



ISSN 1694-6405

**И.К. АХУНБАЕВ атындагы КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК
МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫНЫН**

Ж А Р Ч Ы С Ы



В Е С Т Н И К

**КЫРГЫЗСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ им. И.К. АХУНБАЕВА**

№5 2017

Бишкек

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАПСУЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ СУХОГО ЭКСТРАКТА *PADUS GRAYANAE MAXIM*

И.З. Исмаилов

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, кафедра базисной и клинической фармакологии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Представлены результаты разработки состава и технологии получения сухого экстракта *Padus Grayanae maxim* в виде капсул, полученного методом лиофильной сушки. В процессе разработки твердой лекарственной формы – капсул, получаемых классическим методом, установлены показатели их качества: описание, средняя масса, распадаемость, растворение, количественное содержание биологически активных веществ, микробиологическая чистота. Полученные показатели используются в разработке аналитической нормативной документации на готовую лекарственную форму в виде капсул.
Ключевые слова: сухой экстракт, капсулы, показатели качества, *Padus Grayanae maxim*.

PADUS GRAYANAE MAXIM КУРГАК ЭКСТРАКТЫНЫН КАПСУЛА ТҮРҮНДӨГҮ ФОРМАСЫН ТЕХНОЛОГИЯЛЫК ИШТЕП ЧЫГУУ ЖАНА СТАНДАРТТАШТЫРУУ

И.З. Исмаилов

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы, базистик жана клиникалык фармакология кафедрасы, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Резюме. Лиофил аркылуу кургатуу ыкмасы менен алынган капсула түрүндөгү *Padus Grayanae maxim* кургак экстрактын алуунун технологиясы жана анын курамын иштеп чыгуунун натыйжалары берилди. Классикалык ыкма менен капсуланын катуу дары түрүндөгү формасын иштеп чыгуу процессинде анын сапатынын көрсөткүчтөрү аныкталды: ээрүү өзгөчөлүгү, орточо салмагы, биологиялык активдүү заттардын сапаттык курамы, микробиологиялык тазалыгы. Алынган көрсөткүчтөр капсула түрүндөгү даяр дары формасынын аналитикалык нормативдик документацияларын иштеп чыгууда колдонулат.
Негизги сөздөр: кургак экстракт, капсулдар, сапаттын көрсөткүчү, *Padus Grayanae maxim*.

TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF THE CAPSULATED FORM OF DRY EXTRACT *PADUS GRAYANAE MAXIM*

I.Z. Ismailov

Kyrgyz State Medical Academy. I.K. Akhunbaeva, Department of Basic and Clinical Pharmacology, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan

Summary. The results of the development of the composition and technology of obtaining the dry extract *Padus Grayanae maxim* in the form of capsules obtained by freeze drying are presented. In the process of developing a solid dosage form - capsules obtained by the classical method, their quality indicators are established: description, average mass, disintegration, dissolution, quantitative content of biologically active substances, microbiological purity. The obtained indicators are used in the development of analytical normative documentation for the ready dosage form in the form of capsules.

Keywords: dry extract, capsules, quality indicators, *Padus Grayanae maxim*.

Введение. Как известно, при разработке лекарственных препаратов, в т.ч. и из растительного лекарственного сырья, большое значение придается выбору рациональной лекарственной формы. Это обусловлено тем, что фармакокинетические характеристики лекарственного препарата находятся в зависимости не только от его химического строения и специфической активности, но и от физико-химических свойств действующего вещества (субстанции), состава и свойств вспомогательных веществ, технологии его изготовления. От вида лекарственной формы напрямую зависят пути

введения препарата и их биофармацевтические характеристики.

В 1846 г. француз Жюль Леуби получил патент на «метод изготовления лекарственных покрытий». Он первым начал изготавливать двухсекционные капсулы, которые получал, опуская закрепленные на диске металлические штифты в раствор желатина. В настоящее время в фармацевтическом производстве широко применяются желатиновые капсулы, благодаря целому ряду имеющих преимуществ и положительных характери-

стик: высокая точность дозирования; меньшее количество вспомогательных веществ при изготовлении капсул, чем при производстве таблеток; меньшее количество машинного оборудования в связи с уменьшением этапов производства; высокая эстетичность и корректирующая способность; высокая биологическая доступность и стабильность. Существенным преимуществом является также возможность капсулировать препараты, не подвергая субстанции влажной грануляции, тепловому воздействию, давлению, как при производстве таблеток [1, 2].

