



Оригинальная статья/Research article

Разработка состава и технологии капсул с ресвератролом

М. С. Сокурено^{1*}, С. П. Кречетов², С. А. Олифер³, И. И. Краснюк³, Н. Л. Соловьёва³,
М. А. Макаренко¹, Н. Б. Демина³

1 – ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

2 – ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (МФТИ), 141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9.

3 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*Контактное лицо: Сокурено Мария Сергеевна. E-mail: sokmary@mail.ru

Статья получена: 16.09.2019. Статья принята к печати: 24.10.2019

Резюме

Введение. Ресвератрол, как вещество с широким спектром биологического действия, представляет научный интерес, но его низкая биодоступность при пероральном способе введения приводит к ограничению использования. Поэтому перед нами была поставлена задача увеличения его растворимости при помощи различных групп вспомогательных веществ и создания твёрдой лекарственной формы. В результате проведённых исследований нами была выбрана группа твинов и разработана технология изготовления капсул с ресвератролом, содержащих 40 мг действующего вещества.

Цель. Создание твёрдой лекарственной формы – капсулы с ресвератролом в составе с твином 80 как солюбилизатора и другими вспомогательными веществами.

Материалы и методы. Разработана композиция с ресвератролом, твином 80, глицерином, лимонной и аскорбиновой кислотами в качестве стабилизаторов, а так же был использован метанол в качестве общего растворителя, который после полного растворения всех компонентов и получения однородной массы отгонялся. После добавления к полученной композиции оливкового масла, в качестве наполнителя, смеси нипазола и нипагина (0,03 % от массы содержимого), полученный состав перемешивался вручную и разливался по капсулам, которые впоследствии запаивались желатином для герметичности. Исследованы показатели качества полученных капсул согласно требованиям ГФ XIV РФ (описание, распадаемость, растворение, однородность дозирования, остаточные органические растворители), а также показатели окисления.

Результаты и обсуждение. В ходе проведённых испытаний было установлено, что полученные образцы капсул с ресвератролом, содержащие 40 мг/капс. действующего вещества и твин 80 в качестве солюбилизатора, обладают хорошей распадаемостью, а исследуемая субстанция хорошо растворяется в солянокислой среде, что свидетельствует о его высокой биодоступности.

Заключение. Для производства капсул с ресвератролом (40 мг/капс.), содержащей твин 80, глицерин, лимонную и аскорбиновую кислоты, были подобраны вспомогательные вещества, согласно проведённым исследованиям, подтверждающие улучшение биодоступности ресвератрола. Проведена оценка качества ЛФ в соответствии с ГФ XIV изд.: показано, что использование твина 80 в качестве солюбилизатора повышает высвобождение ресвератрола в среде желудочного сока.

Ключевые слова: биодоступность, полифенольные соединения, антиоксиданты, ресвератрол, твин 80.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Авторы Сокурено М. С., Кречетов С. П., Соловьёва Н. Л. занимались разработкой эксперимента. Сокурено М. С., Олифер С. А., Макаренко М. А. разрабатывали, исследовали полученные субстанции и лекарственную форму. Сокурено М. С., Кречетов С. П., Макаренко М. А. участвовали в обработке полученных данных. Сокурено М. С., Краснюк И. И., Демина Н. Б. и Соловьёва Н. Л. участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Сокурено М. С., Кречетов С. П., Олифер С. А., Краснюк И. И., Соловьёва Н. Л., Макаренко М. А., Демина Н. Б. Разработка состава и технологии капсул с ресвератролом. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2019; 8(4): 16–19.

Development of Composition and Technology of Resveratrol Capsules

Mariya S. Sokurenko^{1*}, Sergei P. Krechetov³, Sofia A. Olifer³, Ivan I. Krasnyuk³, Natalia L. Solovyova³,
Mariya A. Makarenko¹, Natalia B. Demina³

1 – Scientific Research Institute of Nutrition, 2/14, Ustinskiy proezd, Moscow, 109240, Russia

2 – Moscow Institute of Physics and Technology, MIPT, 9, Institutsky Lane, Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russia

3 – I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Mariya S. Sokurenko. E-mail: sokmary@mail.ru

Received: 16.09.2019. Accepted: 24.10.2019

Abstract

Introduction. Resveratrol is of scientific interest as a substance with a wide range of biological effects. However, its low bioavailability leads to limited use when administered orally. Therefore, the objective was to increase its solubility using various groups of excipients and create a solid dosage form. As a result of research, a group of twins was selected and the technology of manufacturing capsules containing 40 mg of resveratrol as a active substance was developed.

