

УДК 615.453.42

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КАПСУЛ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО КАЛЬЦИЙ

И.Н. Юрьева^{1,2}, Г.П. Вдовина², И.П. Корюкина²*¹*Закрытое акционерное общество «Медисорб», г. Пермь, Россия,*²*Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия*

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF CALCIUM-CONTAINING DRUG CAPSULES

I.N. Yuriyeva^{1,2}, G.P. Vdovina², I.P. Koryukina²*¹*Closed Joint Stock Company "Medisorb", Perm, Russian Federation,*²*Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russian Federation*

Цель. Разработка состава и технологии капсул «Кальций ДС – Медисорб».

Материалы и методы. Для оптимизации выбора составов капсул был использован метод математического планирования эксперимента – латинского квадрата 3×3. Результаты эксперимента обрабатывали математическими методами статистического и дисперсионного анализа, с помощью критерия Дункана, Фишера и обобщенной функции желательности. Технологические свойства материалов и показатели качества капсул определяли по общепринятым методикам.

Результаты. На основании анализа полученных технологических свойств субстанций и модельных капсул для устранения выявленных недостатков и получения качественных капсул необходимо использование влажной грануляции и добавление вспомогательных веществ (корректирующих, связующих и антифрикционных веществ). Были составлены различные композиции, состоящие из действующих веществ: карбоната кальция, аскорбиновой кислоты, витамина D₃ и вспомогательных веществ. Изучено влияние вспомогательных веществ, остаточной влажности и фракционного состава гранулята на технологические показатели качества смесей и капсул выбранного состава.

Выводы. Выбран оптимальный состав и рациональная технология капсул лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб», подобран соответствующий размер твердых желатиновых капсул, что позволило апробировать технологию в производственных условиях.

Ключевые слова. Кальций, витамин С, витамин D₃, технологические показатели, капсулы.

Aim. The aim of the study was to develop the composition and technology of calcium-containing drug capsules.

Materials and methods. To optimize the choice of capsule composition, the method for mathematical planning of the experiment, Latin square 3x3, was used. The experiment results were processed with mathematical methods of statistical and variance analysis using Duncan, Fisher criterion, and generalized desired function. Technological properties and qualitative indices of capsules were determined by the generally accepted methods.

© Юрьева И.Н., Вдовина Г.П., Корюкина И.П., 2016

тел.: 8 912 788-88-89

e-mail: irina_in@bk.ru

[Юрьева И.Н. (*контактное лицо) – заместитель начальника отдела по работе с регуляторными органами, соискатель кафедры фармакологии; Вдовина Г.П. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии; Корюкина И.П. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФПК и ППС].

Results. On the basis of the analysis of technological properties of substances and model capsules, it is necessary to use humid granulation and to add auxiliary substances (correcting substances, stickers and antifrictional substances) for avoiding the detected disadvantages and receiving qualitative capsules. Different compositions containing reactants such as calcium carbonate, ascorbic acid, vitamin D and auxiliary substances were formed. The influence of auxiliary substances, residual humidity and fractional composition of the granulated substance on technological parameters of the quality of mixtures and capsules of the chosen composition was studied.

Conclusions. An optimal composition and rational technology of the drug "Calcium DS – Medisorb" is chosen; the corresponding size of solid gelatin capsules is selected that permitted to appropriate this technology in production.

Key words. Calcium, vitamin C, vitamin D₃, technological parameters, capsules.

ВВЕДЕНИЕ

Основаниями для выбора препарата кальция служили прежде всего качество препарата, удобство его применения, стоимость и особенности переносимости. Витамин D является основным регулятором активной абсорбции кальция в организме, который в форме активных метаболитов принимает непосредственное участие в регуляции процессов ремоделирования кости, всасывания кальция в тонком и толстом кишечнике и экскреции его почками [5, 8]. В физиологических условиях уровень кишечной абсорбции кальция не превышает 20–30 %, применение витамина D увеличивает ее до 60–80 % [9].

В связи с этим создание эффективного, безопасного, доступного по цене комбинированного лекарственного препарата, содержащего кальций, с обновлением состава и вида лекарственной формы является актуальным.

