

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОРОШКОВ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ ПРЕПАРАТА КАЛЬЦИЯ И ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ

Юрьева И.Н.¹, Вдовина Г.П.^{1,2}

¹ЗАО «Медисорб», Пермь, Россия (614113, г. Пермь, ул. Гальперина, 6);

²ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера», Пермь, Россия (614000, г.Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: irina_in@bk.ru

С целью разработки лекарственного препарата, содержащего кальций, были выбраны определенные действующие вещества в зависимости от механизмов действия: карбонат кальция, аскорбиновая кислота и витамин D₃. На основании изучения технологических свойств фармацевтической субстанции карбоната кальция и аскорбиновой кислоты были определены вспомогательные вещества. Из активных компонентов и вспомогательных веществ были составлены различные композиции с использованием метода математического планирования эксперимента, изучено их влияние на физико-химические, технологические свойства гранулятов и показатели качества порошков. Выбран состав с оптимальными технологическими параметрами, способ гранулирования и рациональная технология, апробирован процесс получения дозированных порошков с помощью автомата упаковочного настольного АУН-2-01. Для упаковки использовали пакет типа саше. Для изучения стабильности экспериментальные серии дозированных порошков были заложены на хранение в сухом, защищенном от света месте при температуре 25 °С. В процессе естественного хранения периодически проводили анализ экспериментальных образцов. В результате установлен срок хранения лекарственного препарата - 3 года.

Ключевые слова: порошки, кальций, витамин С, витамин D₃, активные субстанции, вспомогательные вещества, стабильность.

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF POWDERS FOR SUSPENSION FOR ORAL USE OF CALCIUM AND STABILITY STUDIES

Yureva I.N.¹, Vdovina G.P.^{1,2}

¹JSC «Medisorb», Perm, Russia (614113, Perm, street Galperina, 6);

²SBEI HPE «Perm State Academy of Medicine named after Academician E.A. Wagner», Perm, Russia (614000, Perm, street Petropavlovskaya, 26), e-mail: irina_in@bk.ru

For development of the medicinal product with calcium specific active ingredients according to the mechanism of action were selected: calcium carbonate, ascorbic acid and vitamin D₃. Based on the study of the technological properties of the pharmaceutical substance calcium carbonate and ascorbic acid excipients were determined. Different composition was composed with using mathematical planning method of the experiment. Their influence on physico-chemical and technological properties of granulates and quality data of powders were studied. Composition with optimal technological parameters and granulating method and rational technology were selected. Manufacturing process of dosing powders is occurred with help of Table Packaging Machine АУН-2-01. Sachet bag is used for packaging. Experimental batches of dosing powders were used for stability studying in a dry, dark place at the temperature 25⁰С. Analysis of experimental samples was prepared periodically the long term stability study process. As a result shelf life of medicinal product was found. Shelf life of medicinal product is consisting 3 years.

Keywords: powders, calcium, vitamin C, vitamin D₃, the active substance, excipients, stability.

Введение. Кальций является одним из основных компонентов костной и хрящевой ткани. Нормальная масса кости может быть достигнута и сохранена рациональным питанием, адекватной физической активностью, отказом от некоторых вредных привычек и добавками к рациону солей кальция [6]. Уровень кальция в костных клетках регулируется производными витамина D. Также известно, что при дефиците витамина С образование активных метаболитов

тов витамина D снижается, поэтому даже при достаточном количестве последнего может наблюдаться нарушение кальциевого обмена [8]. Заболевания, связанные с обменом и нарушением обмена кальция в организме, являются актуальной проблемой практической медицины. В частности, Всемирной организацией здравоохранения остеопороз признается глобальной проблемой, напрямую связанной с качеством и продолжительностью жизни. Остеопороз – частая причина травматизма и даже смертности во всем мире, расходы на его лечение являются самыми высокими, поскольку остеопоротические переломы резко снижают качество жизни людей, ведут к инвалидности, длительному лечению и сложной реабилитации [8; 10].

Однако биодоступность современных кальцийсодержащих лекарственных форм для организма невелика, и, следовательно, их лечебная эффективность недостаточна, к тому же многие из них обладают побочными эффектами и имеют противопоказания и ограничения к применению [10]. В связи с этим создание качественного, эффективного и доступного для населения лекарственного препарата, содержащего кальций, в современной лекарственной форме является актуальным.