Aim. The development of a solid dosage form – capsules containing resveratrol, tween 80 as a solubilizer and other excipients.

Materials and methods. A composition with resveratrol, tween 80, glycerin, citric and ascorbic acids as stabilizers was developed. Methanol was used as a common solvent and was distilled off after complete dissolution of all components and obtaining a homogeneous mass. After adding olive oil (as a filler) to the resulting composition and a mixture of nipazole and nipagin (0.03 % by weight of the contents), the composition was manually mixed and poured into subsequently gelatin coated capsules for tightness. The quality indicators of the obtained capsules were studied in accordance

© Сокурено М. С., Кречетов С. П., Олифер С. А., Краснюк И. И., Соловьёва Н. Л., Макаренко М. А., Демина Н. Б., 2019

© Sokurenko M. S., Krechetov S. P., Olifer S. A., Krasnyuk I. I., Solovyova N. L., Makarenko M. A., Demina N. B., 2019

with the requirements of the State pharmacopoeia XIV of Russian Federation (description, disintegration, dissolution, uniformity of dosage, residual organic solvents), as well as oxidation indicators.

Results and discussion. During the research it was found that the obtained samples of capsules containing resveratrol 40 mg/caps. as an active substance, and tween 80 as a solubilizer, had a good disintegration. The substance is well soluble in hydrochloric acid condition, which indicates its high bioavailability.

Conclusion. To produce capsules with resveratrol (40 mg/caps.) containing tween 80, glycerin, citric and ascorbic acids, excipients were selected according to studies that confirm the improvement of resveratrol bioavailability. The quality of the dosage form was assessed in accordance with the State Pharmacopoeia XIVth edition: it was shown that the use of Tween 80 as a solubilizer increases the release of resveratrol in the environment of gastric juice.

Keywords: bioavailability, polyphenolic compounds, antioxidants, resveratrol, tween 80.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Authors of articles Maria S. Sokurenko, Sergei P. Krechetov, Natalia L. Solovyova were engaged in the development of the experiment. Maria S. Sokurenko, Sofia A. Olifer, Maria A. Makarenko were engaged in the development and research of the obtained substances and dosage form. Authors Maria S. Sokurenko, Sergei P. Krechetov, Maria A. Makarenko participated in the data processing. Maria S. Sokurenko, Ivan I. Krasnyuk, Natalia B. Demina and Natalia L. Solovyova participated in writing the text of the article. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Sokurenko M. S., Krechetov S. P., Olifer S. A., Krasnyuk I. I., Solovyova N. L., Makarenko M. A., Demina N. B. Development of composition and technology of resveratrol capsules. *Drug development & registration*. 2019; 8(4): 16–19.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема биодоступности нерастворимых и плохо растворимых лекарственных субстанций, в частности, широко распространённой группы биологически активных веществ – полифенолов – актуальна и на данный момент имеет несколько путей решения.

- ✓ Физические (различные виды сушки и инкапсуляции).
- ✓ Химические (получение дисперсий).
- ✓ Физико-химические (солюбилизация, введение веществ липидной природы и соразтворителей).
- ✓ Методы, основанные на ионных и гидрофобных взаимодействиях.
- ✓ Другие технологически приёмы. [1, 2].

Ранее нами был предложен способ повышения биодоступности ресвератрола в твёрдой лекарственной форме, основанный на использовании солюбилизатора метил- β -циклодекстрина с последующим растворением в метаноле, используемом в качестве общего растворителя [3].

Другой изученной нами группой солюбилизаторов были твины (20, 40, 80). Согласно предварительно проведённым испытаниям лучший результат продемонстрировала композиция с твином 80.