Цель настоящей работы – разработка состава и технологии получения сухого экстракта *Padus Grayanae maxim* в виде капсул.

Материалы и методы

Объект исследования – сухой экстракт из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*, полученный методом лиофильной сушки [3].

Экспериментальная часть: разработка состава и технологии капсулированной формы сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.

Исследовательские работы по технологии получения капсул произведены в экспериментальном цеху фармацевтического завода ОсОО «Биовит», г. Бишкек, Кыргызская Республика.

Для проведения капсулирования сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* использовалась классическая технология путем наполнения твердых желатиновых капсул активным ингредиентом и подходящими вспомогательными веществами в качестве наполнителей и скользящих.

Ингредиенты:

- **сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim*** – порошок светло-желтого, желтого или светло-коричневого цвета со слабым специфическим запахом, гигроскопичен. Гигроскопичность стабилизирована с помощью лактозы моногидрата в соотношении 1:2.
- **лактозы моногидрат**, наполнитель. Соответствует требованиям европейской фармакопеи. Поставщик – Vega Pharma Limited, Китай.
- **pharmacel 102** – целлюлоза микрокристаллическая, наполнитель. Соответствует требованиям Фармакопеи США, Европейской фармакопеи и Японской фармакопеи. Производитель – DMV – Fonterra Excipients GmbH & Co.KG, Nörten Hardenberg, Германия.
- **магния стеарат**, смазывающее. Соответствует требованиям европейской фармакопеи. Поставщик – Vega Pharma Limited, Китай.

Подготовка активной субстанции и вспомогательных веществ.

Отвешивание активного вещества и вспомогательных веществ произведено на аналитических весах производства A&D GR202 $d=0.01/0.1\text{mg}$, максимальная нагрузка на весы 210 г (Япония).

Условия окружающей среды в помещении весовой: температура 18-22°C, относительная влажность 65-70%.

Ингредиенты отвешены в отдельные чашечки из полимера.

Примечание: ингредиенты не требуют дополнительного измельчения и просеивания.

Смешивание ингредиентов проведено следующим образом: около половины отвешенного количества лактозы моногидрата помещено в чистый полиэтиленовый пакет (с примерной вместимостью до 5 кг), добавлено отвешенное количество сухого экстракта *Padus Grayanae maxim*. Затем произведено ручное смешивание в течение 5-7 мин, предварительно плотно закрыв полиэтиленовый пакет. Затем в пакет со смесью добавлено оставшееся количество лактозы моногидрата, отвешенные количества микрокристаллической целлюлозы (Pharmacel 102) и повторно произведено ручное смешивание в течение 7-10 минут. К полученной смеси добавлено отвешенное количество магния стеарата и произведено смешивание (опудривание) в течение 3-4 минут.

Наполнение капсул производилось на ручном капсуляторе. Твердые желатиновые капсулы размером №1 размещены в ручной капсулятор и через механические приемы (согласно инструкции по использованию ручного капсулятора) тела капсул расположены вертикально в ячейки капсулятора, с открытым концом вверх таким образом, что верхняя часть капсул лежала в одном горизонте с поверхностью ручного капсулятора.

Полученная смесь по частям загружена в капсулятор и шпателем капсулятора аккуратно заполнена в открытые тела капсул. Затем, через механические процедуры крышки капсул закрыты.

Процедура наполнения капсул повторена до тех пор, пока полностью не использовалась смесь ингредиентов для капсулирования.

Проведено обеспыливание полученных капсул путем пропускания через специальное устройство «обеспыливатель капсул» марки TEDD02, КНР.

Полученные наполненные твердые желатиновые капсулы помещены в полиэтиленовый пакет, плотно закрыть и вложить в коробку.

Оценка качества полученных капсул сухого экстракта *Padus Grayanae maxim* проведена по следующим показателям.

Описание. Твердые желатиновые капсулы №1

цилиндрической формы с закругленными концами, белого цвета с красной крышкой. Содержимое капсул – порошок почти белого цвета с коричневыми и светло-коричневыми частицами.