На основании анализа фармацевтического рынка выпускаемых лекарственных форм, содержащих кальций, в качестве рациональной лекарственной формы нами были выбраны твердые желатиновые капсулы. Капсулы – перспективная твердая дозированная лекарственная форма, имеющая ряд особенностей: хороший внешний вид, точность дозирования, защищенность лекарственных веществ от воздействия света, воздуха и влаги; так как оболочка капсул обеспечивает высокую герметичность, они легко проглатываются, способны быстро

набухать, растворяться и всасываться в желудочно-кишечном тракте, характеризуются высокой биологической доступностью [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для разработки лекарственного препарата, содержащего кальций, использовались следующие субстанции: кальция карбонат осаждённый (производства «Кирх-Фарма ГмБХ», Германия; ОАО «Марбиофарм», Россия), аскорбиновая кислота (производства «СиЭсПиСи Вейшинг Фармачеутикал» (Ший-яжуаньг) Ко. Лтд, Китай; «Марбиофарм» ОАО, Россия, и ООО «Полисинтез», Россия) и витамин D₃ (производства «БАСФ А/С», Дания), а также вспомогательные вещества: корригирующие, связующие и антифрикционные, капсулы твердые желатиновые «Кони Снеп» производства «Капсуджел», отделение «Пфайзер», Бельгия.

Технологические свойства материалов (фракционный состав, содержание влаги, сыпучесть, насыпная плотность, угол естественного откоса, однородность смешивания) определяли по общепринятым методикам [2–4, 7].

Подбор размера твердых желатиновых капсул с целью наполнения их смесью для капсулирования выбранной прописи осуществляли по таблице Государственной фармакопеи XI издания (ГФ XI), вып. 2 общей фармакопейной статьи «Капсулы» [4]. Процесс наполнения капсул смесью для капсулирования осуществляли с помощью лабораторно-

го устройства для наполнения капсул и в дальнейшем в производственных условиях на аппарате NJP-800.

Экспериментальные образцы капсул анализировали в соответствии с ГФ XI [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для создания нового препарата кальция были выбраны определенные действующие вещества и рассчитаны их соответствующие дозы на основании изучения эффективности, механизмов действия, влияния на лимфоотток, подобрано торговое наименование «Кальций ДС – Медисорб». С целью разработки состава и технологии капсул изучены физико-химические и технологические свойства различных субстанций солей кальция и аскорбиновой кислоты разных производителей. Установлено, что у субстанций солей кальция отсутствует сыпучесть, они обладают низкой насыпной плотностью, модельные капсулы солей кальция имеют удовлетворительную распадаемость. Субстанция аскорбиновой кислоты имеет неудовлетворительную сыпучесть, модельные капсулы, полученные из субстанции аскорбиновой кислоты, имеют хорошую распадаемость. На

основании анализа полученных технологических свойств субстанций и модельных капсул для устранения выявленных недостатков и получения качественных капсул, обладающих максимальным терапевтическим эффектом при минимуме побочного действия, необходимо использование влажной грануляции и добавление вспомогательных веществ (корректирующих, связующих и антифрикционных) [13].

Для выбора наиболее рационального состава нами было использовано математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 3×3 и проведен дисперсионный анализ. В качестве факторов были взяты следующие вспомогательные вещества: корректирующие, связующие и антифрикционные. Параметрами оптимизации служили: распадаемость, растворение, сыпучесть с вибрацией и без вибрации, насыпная плотность с уплотнением и без уплотнения. Ранее нами были определены такие технологические характеристики, как сыпучесть и насыпная плотность модельных смесей выбранного состава [13]. Результаты исследования распадаемости и растворения капсул модельных составов представлены в табл. 1

Таблица 1

Технологические характеристики смесей модельных составов «Кальций ДС – Медисорб»