Целью данной работы является создание твёрдых капсул с жидким содержимым, куда входит ресвератролом, обладающим улучшенными физико-химическими и технологическими характеристиками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На начальном этапе при разработке жидкой композиции с ресвератролом, обладающей хорошей растворимостью в воде, были использованы следующие компоненты: транс-ресвератрол (не менее

99 % основного вещества resVida, DSM, Швейцария); полисорбат Tween 80 (Т80), лимонная и аскорбиновая кислоты, глицерин от Sigma Aldrich (США); метанол, используемый в качестве растворителя («Кемикал Лайн», РФ). Полученная композиция содержала 10 % ресвератрола, 2,5 % глицерина, 2,5 % аскорбиновой кислоты и 2,5 % лимонной кислоты, остальную массу составил твин 80. Метанол отгонялся на ротационном испарителе с вакуумным насосом после полного растворения всех сухих компонентов композиции.

На следующем этапе после изучения фармацевтического рынка вспомогательных веществ для создания содержимого твёрдых капсул методом прямого розлива, нами были выбраны следующие вспомогательные субстанции: оливковое масло рафинированное (Греция), нипазол (Россия), нипагин (Россия).

Технологические свойства исследовали согласно требованиям, предъявляемым к таблеткам, которые указаны в ОФС.1.4.1.0005.15 «Капсулы» ГФ XIV РФ:

- описание (оценку внешнего вида капсул осуществляли визуально);
- распадаемость капсул (определяли согласно ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул»);
- тест «Растворение» (проводили согласно ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»);
- однородность дозирования (определяли согласно ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования». Применяли способ № 1. Исследования проводили методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием [4]).

Капсулы массой 1000 мг изготавливали вручную.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительные исследования продемонстрировали хорошие физико-технологические показатели композиции ресвератрола с твином 80, глицерином, аскорбиновой и лимонной кислотами (состав указан в таблице 1). Содержание ресвератрола, в исследуемой лекарственной форме, составило 40 мг/капс. (диапазон терапевтической дозы согласно научным публикациям составляет 20–80 мг [5, 6]).

Был разработан состав, представленный в таблице 1.

Таблица 1. Состав содержимого капсулы

Table 1. The composition of the contents of the capsule

Наименование вещества	Ингредиенты на 1 капсулу, мг (n = 1000)*
Композиция, содержащая 10 % ресвератрола	400
Оливковое масло	400
Нипазол	0,03 % от массы содержимого капсулы
Нипагин	
Желатин (для запайки капсулы)	90–100

Примечание: *Допустимое отклонение по массе составляет 5 %.

Note: *Tolerance by weight is 5 %.

Были использованы капсулы Licaps® Capsugel® № 1, которые заполнялись содержимым шприцевым способом. На стык частей капсулы наносился раствор желатина для герметизации шва.

Технологические характеристики модельных капсул с ресвератролом представлены в таблице 2.

Согласно проведенным исследованиям, полученные капсулы соответствуют требованиям, указанным в соответствующих ОФС и других нормативных документов.

Тест «Растворение». Проводили на аппарате типа «Лопастная мешалка».

В качестве среды растворения применялся раствор 0,1 М соляной кислоты без добавления фермента. Отбор проб производился в течение 1 часа через каждые 15 минут после начала испытания.

Брали среднее значение по результатам исследования двух капсул, представленных на рисунке 1, и ресвератрола, взятого в качестве стандарта.

Определение содержания ресвератрола в пробе проводили методом ВЭЖХ с диодно-матричным детек-

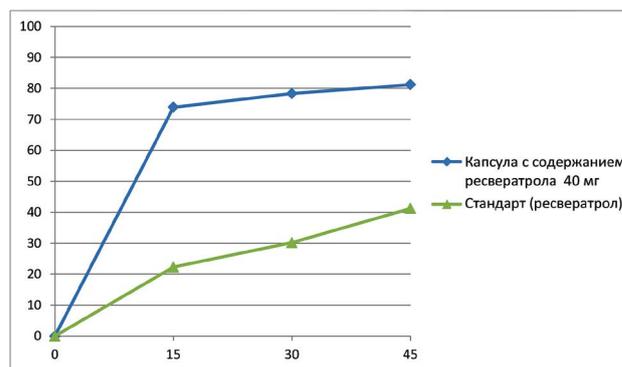


Рисунок 1. Содержание ресвератрола, высвободившегося в среду растворения за 45 минут, %

торованием (колонка Poroshell 120 EC-C18, 4,6 × 50 мм, 2,7 мкм, Agilent Technologies, США). Содержание ресвератрола, высвободившегося в среду растворения за 45 минут составило 81,2 %.