Стабильность является важным показателем качества лекарственных препаратов и должна быть объектом особого внимания на этапах разработки и регистрации препаратов [5].

Цель исследования: разработка состава и технологии лекарственного препарата, содержащего кальций в современной лекарственной форме и определение его срока годности.

Материалы и методы

Оптимальной лекарственной формой препарата Кальций ДС выбран порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. Данная лекарственная форма, по сравнению с классическими таблетками, требует меньше технологических стадий (в том числе и меньших единиц оборудования, чистых помещений, производственного персонала, инвестиций). С учетом незначительного влияния фармацевтических факторов на данный процесс данная лекарственная форма обеспечивает более быстрое высвобождение активных компонентов. Современное оборудование обеспечивает высокую производительность, точность дозирования и минимальные потери. Порошки для приготовления суспензии для приема внутрь, упакованные в пакетики саше, удобны при приеме, транспортировке и хранении. Готовую суспензию предусмотрено использовать на 1 прием, можно приобрести именно столько доз, сколько нужно на курс. Это также позволяет разработать однодозовые пакетики саше для детей, что делает лечебный процесс не только эффективным, но и удобным для ребенка и родителей.

Технологические свойства материалов оценивали по общепринятым методикам [1; 2]. Влажность определяли методом высушивания на анализаторе влажности HR-73 (фирмы «Меттлер Толодо»). Получение дозированных порошков осуществляли с помощью автомата упаковочного настольного АУН-2-01.

Экспериментальные образцы порошков анализировали сразу после дозирования в пакетики саше в соответствии с проектом ФСП и ГФ XI.

Методы исследования стабильности лекарственных средств основаны на определении их качества в определенных условиях в течение определенного времени [3]. Определение сроков годности осуществляли в естественных условиях в соответствии с методическими указаниями по изучению стабильности и установлению сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств [7]. Для изучения стабильности образцы дозированных порошков закладывали на хранение при естественных условиях при температуре 25 °С в сухом, защищенном от света месте. В процессе хранения периодически проводили анализ порошков по следующим показателям: «Описание», «Средняя масса порошков и отклонения от средней массы», «Количественное определение» и «Микробиологическая чистота» (категория 3Б).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании изучения эффективности, механизмов действия, влияния на лимфоотток для создания нового препарата кальция были выбраны определенные действующие вещества и рассчитаны их соответствующие дозы. С целью разработки состава и технологии порошков для приготовления суспензии для приема внутрь Кальций ДС изучены технологические свойства субстанций солей кальция двух производителей и кислоты аскорбиновой трех производителей, качественная оценка которых необходима для научно обоснованного подхода к определению рациональных условий для наполнения пакетиков саше. Результаты исследований представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Технологические характеристики субстанции кальция карбоната осажденного
(среднее 5-ти определений)

Характеристики, единицы измерения	Кальция карбонат осажденный	
	производитель: ОАО «Фарм-стандарт-Лексредства», Россия	производитель: ОАО «Марбиофарм», Россия
Описание	Мелкокристаллический порошок белого цвета, без запаха и вкуса	Мелкокристаллический порошок белого цвета, без запаха и вкуса
Остаточная влажность, %	0,62 ± 0,04	0,3 ± 0,02
Сыпучесть, г/сек		
- с вибрацией	0,00	0,00
- без вибрации	0,00	0,00
Насыпная плотность, кг/м ³		
- без уплотнения	318 ± 4,0	315 ± 3,9
- с уплотнением	420 ± 3,7	410 ± 2,6

Технологические характеристики
 субстанций аскорбиновой кислоты (среднее 5-ти определений)