№ п/п	Состав	Влажность, %	Распадаемость капсул, с	Растворение капсул, %
1	<i>a, b, c₁</i>	0,62 ± 0,31	2700,00 ± 8,13	83,22 ± 2,10
2	<i>a, b, c₂</i>	1,01 ± 0,15	> 3600	79,89 ± 1,33
3	<i>a, b, c₃</i>	1,20 ± 0,20	60,00 ± 13,41	98,17 ± 1,12
4	<i>a, b, c₄</i>	0,89 ± 0,11	100,00 ± 3,06	88,06 ± 1,52
5	<i>a, b, c₅</i>	0,99 ± 0,23	> 3600	85,67 ± 1,86
6	<i>a, b, c₆</i>	1,05 ± 0,10	40,00 ± 12,53	78,40 ± 3,05
7	<i>a, b, c₇</i>	1,47 ± 0,21	1920,00 ± 7,51	77,45 ± 1,54
8	<i>a, b, c₈</i>	1,30 ± 0,14	> 3600	76,98 ± 2,04
9	<i>a, b, c₉</i>	0,77 ± 0,20	900,00 ± 5,13	73,13 ± 3,14

Оценку влияния каждого фактора проводили с помощью дисперсионного анализа [6], который при изучении влияния вспомогательных веществ на технологические свойства показал, что:

– вид антифрикционных веществ оказывает влияние на сыпучесть смесей;

– вид связующих веществ – на сыпучесть смесей (без вибрации) и распадаемость капсул;

– вид корректирующих веществ – на насыпную плотность смесей (с уплотнением);
 – вид корректирующих веществ, вид связующих веществ и вид антифрикционных веществ не оказывают существенного влияния на растворение капсул и насыпную плотность смесей (без уплотнения).

На основании критерия Дункана установлены ряды предпочтительности выбранных вспомогательных веществ. Обобщенную оценку качества капсул и модельных смесей проводили с помощью функции желательности. На основании проведенных исследований для приготовления капсул «Кальций ДС – Медисорб» выбран состав № 3 [13].

Отработку получения гранулята выбранного состава в лабораторных условиях проводили с использованием увлажнения

смеси порошков раствором связующего вещества, протирали полученной массы через сито с размером ячеек 2,0 мм, с последующим высушиванием при температуре 60 °С и протирали сухого гранулята через сито с размером ячеек 1,0 мм. Для сушки влажного гранулята использовали сушильный шкаф ПП-80.

Были приготовлены модельные смеси выбранного состава с различной относительной влажностью и различным фракционным составом гранулята. Изучено влияния остаточной влажности и фракционного состава гранулята на технологические показатели смесей и показатели качества капсул. Результаты влияния остаточной влажности на сыпучесть смесей для наполнения капсул приведены на рис. 1.

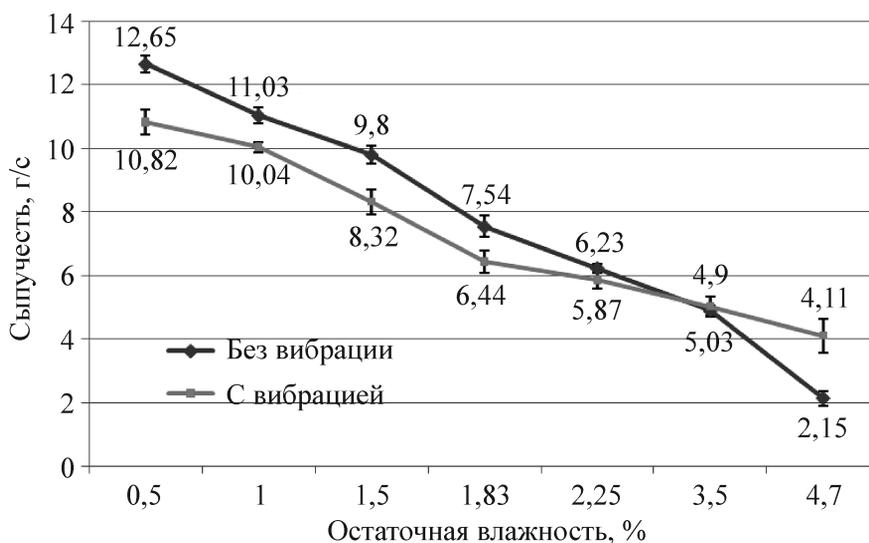


Рис. 1. Влияние остаточной влажности на сыпучесть смесей

Анализ экспериментальных данных показал, что с увеличением остаточной влажности гранулята сыпучесть смесей уменьшается. Особенно выражено уменьшение показателя сыпучести смесей при влажности гранулята более 1,5 %, что может повлиять на показатели качества капсул.

