона нормалізує вміст гістаміну та серотоніну в крові і підвищує мікроциркуляцію в органах і тканинах, не впливаючи на артеріальний тиск і показники роботи серця.

Пірацетам забезпечує захист тканин мозку від гіпоксії, стимулюючи альтернативні шляхи підтримання нормального рівня енергетичного обміну; сприяє нейтралізації токсичних речовин, що утворюються в мозку в умовах дефіциту кисню – вільних радикалів, що пошкоджують нейрони і зумовлюють їх дегенерацію та відмирання (саме цей механізм відіграє важливу роль в розвитку хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, цереброваскулярної патології і т. д.), тобто виявляє нейропротекторний ефект, проявляє стимулювальну дію на процеси біосинтезу білків у нервових клітинах, підвищує якість цих процесів, нормалізує порушене при старінні, стресі і різних захворюваннях мозку співвідношення нейромедіаторів у різних ділянках мозку; покращує кровотік в судинах мозку за рахунок зменшення судинного спазму, послаблення процесів утворення тромбів, зниження в'язкості крові.

Таким чином, суміш бурштинової кислоти з пірацетамом є перспективною на фармацевтичному ринку України. На даний час проведено аналіз сегмента ноотропних препаратів та обґрунтування доцільності створення нових лікарських засобів на основі пірацетаму та кис-

лоти бурштинової [2, 4], запропоновано методику визначення конформерів кислоти бурштинової методом поляризаційної флюоресценції [3], розроблено методику кількісного визначення кислоти бурштинової в суміші з іншими речовинами [6]; запатентовано їх комбінацію [7].

Мета роботи – розробка капсул на основі вказаних компонентів, які мають ноотропний ефект.

Методи дослідження. З метою теоретичного обґрунтування складу, кількісних характеристик компонентів, оптимізації технологічних процесів та виробництва капсул дослідженню підлягали кислота бурштинова та пірацетам, які забезпечують основний фармакотерапевтичний ефект, а також їх суміші. Досліджували такі фармако-технологічні характеристики порошоків: форма кристалів, здрібненість порошоків, плинність та кут природного відкосу, насипна густина до та після усадки [5].

Форму та поверхню частинок діючих речовин вивчали методом світлооптичної мікроскопії, використовуючи систему візуального аналізу препаратів (мікроскоп Ломо Біолам, відеокамера Vision CLD Camera, програма Inter Video Win DVR).

Для конкретної частинки на фотознімках підбирали відповідну правильну геометричну форму і заміряли її довжину і ширину з урахуванням збільшення за допомогою програми Video Test 5.0.

Відпрацювання технологій та оптимальних технологічних параметрів капсулювання проводили на типовому лабораторному обладнанні, що моделює основні принципи роботи промислового.

Результати й обговорення. Дослідження проводили з розрахунку, що одна капсула буде містити кислоти бурштинової 0,2 г і кислоти аскорбінової 0,05 г та допоміжні речовини для заповнення твердих желатинових капсул № 4.

Одним з етапів розробки складу та технології нових лікарських засобів на основі кислоти бурштинової є встановлення типу конформера. Раніше запропоновано поляризаційно-флуоресцентний метод дослідження конформерів бурштинової кислоти [3]. При вивченні кристалографічних характеристик кислоти бурштинової та пірацетаму встановлено, що бурштинова кислота має вигляд прозорих кристалів овальної або яйцеподібної форми, середня ширина домінуючої фракції складає 35 – 63 мкм, а довжина 141–155 мкм. Часточки анізотричні, оптично прозорі в світлі, що проходить. Порошок пірацетаму має дещо крупніші часточки порівняно з кислотою бурштиною (рис. 1).

Явище агрегації в суміші не спостерігається, що є важливим для процесу капсулювання.

Подальшим етапом досліджень було визначення насипної густини до та після усадки (табл. 1). Як відомо, вільна насипна густина та насипна густина після усадки кількісно характеризують здатність порошку до заповнення



Рис. 1. Мікрофотознімок суміші пірацетаму та кислоти бурштинової. $\times 250$

одиночі об'єму й залежать від питомої маси, дисперсності, форми й характеру поверхні часток речовин, а плинність є комплексною характеристикою порошкової системи і впливає на рівномірність заповнення капсули та однорідність дозування.

Таблиця 1. Технологічні характеристики бурштинової кислоти з пірацетамом ($n = 5$, $p = 0,95$)

Зразок	Плинність, г/с	Кут природного відкосу, град.	Насипна густина, г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл
Кислота бурштинова	$3,42 \pm 0,17$	$42,6 \pm 0,8$	$0,62 \pm 0,03$	$0,80 \pm 0,04$
Пірацетам	$10,02 \pm 0,51$	$35,2 \pm 0,6$	$0,57 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,03$
Суміш кислоти бурштинової та пірацетаму	$9,82 \pm 0,49$	$38,6 \pm 0,5$	$0,61 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,03$

Проведені дослідження вказують, що суміш кислоти бурштинової та пірацетаму потребує грануляції для укрупнення частинок та покращення плинності, що, в свою чергу, впливає на рівномірність заповнення капсул.