Характеристики, единицы измерения	Аскорбиновая кислота		
	производитель: «СиЭс-ПиСи Вейшинг Фармасеутикал» (Шийяжуань) Ко. Лтд, Китай	производитель: ОАО «Марбиофарм», Россия	производитель: ООО «Полисинтез», Россия
Описание	Белый кристаллический порошок, без запаха, кислого вкуса	Белый кристаллический порошок, без запаха, кислого вкуса	Белый кристаллический порошок, без запаха, кислого вкуса
Остаточная влажность, %	$0,1 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,08$	$0,06 \pm 0,04$
Сыпучесть, г/сек - с вибрацией - без вибрации	$4,450 \pm 2,5$ 0,00	$4,500 \pm 3,0$ 0,00	$5,377 \pm 3,7$ 0,00
Насыпная плотность, кг/м ³ - без уплотнения - с уплотнением	$853,0 \pm 4,5$ $983,0 \pm 2,3$	$912,0 \pm 3,5$ $1110,0 \pm 1,1$	$905,0 \pm 2,7$ $1104,0 \pm 1,3$

Установлено, что субстанция кальция карбоната осажденного не имеет вкуса, не обладает сыпучестью и имеет низкую насыпную плотность. Аскорбиновая кислота имеет кислый вкус, высокую насыпную плотность и неудовлетворительную сыпучесть.

Для устранения перечисленных недостатков субстанций и получения качественных порошков, приятных на вкус и обладающих максимальным терапевтическим эффектом при минимуме побочного действия, необходимо использование влажной грануляции и добавление вспомогательных веществ (корректирующих, связывающих и антифрикционных веществ).

Для выбора наиболее рационального состава и технологии нами было использовано математическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 3x3 с применением в качестве факторов следующих вспомогательных веществ: декстроза (глюкоза) моногидрат, лактозы моногидрат (сахар молочный), сорбит (сорбитол), поливинилпирролидон (повидон), пектин, кальция стеарат, кремния диоксид коллоидный (аэросил). Параметрами оптимизации служили: сыпучесть с вибрацией и без вибрации, насыпная плотность с уплотнением и без уплотнения.

На следующем этапе исследования были приготовлены модельные смеси составов с использованием вышеперечисленных вспомогательных веществ. Результаты исследования технологических характеристик смесей модельных составов представлены в таблице 3.

Технологические характеристики смесей модельных
 составов Кальций ДС

№ п/п	Состав	Влажность, %	Сыпучесть, кг*10 ⁻³ /с		Насыпная плотность, г/см ³	
			с вибрацией	без вибрации	с уплотнени- ем	без уплотне- ния
1	a ₁ b ₁ c ₁	0,62±0,31	2,65±0,32	2,98±0,25	982±0,02	854±0,03
2	a ₁ b ₂ c ₂	1,01±0,15	3,71±0,37	4,29±0,42	999±0,05	886±0,03
3	a ₁ b ₃ c ₃	1,20±0,20	11,19±0,24	15,30±0,33	1022±0,03	870±0,02
4	a ₂ b ₁ c ₂	0,89±0,11	2,83±0,13	3,43±0,54	943±0,03	864±0,05
5	a ₂ b ₂ c ₃	0,99±0,23	5,91±0,20	6,17±0,19	885±0,01	703±0,03
6	a ₂ b ₃ c ₁	1,05±0,10	3,38±0,31	4,55±0,76	924±0,04	831±0,02
7	a ₃ b ₁ c ₃	1,47±0,21	4,13±0,21	5,38±0,14	827±0,02	740±0,04
8	a ₃ b ₂ c ₁	1,30±0,14	1,56±0,20	-	520±0,02	480±0,02
9	a ₃ b ₃ c ₂	0,77±0,20	4,94±0,18	5,65±0,82	795±0,01	642±0,03

Оценку влияния каждого фактора проводили с помощью дисперсионного анализа [9], который показал, что значимыми факторами для сыпучести являются вид антифрикционного и связывающего вещества, а для насыпной плотности (с уплотнением) - вид корректирующего вещества. Вид корректирующих, связующих и антифрикционных веществ не оказывают существенного влияния на насыпную плотность (без уплотнения). Обобщенную оценку качества смесей проводили с помощью функции желательности. Состав № 3 можно оценить как «очень хороший» (D=0,80-1,00), составы № 4, 6, 9 можно считать как «хорошие» (D=0,63-0,80), составы № 1, 7 «удовлетворительные» (D=0,37-0,63), остальные составы № 2, 5 и 8 «очень плохие» (D=0,00-0,200). На основании проведенных исследований для приготовления смеси для наполнения пакетиков саше Кальций ДС выбран оптимальный состав.