Дальнейшие исследования посвящены изучению влияния фракционного состава гранулята на технологические показатели качества смесей и капсул. Были приготовле-

ны модельные грануляты выбранного состава с различным фракционным составом и влажностью не более 1,5 %:

– гранулят А: **крупной фракции (от 1,0 до 0,7 мм) – 49,47 %**, средней фракции (от 0,5 до 0,315 мм) – 38,43 %, мелкой фракции (от 0,2 мм и менее) – 12,1 %;

– гранулят В: крупной фракции (от 1,0 до 0,7 мм) – 15,14 %, **средней фракции (от 0,5 до 0,315 мм) – 54,80 %**, мелкой фракции (от 0,2 мм и менее) – 30,06 %;

– гранулят С: крупной фракции (от 1,0 до 0,7 мм) – 14,02 %, средней фракции (от 0,5 до 0,315 мм) – 33,50 %, **мелкой фракции (от 0,2 мм и менее) – 52,48 %.**

Результаты эксперимента по изучению влияния фракционного состава гранулятов на технологические показатели качества смесей и капсул представлены на рис. 2, а, б, и в табл. 2.

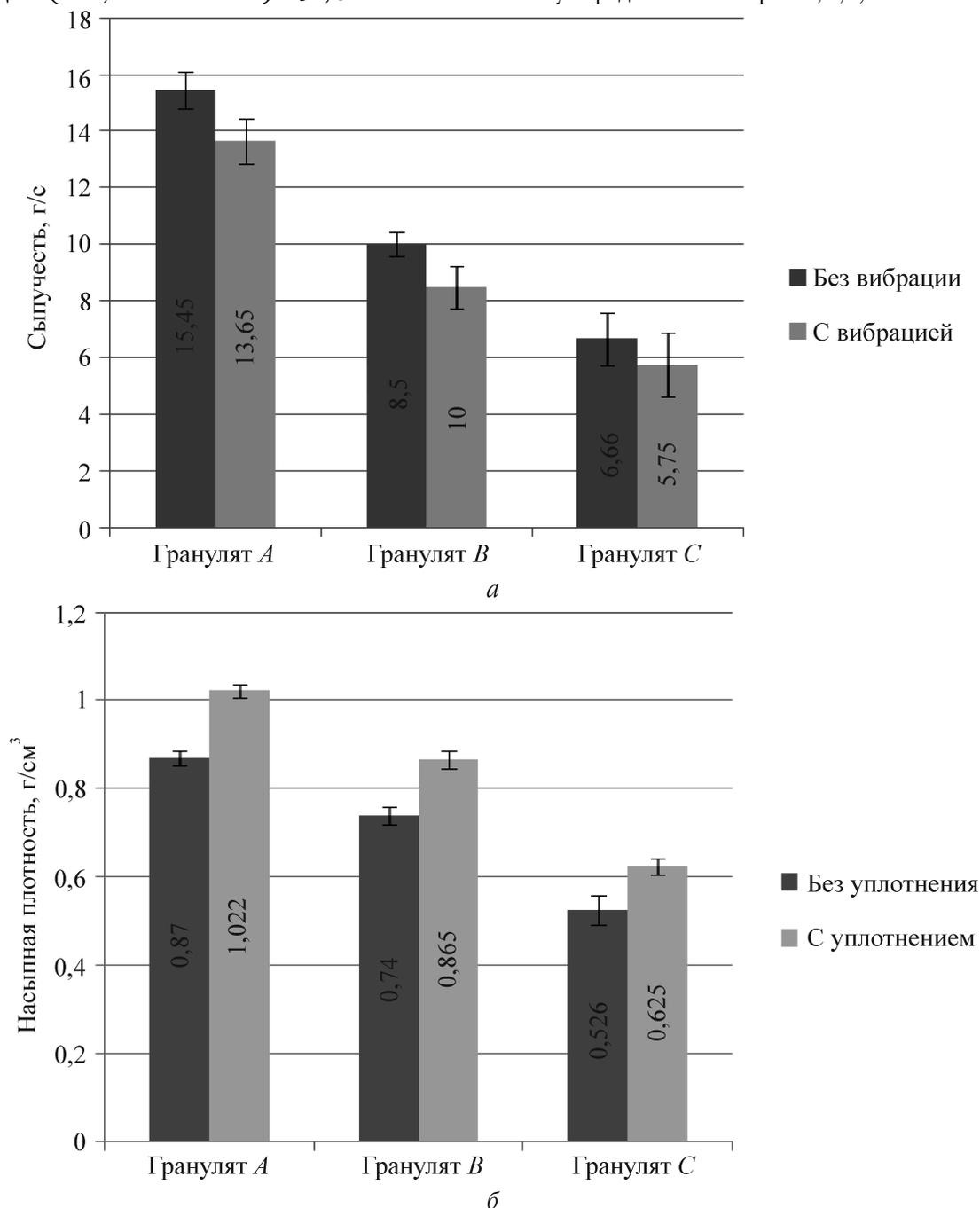


Рис. 2. Влияние фракционного состава гранулятов на сыпучесть (а) и насыпную плотность (б) смесей

Влияние фракционного состава гранулята на угол естественного откоса смесей и однородность дозирования капсул

Наименование показателя	Результаты ($n = 5$)		
	Гранулят А	Гранулят В	Гранулят С
Влажность гранулята, %	$0,97 \pm 0,10$	$0,89 \pm 0,14$	$0,95 \pm 0,05$
Угол естественного откоса смеси, град.	$29,00 \pm 1,50$	$32,00 \pm 1,00$	$40,00 \pm 2,50$
Однородность дозирования капсул, %	- 2,12 + 3,98	- 2,74 + 1,03	- 14,03 + 11,12

Гранулят С имеет много гранул мелкой фракции и пыли (0,2 мм и менее) – 52,48 %, и полученная из него смесь имеет наименьшую сыпучесть и насыпную плотность, что влияет на однородность дозирования капсул. Поэтому технологичными считаются грануляты А и В.