Таблица 2. Технологические характеристики модельных составов капсул и однородность дозирования ресвератрола

Table 2. Technological characteristics capsule formulations and uniformity dosing of resveratrol

Показатели	Характеристика
Внешние признаки	Прозрачные капсулы с жидким содержимым жёлтого цвета
Распадаемость, мин	12 мин 50 с
Однородность массы, мг	1000 (±5 %)
Однородность дозирования, %*	99,8 %
Остаточные органические растворители**	Менее 1 мг/капс.
Показатели качества (перекисное число – ПЧ; кислотное число – КЧ)***	ПЧ < 10,0 ммоль акт.О/1000 г КЧ < 4,0 мг КОН/г

Примечание: *% от введенного в состав ресвератрола, погрешность метода определения составляет 10 %.

**Согласно ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители».

***Согласно ГОСТ Р 50457-92 «Жиры и масла животные и растительные. Определение кислотного числа и кислотности» и ГОСТ Р 51487-99 «Масла растительные и жиры животные. Метод определения перекисного числа».

В результате проведенных испытаний было установлено, что полученные образцы капсул, содержащие 10 % ресвератрола (40 мг/капс.), и твин 80 в качестве солюбилизатора, обладают хорошей распадаемостью, а исследуемая субстанция хорошо растворяется в солянокислой среде, что может свидетельствовать о его высокой биодоступности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для производства капсул с ресвератролом (40 мг/капс.), содержащей твин 80, глицерин, лимонную и аскорбиновую кислоты, были подобраны вспомогательные вещества, согласно проведённым исследованиям, подтверждающие улучшение биодоступности ресвератрола. Проведена оценка качества ЛФ в соответствии с ГФ XIV изд. Показано, что использование твина 80 в качестве солюбилизатора повышает высвобождение ресвератрола в среде желудочного сока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьёва Н. Л., Сокуренок М. С. Технологии повышения стабильности полифенольных соединений в лекарственных препаратах. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016; 4(17): 82–91.
2. Демина Н. Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; 2(19): 56–60.
3. Сокуренок М. С., Кречетов С. П., Олифер С. А., Краснюк И. И., Кугач В. В., Соловьёва Н. Л. Исследование технологических свойств таблеточных масс и таблеток ресвератрола. *Вестник фармации*. 2019; 2(84): 69–73.
4. В. А. Тутельяна и др. Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи. *Династия*. 2010: 180 с.
5. Carter L. G., D'Orazio J. A., Pearson K. J. Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence. *EndocrRelat Cancer*. 2014; 21(3): 209–225. DOI: 10.1530/erc-13-0171.
6. Wenzel E., Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Molecular nutrition & food research*. 2005; 49(5): 472–481. DOI: 10.1002/mnfr.200500010.

REFERENCES

1. Solovieva N. L., Sokurenko M. S. Technologies to improve the stability of polyphenolic compounds in drug discovery. *Drug development & registration*. 2016; 4(17): 82–91 (In Russ.).
2. Demina N. B. Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of drug formulations and their designs. *Drug development & registration*. 2017; 2(19): 56–60 (In Russ.).
3. Sokurenko M. S., Krechetov S. P., Olifer S. A., Krasnjuk I. I., Kugach V. V., Solovieva N. L. Research of technological properties of tablet masses and resveratrol tablets. *Pharmacy Bulletin*. 2019; 2(84): 69–73 (In Russ.).
4. Tutel'jana V. A. et al. Methods of analysis of minor biologically active substances of food. *Dynasty*. 2010: 180 (In Russ.).
5. Carter L. G., D'Orazio J. A., Pearson K. J. Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence. *EndocrRelat Cancer*. 2014; 21(3): 209–225. DOI: 10.1530/erc-13-0171.
6. Wenzel E., Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Molecular nutrition & food research*. 2005; 49(5): 472–481. DOI: 10.1002/mnfr.200500010.