Дозирование является важнейшей операцией, особое значение имеют такие технологические свойства материала для наполнения пакетиков саше, как фракционный (гранулометрический) состав, сыпучесть, насыпная плотность, содержание влаги, однородность смешивания. На основании изучения зависимости сыпучести порошка от остаточной влажности и фракционного состава установлено, что остаточная влажность порошка для наполнения пакетиков саше должна быть не более 1,5% и фракционный состав должен иметь фракции от 0,5 мм до 0,2 мм – не менее 73,54%, менее 0,2 мм - не более 18%.

Апробацию технологии разработанного состава проводили сначала в лабораторных условиях, а затем в производственных. Получение дозированных порошков осуществляли с помощью автомата упаковочного настольного АУН-2-01. На основании проведенных исследований были выбраны оптимальный состав и рациональная технология порошков для приготовления суспензий для приема внутрь лекарственного препарата Кальций ДС.

Стандартизация порошков для приготовления суспензии для приема внутрь была проведена на 5 сериях по показателям, регламентируемым ГФ XI изд., вып. 2, ОФС «Порошки» и ОСТом 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», что позволило разработать нормы, которые введены в проект фармакопейной статьи предприятия.

Для изучения стабильности экспериментальные серии капсул были заложены на хранение в сухом, защищенном от света месте при температуре 25 °С. В процессе естественного хранения периодически проводили анализ экспериментальных образцов порошков массой 2,0 г серии № 01022009 и порошков массой 0,5 г серии 01032009 по показателям: описание, средняя масса и отклонения от массы, количественное определение кальция, аскорбиновой кислоты и витамина D₃. Также проводили анализ по микробиологической чистоте (категория ЗБ) согласно ГФ XII ОФС 42-0067-07. Результаты анализа порошков в процессе естественного хранения в течение 3 лет представлены в таблицах 4, 5.

Таблица 4

Результаты анализа (описание, средняя масса, количественное определение) экспериментальных серий порошков для приготовления суспензии для приема внутрь Кальций ДС в процессе естественного хранения

Срок хранения, годы	Описание	Средняя масса, г	Отклонения от средней массы, %:	Количественное определение*		
				Кальций, г/пор.	Аскорбиновая кислота, г/пор.	Витамин D ₃ , МЕ/пор.
Требования проекта ФСП на Кальций ДС, порошки для приготовления суспензии для приема внутрь массой 2,0 г						
3	Смесь порошка и гранул светлорыжевого цвета с включениями рыжевого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов.	1,94 – 2,60	± 3	0,570-0,630	0,095 - 0,105	170,00 - 230,00
Кальций ДС, порошки для приготовления суспензии для приема внутрь массой 2,0 г, серия № 01022009						
0	Соответствует	2,05	+ 1,9 - 2,2	0,601	0,100	202,00
1	Соответствует	2,01	+ 0,9 - 1,2	0,599	0,101	201,02
2	Соответствует	1,98	+ 1,9 - 1,2	0,599	0,100	198,89
3	Соответствует	2,03	+ 2,1 - 1,2	0,598	0,098	198,25

Требования проекта ФСП на Кальций ДС, порошки для приготовления суспензии для приема внутрь массой 0,5 г						
3	Смесь порошка и гранул светло-коричневого цвета с вкраплениями коричневого цвета и в виде блестящих бесцветных кристаллов.	0,485 – 0,515	± 5	0,142 - 0,158	0,0231 - 0,0269	42,50 - 57,50
Кальций ДС, порошки для приготовления суспензии для приема внутрь массой 0,5 г, серия № 01032009						
0	Соответствует	0,480	+ 3,9 - 4,2	0,150	0,0251	51,00
1	Соответствует	0,505	+ 3,9 - 2,2	0,150	0,0253	55,00
2	Соответствует	0,510	+ 1,9 - 4,2	0,149	0,0251	50,50
3	Соответствует	0,500	+ 3,9 - 3,2	0,149	0,0250	47,98