В результате проведенных исследований установлено, что с увеличением количества мелкой фракции и пыли (0,2 мм и менее) – более 30 % – уменьшается сыпучесть и насыпная плотность смеси, увеличивается угол естественного откоса и наблюдается тенденция увеличения показателей неоднородности дозирования, что может повлиять на другие

показатели качества капсул. Таким образом, фракционный состав должен иметь преимущественно фракции от 1,0 до 0,315 мм, которые в сумме должны составлять не менее 70 %, а мелкой фракции (0,2 мм и менее) – не более 30 %.

Используя массу капсулируемой смеси 0,5 г, а также показатели насыпной плотности смесей с уплотнением $1,022 \pm 0,005$ и $0,865 \pm 0,011$ г/см³, приготовленных из гранулятов А и В соответственно, подобран размер твердых желатиновых капсул. Результаты по выбору номера твердых желатиновых капсул для капсулирования выбранной прописи представлены в табл. 3.

Таблица 3

Выбор номера твердых желатиновых капсул

№ капсулы п/п	Средняя вместимость капсулы, мл	Объем смеси выбранного состава		Свободный объем капсулы, %
		мл	%	
000	1,37	–	–	–
00	0,95	–	–	–
0	0,68	0,578 (из гранулята В)	85,00	15,00
1	0,5	0,489 (из гранулята А)	97,80	2,20
2	0,37	–	–	–
3	0,3	–	–	–
4	0,21	–	–	–
5	0,13	–	–	–

Примечание: «–» – показатель не определялся.

Расчеты показали, что для наполнения капсул смесью для капсулирования был подобран определенный размер твердых желатиновых капсул № 0, при этом наполнение возможно смесью, полученной не только из

гранулята В, но и А. Процесс заполнения твердых желатиновых капсул № 1 смесью, полученной из гранулята А, тоже возможен, но при этом свободный объем капсулы всего 2,20 %, и любые отклонения во фракцион-

ном составе в сторону увеличения мелкой фракции могут привести к несоответствию показателей качества капсул.

