

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛАТИНОВЫХ РЕКТАЛЬНЫХ КАПСУЛ С МАСЛЯНЫМ ИЗВЛЕЧЕНИЕМ ИЗ ТРАВЫ ЗВЕРОБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО

Саенко А.Ю., Компанцев Д.В., Степанова Э.Ф., Куль И.Я., Петров А.Ю.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» Минздрава России, Пятигорск, Россия (357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11), e-mail: irinakool@mail.ru

Проведен выбор экстрагента для получения масляного экстракта травы зверобоя продырявленного с использованием масел: подсолнечного, оливкового, кукурузного. Установлено, что наибольшее число производных хлорофилла извлекается в оливковое масло. Исследование биодоступности показало, что из извлечения на основе оливкового масла в течение 2 часов высвобождается 11,76% суммы производных хлорофилла. Стандартизация желатиновых ректальных капсул показала, что по данным критериям желатиновые ректальные капсулы соответствуют требованиям ГФ. Проведена валидационная оценка разработанной методики спектрофотометрического определения суммы хлорофиллов в траве зверобоя продырявленного и в масляном извлечении. Полученные результаты оценки линейности, прецизионности, правильности показали, что методики валидны и их можно использовать в анализе разработанной лекарственной формы. В результате изучения стабильности желатиновых ректальных капсул в процессе хранения при комнатной температуре установлено, что они стабильны в течение 18 месяцев хранения.

Ключевые слова: зверобой, желатиновые ректальные капсулы.

TECHNOLOGICAL AND ANALYTICAL STUDY OF GELATIN RECTAL CAPSULES WITH OIL EXTRACTION FROM HYPERICUM PERFORATUM

Saenko A.Y., Kompantsev D.V., Stepanova E.F., Kool I.Y., Petrov A.Y.

Pyatigorsk Medical - Pharmaceutical Institute - branch of the SGEI HPT VolgSMU of Minzdrav of Russia, Pyatigorsk, Russia (e-mail: irinakool@mail.ru)

There was held the choice of extractant for obtaining of oil extract from *Hypericum perforatum* herb using the following oils: sunflower, olive, corn. It was established that the greatest number of derivatives of chlorophyll is extracted into the olive oil. Bioavailability study indicated that extraction on the base of olive oil for 2 hours released 11.76 % amount of chlorophyll derivatives. The standardization of gelatine rectal capsules showed that according to criteria gelatin rectal capsules comply with the requirements of SP. There was conducted the validation assessment of the developed techniques of the spectrophotometric determination of the amount of chlorophyll in the *Hypericum perforatum* herb and oil extraction. The obtained results of evaluation of linearity, precision and accuracy showed that methods are valid and can be used in the assay of the developed dosage form. As a result of study of the stability of gelatin rectal capsules during storage at room temperature it was revealed that they are stable to storage for 18 months.

Keywords: *Hypericum perforatum*, gelatin rectal capsules.

Введение. В медицинской практике широко применяется трава зверобоя продырявленного в качестве вяжущего, спазмолитического, дезинфицирующего, противовоспалительного средства. Зверобой применяют в виде травы, брикетов, сборов, настойки, водного настоя [3].

В последние годы масляные экстракты из лекарственных растений находят все большее применение в медицине и косметологии [2; 5].

Целью исследования является разработка способа получения масляного извлечения из травы зверобоя продырявленного. Для расширения возможностей эффективного

использования ректальных лекарственных форм масляные извлечения помещали в желатиновые ректальные капсулы (ЖРК).

Материалы и методы исследования

В работе использовали методы: диализа через полупроницаемую мембрану, спектрофотометрический, тонкослойной хроматографии.

Изучение спектров поглощения масляных извлечений из травы зверобоя продырявленного проводили спектрофотометрическим методом [4]. Для выбора лучшего экстрагента использовали масла: кукурузное, подсолнечное и оливковое и определяли содержание в них суммы производных хлорофилла.

Качественное определение производных хлорофилла и каротиноидов в масляной фазе проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Сорбфил» в системе растворителей – петролейный эфир – ацетон (7:3) [4].

Проведено изучение динамики высвобождения (выполняли методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану) [1].

Оценку качества желатиновых ректальных капсул проводили согласно требованиям Государственной фармакопеи XII издания. Были использованы показатели: внешний вид, средняя масса капсул с содержимым, средняя масса содержимого капсул, распадаемость, испытание на подлинность, количественное определение.

Выполнена валидационная оценка разработанных методик по критериям: линейность, прецизионность, правильность.