Подлинность. Подлинность содержимого капсул проводили с использованием метода ВЭЖХ путем сравнения времени удерживания основных пиков хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты на хроматограмме раствора испытуемого препарата и времени удерживания пиков хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты на хроматограмме растворов стандартных образцов соответственно.

Примечание: Методика проведения испытания на подлинность описаны в разделе «количественное определение». Подлинность препарата устанавливается в одном испытании одновременно с количественным определением биологически активных веществ (хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты).

Средняя масса содержимого капсул. Средняя масса содержимого капсул 250 мг. Фактическое отклонение от средней массы содержимого капсул составляет $\pm 3,36\%$, что входит в пределы ($\pm 10\%$), установленные Европейской фармакопеей седьмого издания [4]. Средняя масса содержимого капсул определена путем индивидуального взвешивания 20 капсул, сначала наполненных, затем после удаления содержимого и вычислением массы содержимого как разницы двух взвешиваний. Для определения средней массы содержимого капсул использованы аналитические весы производства A&D GR202 $d=0.01/0.1\text{mg}$, максимальная нагрузка на весы 210 г (Япония).

Распадаемость. Исследование распадаемости полученных капсул проведено в соответствии с требованиями Европейской фармакопее седьмого издания [4] в приборе для определения распадаемости таблеток и капсул (ZT31, ERWEKA, Германия). Фактическая распадаемость полученных капсул составляет не более 10 минут, что входит в пределы норм, установленных в Европейской фармакопее седьмого издания [4] (не более 30 мин).

Растворение. Изучение растворимости полученных капсул проводилось в соответствии с требованиями Европейской Фармакопее седьмого издания [4] в приборе для определения растворимости капсул (LID 6D, Vanguard Pharmaceutical Machinery, LLC, США, прибор 2 «Лопастная мешалка»). Растворение изучалось по содержанию в одной капсуле биологически активного вещества – хлорогеновой кислоты.

Среда растворения – ацетатный буферный раствор с pH 4,5, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения корзинки – 50 об/мин, время

растворения – 45 мин. В каждый сосуд помещают по одной капсуле.

Количество хлорогеновой кислоты, перешедший в раствор через 45 мин, должно быть не менее 75% от заявленного содержания хлорогеновой кислоты в одной капсуле.

Микробиологическая чистота – испытание проведено в соответствии с требованиями ГФ РФ XII [5].

- Общее число аэробных бактерий менее чем 10^4 в 1 г;
- Общее число грибов менее чем 10^2 в 1 г;
- Энтеробактерий и других грамотрицательных менее чем 10^2 в 1 г;
- *Escherichia coli*, *Salmonella* и *Staphylococcus* отсутствуют в 1 г препарате.

Количественное определение действующих веществ в препарате проведено методом ВЭЖХ по двум биологически активным веществам, содержащимся в активной субстанции: хлорогеновой и кофеиновой кислот.

Содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты в одной капсуле не менее 0,15 мг и 0,01 мг соответственно.

Упаковка

После проведения оценки качества, капсулы упакованы по 10 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер), состоящей из фольги алюминиевой толщиной 20 микрон (покрытой термолакком со стороны, подлежащей термосвариванию, с печатью с другой стороны) и ПВХ (поливинилхлорид) пленки толщиной 250 микрон. По 5 блистеров помещены в индивидуальную коробку из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89.

На первичной упаковке указаны: название препарата, доза, лекарственная форма, номер серии (лабораторная).

На коробке индивидуальной указаны: название препарата, доза, лекарственная форма, номер серии (лабораторная), название экспериментальной площадки, где проведены работы по технологии получения капсул с экстрактом *Padus Grayanae Maxim*.

Литература

1. Капсулы как лекарственная форма [Электронный ресурс] – URL: <http://www.allbest.ru>. – 06.04.2012 г.
2. Желатиновые капсулы [Электронный ресурс] – URL: <http://capsulator.narod.ru/capsula.html>. – 13.05.2012 г.
3. Исмаилов И.З. Разработка технологии получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*. Наука, техника и образование (Москва). 2016. №10(28). – С. 100-102.
4. *European Pharmacopoeia 7.0*. Издательство: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2010.
5. Государственная Фармакопея РФ XII. – 2008., ч. 1. – 160 с.