

ПОЛУЧЕНИЕ НОВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ «ЛИМОНИДИН»

Г.Е. Жусупова, К.Б. Мурзагулова, М.К. Асемова, К.У. Ельшибаев, Ж.А. Абилов

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы

e-mail: zhusupova@gmail.com

*В данном сообщении представлены данные по разработке таблеток на основе комплекса лекарственной растительной субстанции «Лимонидин», выделяемой из корней *L. gmelinii*, с β -циклодекстрином (β -ЦД).*

Корни кермека Гмелина заготовлены в Энбекшиказахском районе Алматинской области. Измельчение, ситовой анализ и доброкачественность исследуемого сырья проведен в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Республики Казахстан /1/.

Субстанцию «Лимонидин» в виде сухого экстракта выделяют из корней кермека Гмелина по простой, экономически и экологически целесообразной технологической схеме с высоким выходом (30-35 % от веса высушенного и обработанного сырья). Она представляет собой кристаллическое вещество буровато-коричневого цвета с вкраплениями более темных частиц с горьковатым, вяжущим вкусом, со слабым специфическим запахом. Форма частиц – анизодиаметрическая кристаллическая структура в виде пластинок, поверхность сложная, разнообразная. Субстанция «Лимонидин» нерастворима в бензоле, хлороформе, глицерине, подсолнечном масле и растворима в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, в водных растворах этилового спирта (30 % и 50 %), умеренно растворима в воде при 25 °С, растворима при 40-50 °С и очень легко растворима в воде при температуре 100 °С. По определению насыпной плотности, сыпучести и угла естественного откоса субстанция характеризуется низкой сыпучестью за счет сильной гигроскопичности. Смачиваемость – частичная. К поляризации склонны лишь наимельчайшие частицы порошка. Технологические параметры субстанции: насыпная плотность, г/см³: 1,03±0,05; сыпучесть, г/с: 2,7±0,5; угол естественного откоса: 57,7±1,3.

Действующими веществами субстанции являются дубильные вещества /2/. Их количественная оценка определена комплексонометрическим методом, флавоноидов – спектрофотометрированием их комплексов с алюминием в солянокислых растворах при длине волны 410 нм с использованием в качестве стандартного раствора рутина. Количество тяжелых металлов в субстанции «Лимонидин» не превышает допустимых норм для растительной субстанции, а жизненно важные макро- и микроэлементы содержатся в ней

в необходимых количествах, что, по-видимому, в результате синергизма с другими важными компонентами и обуславливает широкий спектр ее физиологического действия.

На основе комплекса субстанции «Лимонидин» и β -ЦД /3/ в Фармацевтической компании «Ромат» (г. Павлодар) разрабатывается новая лекарственная форма в виде таблеток. Исследовано молекулярное комплексобразование β -ЦД с субстанцией двумя методами: а) метод пастообразования; б) метод брикетирования (пропускание через роликовый компактер под давлением 20 тонн). Метод пастообразования проходит с выходом менее 50 %, брикетирование позволяет получать комплекс включения почти с количественным выходом. Он представляет собой однородную удовлетворительно сыпучую массу, хорошо растворимую в воде, 0,1 н растворе HCl и водных растворах спирта этилового (30, 50 %). Исследование комплекса проводилось с использованием методов ИК-, УФ-спектроскопии и дифрактометрии. В процессе комплексобразования меняется форма частиц и их размер. Исследованы сравнительные технологические свойства комплекса Лимонидин:ЦД и исходного Лимоницина. При комплексобразовании сыпучесть и насыпная плотность порошка повышаются. Комплекс не нуждается в дополнительной грануляции. Полученные данные включены в Спецификацию качества промежуточного полупродукта – комплекса включения Лимонидин:ЦД. Биофармацевтические исследования комплекса заключаются в исследовании высвобождения Лимоницина из комплекса. За 45 минут при pH 4,5, pH 6,8 из комплекса высвобождается не менее 75% действующих веществ в пересчете на дубильные вещества.

Разработка рационального состава и технологии получения таблеток на основе действующего вещества – комплекса субстанции Лимонидин с β -ЦД и эксципиентов, а также составление на них Фармацевтической разработки проводилась в соответствии с международными требованиями, изложенными в Гармонизированном трехстороннем руководстве ICH (Фармацевтическая разработка Q8, 2009 г.). Таблетирование проводили на таблетпрессе марки «Манести» (Англия) со скоростью 800 табл./мин с использованием пуансонов диаметром 9 мм. Установлены оптимальные параметры таблеток, удовлетворяющие следующим требованиям к их качеству: распад не более 3 минут; растворение Лимонидин-Д не менее 75 % за 45 минут при pH 6,8; средняя масса таблеток – 200 мг; твердость 2,0-6,0; отклонение от средней массы не более $\pm 5\%$; истираемость – не более 1,5 % (особенность диспергируемых таблеток растительного происхождения).

Установлено, что процесс прессования является критической операцией. В процессе промежуточного контроля на стадии таблетирования в спецификацию качества таблеток входят следующие показатели: средняя масса таблетки, твердость, истираемость, распад (не более 3 минут). Проведены исследования по стандартизации таблеток Лимонидин-Д на пяти

опытно-промышленных сериях с разработкой проектов ВАНД и соответствующих регламентирующих документов. В результате проведенных исследований предложены оптимальный состав и рациональная технология получения препарата «Лимонидин-Д». Разработан опытно-промышленный регламент на производство «Лимонидин-Д», диспергируемые таблетки, оформленный в соответствии с международными требованиями «рецептура на опытно-промышленную серию», и проекты ВАНД.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009. - Т.2. - 805 с.
2. Zhusupova G.E., Abilkaeva S.A. Dimeric prodelphinidins from *Limonium gmelinii* roots. III. Chem. of Natural Compounds. - 2006. - P.134-138.
3. Amit Chaudhary, Upendra Nagaich, Neha Gulati, V. K. Sharma, R. L. Khosa Enhancement of solubilization and bio availability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review // Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. - 2012. - Vol. 2, №1. - P. 32-67.

«ЛИМОНИДИН» СУБСТАНЦИЯСЫ НЕГІЗІНДЕ ЖАҢА ПРЕПАРАТ АЛУ

Ғ.Е. Жусупова, К.Б. Мурзагулова, М.К. Асемова, К.У. Ельшибаев, Ж.Ә. Әбілов

β-циклодекстринмен (β-ЦД) L. gmelinii тамырларынан алынатын «Лимонидин» өсімдіктекті дәрілік комплекс негізінде таблеткалар дайындау мәліметтері берілген мақалада.

DEVELOPING A NEW DRUG ON THE BASIS OF SUBSTANCE "LIMONIDIN"

G.E. Zhussupova, K.B. Murzagulova, M.K. Asemova, K.U. Elshibaev, Zh.A. Abilov

In this report, we present data on the development of pills on the basis of the complex of herbal medicinal substance "Limonidin", released from the roots of L. gmelinii, with β-cyclodextrin (β-CD).