Результаты исследования и их обсуждение

Для стандартизации травы зверобоя продырявленного и масляных извлечений использовали определение содержания в нем суммы хлорофиллов, которые извлекаются масляными растворами [3]. В процессе экстрагирования использовали масла: кукурузное, подсолнечное, оливковое. При изучении спектра поглощения масляных извлечений из травы зверобоя установлено, что максимумы светопоглощения во всех маслах совпадают и находятся при длине волны 669 нм (рис. 1).

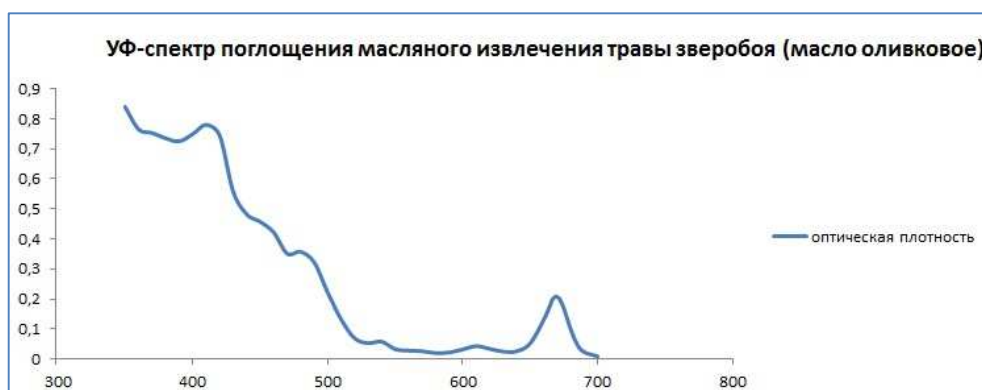


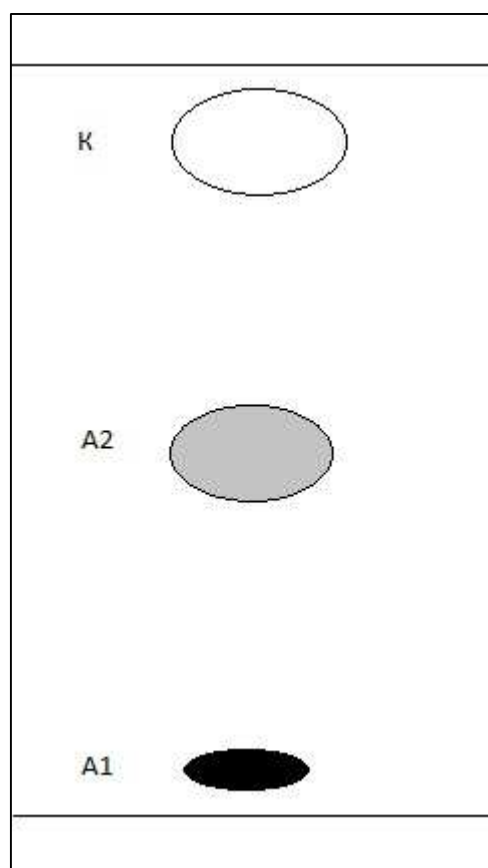
Рисунок 1 – УФ-спектр поглощения извлечения из травы зверобоя в масле оливковом

Результаты количественного определения суммы хлорофиллов в масляных извлечениях показали, что наибольшее количество производных хлорофилла (9,39%) извлекается маслом оливковым (табл. 1).

Таблица 1 – Результаты количественного определения суммы хлорофиллов в масляных извлечениях из травы зверобоя

Экстрагент	Содержание суммы хлорофиллов, мг/%	Относительная ошибка, %
Масло кукурузное	5,54	2,59
Масло подсолнечное	5,54	2,04
Масло оливковое	9,39	1,31

Результаты исследования качественного состава масляных извлечений методом тонкослойной хроматографии показали наличие производных хлорофилла (A_1 , A_2), каротиноидов (K) (рис. 2), что согласуется с литературными данными [4].



$$R_f(A_1)=0.06$$

$$R_f(A_2)=0.47$$

$$R_f(K)=0.88$$

Рисунок 2 – Тонкослойная хроматография экстрактивных веществ в масляном извлечении из травы зверобоя продырявленного

Изучение динамики высвобождения показало, что масло оливковое обеспечивает лучшую высвобождаемость производных хлорофилла (рис. 3).