* n – 3 при p<0,05

Таблица 5

Результаты микробиологического анализа экспериментальных серий порошков для приготовления суспензии для приема внутрь Кальций ДС в процессе естественного хранения

Срок хранения, годы	Аэробные бактерии, штук в 1 г	Дрожжевые и плесневые грибы, штук в 1 г	Энтеробактерии, штук в 1 г	Escherichia coli	Salmonella	Staphylococcus aureus
Требования ОФС 42-0067-07 (Категория ЗБ)						
3	не более 10000	не более 100	не более 100	отсутствие	отсутствие	отсутствие
Кальций ДС, порошки для приготовления суспензии для приема внутрь массой 2,0 г, серия № 01022009						
0	220	10	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
1	280	10	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
2	300	20	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
3	310	20	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
Кальций ДС, порошки для приготовления суспензии для приема внутрь массой 0,5 г, серия № 01032009						
0	180	10	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
1	200	10	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
2	210	10	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено
3	220	20	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено

Из данных таблиц видно, что в течение трех лет естественного хранения произошло незначительное уменьшение количественного содержания кальция, аскорбиновой кислоты и витамина Д₃. По микробиологическим показателям за три года естественного хранения незначительно увеличилось количество аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов, а энтеробактерии, Escherichia coli, Salmonella, Staphylococcus aureus в порошках отсутствуют. Установлено, что порошки для приготовления суспензии для приема внутрь в течение трех лет стабильны. Этот срок хранения и был заложен в проект фармакопейной статьи предприятия.

Выводы. Таким образом, на основании метода латинского квадрата подобран оптимальный состав и разработана технология порошков для приготовления суспензии для приема внутрь Кальций ДС, изучена их стабильность в условиях естественного хранения при температуре 25 °С в сухом, защищенном от света месте, и определен срок хранения - 3 года.

Список литературы

1. Белоусов В.А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В.А. Белоусов, М.Б. Вальтер. - М. : Медицина, 1980. – 216 с.
2. Вальтер М.Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М.Б. Вальтер, О.Л. Тютенков, Н.А. Филиппин. - М. : Медицина, 1982. – 208 с.
3. Губайдуллина А.А., Бобкова Е.В., Мелентьев А.И. Метод ускоренного старения для прогнозирования стабилизированной формы альфа-интерферона // Труды БГУ. – 2010. - Т. 4, вып. 2: 1-6.
4. Жавнер В.Л. Система дозирования сыпучих продуктов массой до 5 грамм / Жавнер В.Л., Синеекова И.А. // Вестник Псковского гос. ун-та. - 2012. - № 1. - С. 147-153.
5. Мешковский А.П. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов // Фарматека. — 2000. — № 2 — С. 25-34.
6. Михеева Л.А., Лазарева О.А., Хомутова Л.Ю. Проблема эффективности кальцийсодержащих препаратов и значимость ее решения для здоровья человека // В мире научных открытий. — 2010. — № 3. — С. 30-32.
7. МУ 09140.07-2004. Методические указания. Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств. - Минск, 2004. – 57 с.
8. Палагина М.В. Пищевая коррекция остеопороза функциональными продуктами питания // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2009. - № 1. - С. 19-22.
9. Пономарев В.Д. Математические методы в фармации / В.Д. Пономарев, В.Г. Беликов, Н.И. Коковкин-Щербак. - М. : Медицина, 1983. – 232 с. : ил.
10. Стрелков Н.С., Коньгин Г.Н., Рыбин Д.С., Поздеев В.В., Кирьянов Н.А., Яковенко О.В., Максимов П.Н., Елсуков Е.П., Ефремов Ю.Я., Шарафутдинова Д.Р., Петухов В.Ю., Гумаров Г.Г. Нанодисперсная аморфная форма кальция глюконата: биохимическая совместимость и терапевтическая эффективность при лечении заболеваний, связанных с обменом кальция в организме // Альманах клинической медицины. - 2008. - № 17-2. - С. 366-370.

Рецензенты:

Алексеева И.В., д.фарм.н., проректор по учебно-воспитательной работе, профессор кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь;

Гейн Л.Ф., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой бионеорганической химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера», г. Пермь.