Ми використали допоміжні речовини з групи структуроутворювачів, ковзних та змащувальних речовин. Вміст допоміжних речовин становить 0,09 г на одну капсулу.

При розробці складу капсул використовували допоміжні речовини: мікрокристалічну целюлозу марки МКЦ 101, крохмаль картопляний і кальцію стеарат. Кількість мікрокристалічної целюлози має особливо важливе значення як структуроутворювач і забезпечує відповідність часу розпадання фармакопейним вимогам.

На підставі вивчених фармако-технологічних властивостей порошок кислоти бурштинової, пірацетаму та їх суміші було вирішено як допо-

міжну речовину обрати кальцію стеарату, мікрокристалічну целюлозу марки МКЦ 101 та крохмальний клейстер 2 %, для заповнення твердих желатинових капсул № 4.

Суміш для гранулювання бурштинової кислоти та пірацетаму готували за класичною схемою, методом вологої грануляції. Кількість зв'язувального розчину підбирали таким чином, щоб забезпечити гомогенність і пластичність маси для гранулювання. Зволожену масу протирали через сито з діаметром отворів 3 мм, висушували при температурі 60 °С до залишкової вологи не більше 1,5 %, регранулювали через сито з діаметром отворів 1 мм. Сухі гранули опудрювали змащувальними речовинами – з цією метою використовували магнію стеарат.

Так ми отримали гранулят, який відповідає вимогам до заповнення ним твердих желатинових капсул (табл. 2).

Таблиця 2. Технологічні характеристики суміші кислоти бурштинової та пірацетаму після гранулювання ($n = 5$, $P = 0,95$)

Зразок	Плинність, г/с	Кут природного відкосу, град.	Насипна густина, г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл
Суміш кислоти бурштинової та пірацетаму після гранулювання	$15,2 \pm 0,2$	$33,5 \pm 0,3$	$0,62 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,02$

Висновки. 1. Теоретично і експериментально обґрунтовано концепцію розробки складу та технології капсул на основі кислоти бурштинової та пірацетаму. Вивчено фармако-технологічні властивості кислоти бурштинової, пірацетаму та їх суміші (поверхня кристалів, здрібненість, плинність, кут природного відкосу, насипний об'єм

до та після усадки), експериментально обґрунтовано необхідність застосування методу вологої грануляції, для отримання якісної лікарської форми. Визначено найкраще поєднання допоміжних речовин: мікрокристалічна целюлоза МКЦ 101, 3 % крохмальний клейстер, кальцію стеарат та магнію стеарат (для опудрення гранул).

Література

1. Маркиянова С. С. Эффективность солей янтарной кислоты при острой комбинированной патологии / С. С. Маркиянова, А. А. Котляров, Л. В. Ванькова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 59–63.
2. Лелека М. В. Аналіз сегмента ноотропних препаратів та обґрунтування доцільності створення нових лікарських засобів на основі пірацетаму та кислоти бурштинової / М. В. Лелека, О. М. Заліська // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 1. – С. 87–89.
3. Дем'яненко В. В. Поляризаційно-флуоресцентний метод дослідження конформерів бурштинової кислоти / В. В. Дем'яненко, М. В. Лелека // Сьогодення та майбутнє фармації : Всеукраїнський конгрес. (16–19 квітня 2008 р.) : матеріали конференції. – Харків. – С. 87.
4. Лелека М. В. Основні аспекти вивчення ноотропної дії суміші пірацетаму та кислоти бурштинової / М. В. Лелека, М. В. Фретова // XI Міжнародний конгрес студентів і молодих вчених: збірник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 263.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експериментальний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
6. Лелека М. В. Методика кількісного визначення бурштинової кислоти в капсулах Поллентар // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 23–26.
7. Пат. 38933 А Україна. А61К 9/20, А61К 31/185, А61К 31/045 / Медикаментозний засіб на основі пірацетаму «Сукцетам» / Лелека М. В., Дем'яненко В. В., Фретова М. О., Кліщ І. М.; заявл. 15.08.2008; опубл. 26.01.2009.

К ВОПРОСУ ПО РАЗРАБОТКЕ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ ПИРАЦЕТАМА И КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ

М. В. Лелека, О. Н. Залиска¹

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: обоснованно методологию создания капсул на основе пирacetama и кислоты янтарной, изучены фармако-технологические свойства указанных субстанций и их смесей. Предложен оптимальный состав и технология получения капсул на основе пирacetama и кислоты янтарной.

Ключевые слова: технология, капсулы, пирacetam, янтарная кислота.

TO THE QUESTION OF PIRACETAM AND SUCCINIC ACID CAPSULES DEVELOPMENT

M. V. Leleka, O. M. Zaliska¹

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: there was grounded the methodology based on a capsule piracetam and succinic acid, studied pharmacotechnological properties of substances and mixtures. The optimal composition and technology of capsule-based succinic acid and piracetam were proposed.

Key words: technology, capsules, piracetam, succinic acid.