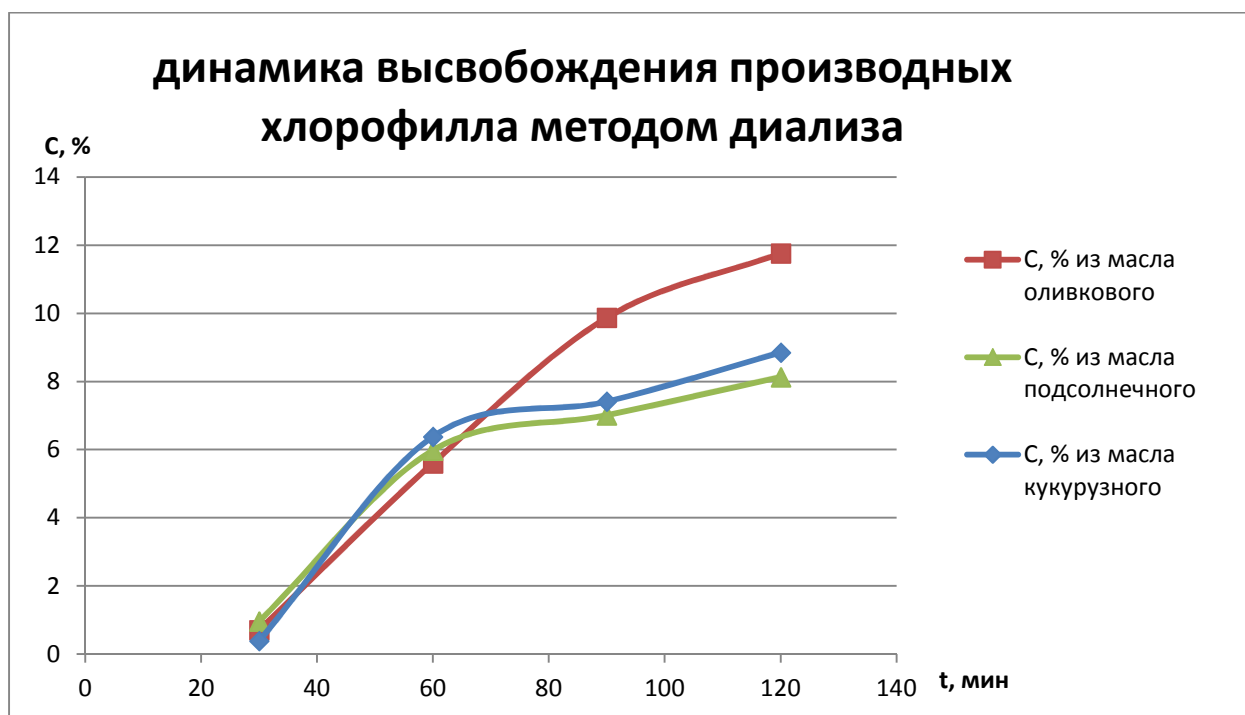


Рисунок 3 – Динамика высвобождения производных хлорофилла методом диализа

Полученное масляное извлечение помещали в мягкие желатиновые капсулы, запаивали их и проводили стандартизацию. Желатиновые ректальные капсулы изготовляли методом погружения, используя состав, принятый отечественной промышленностью.

По внешнему виду желатиновые ректальные капсулы имели желтую окраску, гладкую поверхность без пузырьков воздуха и механических включений.

Среднюю массу капсул с содержимым определяли совместным взвешиванием 20 невскрытых капсул и рассчитывали среднюю массу. Затем взвешивали каждую капсулу отдельно и сравнивали со средней массой капсулы. Отклонение массы каждой капсулы не должно превышать $\pm 10\%$ от средней массы.

Определение средней массы содержимого капсул. Осторожно вскрывали 20 капсул, удаляли содержимое, промывали хлороформом с последующим удалением растворителя на воздухе и взвешивали каждую оболочку. Массу содержимого капсул определяли вычитанием массы оболочки из массы капсулы с содержимым. Отклонение массы содержимого каждой капсулы от средней массы не должно превышать $\pm 10\%$, за исключением двух капсул, в которых допускается отклонение $\pm 25\%$.

Определение распадаемости капсул проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XII издания на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости. Капсулы должны распадаться в течение не более 20 минут.

Испытание на подлинность желатиновых ректальных капсул проводили методом хроматографии в тонком слое сорбента в системе растворителей петролейный эфир – ацетон (7:3).

Количественное определение суммы хлорофиллов в желатиновых ректальных капсулах проводили спектрофотометрическим методом.

В мерную колбу вместимостью 10 мл помещали 3 мл масляного извлечения и доводили хлороформом до метки. Параллельно проводили 6 измерений оптической плотности при длине волны 669 нм. Раствор сравнения – хлороформ.

Расчет содержания производных хлорофилла проводили по формуле:

$$X = \frac{A \times 10 \times 1000 \times 50}{a \times 3 \times 755}$$

где А – измеряемая оптическая плотность;

а – точная навеска масляного извлечения, взятая для анализа, г.