Таким образом, на основании данных исследований изучено влияние остаточной влажности смеси и фракционного состава гранулята на показатели качества капсул. Установлено, что с увеличением остаточной влажности наблюдается уменьшение сыпучести, следовательно, остаточная влажность смеси для капсулирования должна быть не более 1,5 %. Фракционный состав должен быть с преобладанием крупной и средней фракции, так как при наличии мелкой фракции в грануляте (более 30 %) заметно уменьшается сыпучесть и насыпная плотность смесей и наблюдается тенденция в сторону увеличения показателей неоднородности дозирования. Полученные результаты использовали для апробации технологии капсул в производственных условиях.

Стандартизация капсул была проведена на 3 сериях по показателям, регламентируемым ГФ XI, вып. 2 «Капсулы» и ОСТом 91500.05.001-00. Основные положения», что позволило разработать нормы, которые введены в проект фармакопейной статьи предприятия [4, 6].

На нелинейных белых крысах доказана высокая эффективность и малая токсичность комбинированного лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» в сравнении с его аналогом [10–12].

Выводы

Таким образом, с помощью метода латинского квадрата 3×3 подобран оптимальный состав и разработана технология капсул лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб». Изучено влияние вспомогательных веществ, остаточной влажности и фракционного состава гранулята на технологические показатели качества смесей и капсул, подобран размер твердых желати-

новых капсул № 0, что позволило апробировать технологию в производственных условиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Алексеев К.В., Блынская Е.В., Сульдин А.С., Сизяков С.А., Алексеева С.К., Дитковская А.Г.* Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул. Фармация 2009; 5: 31–36.

2. *Белоусов В.А., Вальтер М.Б.* Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. М.: Медицина 1980; 216.

3. *Вальтер М.Б., Тютенков О.Л., Филиппин Н.А.* Постадийный контроль в производстве таблеток. М.: Медицина 1982; 208.

4. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. 11-е изд., доп. М.: Медицина 1990; 138.

5. *Древаль А., Марченкова Л., Лесняк О.* Кальций и витамин D в профилактике и лечении остеопороза. Врач 2008; 11: 45–49.

6. ОСТ 91500.05.001-00. Стандарты качества лекарственных средств, available at: <http://docs.cntd.ru/document/901801850>.

7. *Пономарев В.Д., Беликов В.Г., Кокочкин-Щербак Н.И.* Математические методы в фармации. М.: Медицина 1983; 232.

8. *Смирнова А.В., Эмануэль В.Л., Волков М.М., Каюков И.Г.* Гомеостаз кальция и фосфора: норма и патология. Клинико-лабораторный консилиум 2010; 5: 32–43.

9. *Тороцова Н.В., Никитинская О.А.* Кальций, витамин D и другие макро- и микроэлементы в профилактике первичного остеопороза. Медицинский совет 2008; 3–4: 20–27.

10. *Шайхутдинова И.Н., Вдовина Г.П., Данилова В.К., Осинцева М.В.* Изучение эффективности капсулированного препарата, содержащего кальций, на модели катаболического действия глюкокортикоидов на костную ткань крыс. Здоровье семьи – 21 век: электронное периодическое издание 2012; 2,

available at: <http://fh-21/perm.ru/download/2012-2-18.pdf>.

11. *Шайхутдинова И.Н., Вдовина Г.П., Данилова В.К., Осинцева М.В., Усачев Е.А.* Влияние кальция на общее состояние, внешний вид и динамику массы тела крыс при изучении общей токсичности. *Здоровье семьи – 21 век: электронное периодическое издание* 2012; 2, available at: <http://fh-11.perm.ru/download/2012-2-19.pdf>.

12. *Шайхутдинова И.Н., Вдовина Г.П., Бурди Н.З., Усачев Е.А.* Влияние лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб», капсулы, на функциональное состояние цен-

тральной нервной системы крыс при изучении токсичности. *Фармация и общественное здоровье: материалы V международной научно-практической конференции*. Екатеринбург 2012; 65–66.

13. *Юрьева И.Н., Вдовина Г.П.* Разработка состава и технологии порошков для приготовления суспензии для приема внутрь препарата кальция и изучение стабильности. *Современные проблемы науки и образования* 2014; 5, available at: <http://www.science-education.ru/119-14586>.

Материал поступил в печать 10.12.2015