Таблица 2 – Результаты количественного определения суммы хлорофиллов в желатиновых ректальных капсулах

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено, мг/%	Найдено, %	Метрические характеристики
2,8810	0,208	9,57	101,9	X=100,8 S=1,15 S _x =0,469 ΔH=1,21 ε=±1,20%
2,8502	0,201	9,34	99,5	
2,7110	0,194	9,48	100,9	
2,9521	0,214	9,61	102,3	
2,8443	0,202	9,36	99,7	
2,8547	0,203	9,42	100,3	

Из таблицы 2 следует, что относительная погрешность определения суммы производных хлорофилла не превышает ±1,20%.

Сводные данные проведенной стандартизации желатиновых ректальных капсул с масляным извлечением из травы зверобоя продырявленного приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты стандартизации ЖРК

Показатели качества	Нормы качества	Результаты анализа
Описание	Капсулы должны быть желтого цвета, с гладкой поверхностью, без пузырьков воздуха и механических включений	Капсулы желтого цвета, с гладкой поверхностью, без пузырьков воздуха и механических включений
Средняя масса капсул с содержимым, г	1,50	1,48-1,52
Отклонение от средней массы капсул с	±10	от +3,2 до -3,1

содержимым, %		
Средняя масса содержимого капсул, г	0,55	0,53-0,57
Отклонение от средней массы содержимого капсул, %	±10	от + 2,3 до -3,3
Распадаемость, мин	не более 20	14-17
Подлинность	на хроматограмме должно наблюдаться три пятна	на хроматограмме наблюдается три пятна
Посторонние примеси	на хроматограмме не должно быть дополнительных пятен	на хроматограмме нет дополнительных пятен
Количественное определение, мг/%	9,48	9,34-9,42

Данные таблицы 3 подтверждают, что все показатели соответствуют требованиям Государственной фармакопеи XII издания.

Проведенные исследования показали, что желатиновые ректальные капсулы стабильны в течение 18 месяцев хранения.

Проведена валидационная оценка разработанной методики анализа суммы производных хлорофилла спектрофотометрическим методом по показателям: линейность, правильность, прецизионность. Полученные результаты подтвердили валидность разработанной методики (табл. 4).

Таблица 4 – Результаты валидационной оценки методики анализа суммы хлорофиллов

Критерий	Показатель	Результаты
Линейность	Уравнение градуировочного графика	$Y=0,07x-0,001$
	Коэффициент корреляции	$R=0,999$
Прецизионность	Относительное стандартное отклонение	$RSD=0,73$
Правильность	Относительное стандартное отклонение	$RSD=0,67$
	Открываемость	$R=98,6\%$

Выводы. Исследовано содержание суммы производных хлорофилла, извлекаемых оливковым маслом из травы зверобоя продырявленного. Изготовлены желатиновые ректальные капсулы с масляным извлечением из травы зверобоя продырявленного и проведена их стандартизация. Установлено, что по всем показателям капсулы соответствуют требованиям Государственной фармакопеи XII издания. Проведена валидационная оценка разработанной методики, которая показала возможность ее использования в фармацевтическом анализе.

Список литературы

1. Головкин В.А. Биофармацевтические исследования ректальных лекарственных форм // Технологические аспекты создания лекарственных форм : сб. науч. тр. – М., 1989. - 105 с.
2. Климова Л.Д. Технологические исследования спирто-водных извлечений зверобоя продырявленного / Л.Д. Климова, О.В. Бер // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. – Пятигорск, 2005. - Вып. 60. – С. 116-117.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2010. - С. 113; 318.
4. Хаздаа И.Х. Экстрагирование липофильных БАВ из травы зверобоя водно-масляными эмульсиями / И.Х. Хаздаа, В.А. Вайнштейн, Т.Х. Чибилев // Хим.-фарм. журнал. – 2003. – Т. 37, № 7. – С. 54-57.
5. Фармакологические исследования и анализ спирто-водных и масляных извлечений из зверобоя продырявленного травы / Л.Н. Царахова, С.В. Клочков, Э.Ф. Степанова и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. - Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – С. 566-568.

Рецензенты:

Андреева И.Н., д.фарм.н., профессор кафедры «Туризм» Института сервиса и туризма филиала в г. Пятигорске ФГБОУ ВПО «ДГТУ», г. Пятигорск.

Молчанов Г.И., д.фарм.н., профессор кафедры экономики и управления Пятигорского филиала ГОУ ВПО «Российский государственный торгово-экономический университет», г.Пятигорск.