

## ИСПЫТАНИЯ ПРОБНЫХ ПАРТИЙ КАПСУЛ ИЗ АНАЛОГА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЖЕЛАТИНА В ЧАСТИ ТЕСТИРОВАНИЯ САНИТАРНО- ГИГИЕНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

<sup>1</sup>Просеков А.Ю., <sup>1</sup>Ульрих Е.В., <sup>1</sup>Дышлюк Л.С., <sup>2</sup>Королева О.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский технологический институт пищевой промышленности» (650056, г. Кемерово, б-р Строителей, 47), e-mail: elen.ulrich@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБУН Институт биохимии им. А.Н. Баха, Российской Академии Наук (119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 33, строение 2)

Проведены исследовательские испытания пробных партий капсул из аналога фармацевтического желатина (из пектина, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы) в части тестирования санитарно-гигиенических показателей. В работе проведено тестирование образцов пробных партий капсул медицинского назначения, изготовленных из растительных аналогов фармацевтического желатина (пектина, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы), в части санитарно-гигиенических показателей, бактериологических показателей, скорости высвобождения модельных лекарственных субстанций из капсул в биорелевантных средах, кинетики проникновения лекарственных средств (ибупрофена и индометацина) в монослой клеток разных линий после их высвобождения из капсул. Результаты научно-исследовательской, технологической работы ориентированы на использование предприятиями, выпускающими капсулированные формы лекарственных средств, масел, биологически активных добавок к пище, косметических средств. Внедрение разработанной в рамках научно-исследовательской, технологической работы подходов к созданию мягких капсул на основе растительных аналогов желатина служат основой для профилактики и поддержания здоровья населения. Внедрение результатов научно-исследовательских, технологических работ является основой для расширения ассортимента и повышения конкурентоспособности капсулированных форм лекарственных средств и биологически активных добавок к пище отечественного производства.

Ключевые слова: капсулы из растительного аналога желатина, физико-химические показатели капсул

## THE TEST LOTS OF PHARMACEUTICAL CAPSULES ANALOGS OF GELATINE IN FREQUENT TESTING HEALTH INDICATORS

<sup>1</sup>Prosekov A.Y., <sup>1</sup>Ulrikh E.V., <sup>1</sup>Dishluk L.S., <sup>2</sup>Koroleva O.V.

<sup>1</sup>FGBOU VO «Kemerovo Technological Institute of Food Industry» (650056, Kemerovo, Boulevard Builders, 47), e-mail: elen.ulrich@mail.ru

<sup>2</sup>FGBUN Institute of Biochemistry. A.N. Bach, Russian Academy of Sciences (119071, Moscow, Leninsky pr., 33, building 2)

Research conducted trial tests of batches of pharmaceutical capsules from analogue gelatin (pectin, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose) in the part of the testing health indicators. The work carried out tests on samples of test batches of capsules for medical purposes, made from vegetable analogues of pharmaceutical gelatin (pectin, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose), in terms of health indicators, bacteriological parameters, the rate of release of model drug substances from the capsules in biorelevant media penetration kinetics of drugs (ibuprofen and indomethacin) into a monolayer of cells of different lines when released from capsules. The results of research, technological work focused on the use of enterprises producing encapsulated form of medicines, oils, dietary supplements, cosmetics. Implementation developed in the framework of research, technological approaches to creating work of soft capsules based on vegetable analogues of gelatin are the basis for the prevention and maintenance of health. Implementation of the results of research, technological work is the basis for the expansion of the range and increasing the competitiveness of encapsulated forms of drugs and biologically active additives to food produced domestically.

Keywords: capsules of vegetable gelatin analog, physical and chemical capsule

Анализ мировой литературы свидетельствует [1], что в качестве альтернативы желатину для получения капсул могут применяться различные нейтральные и кислые растительные полисахариды: модифицированные и немодифицированные крахмалы,

различные виды камедей и каррагинанов, пектины, производные целлюлозы — гидроксипропилметилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза. Следует отметить, что Российская Федерация располагает как достаточными посевными площадями, так и производственной базой для получения большинства вышеперечисленных компонентов. Кроме того, кризис в животноводческой сфере, связанный с распространением инфекционных заболеваний (свиного гриппа, губчатого энцефалита крупного рогатого скота) среди продуктивных животных, побочные продукты переработки которых применяются в качестве сырья для получения желатина, является дополнительным фактором, обуславливающим актуальность исследований по созданию композиций растительных полисахаридов, являющихся альтернативой желатину при производстве капсул [2].

Настоящая работа направлена на разработку технологических операций для получения и контроля свойств растительных аналогов фармацевтического желатина для капсул [3]. Подбор материалов для производства капсул фармакологического назначения должен осуществляться исходя из требований безопасности, предъявляемых к подобным изделиям, технологических требований к сырью на этапе производства и исходя из основного требования к готовым капсулам – эффективная доставка и высвобождение лекарственного вещества или биологически активного вещества в заданном месте ЖКТ (желудок, кишечник). В идеале свойства капсулы как транспортного средства для лекарственных веществ должны способствовать минимизации побочных действий лекарственных веществ и при необходимости пролонгировать действие лекарственного вещества за счет его постепенного высвобождения. При разработке технологии получения капсул из растительных гидроколлоидов необходимым этапом является комплексная характеристика свойств получаемых капсул, в том числе физико-химических, санитарно-гигиенических и бактериологических показателей, а также скорости высвобождения модельных лекарственных субстанций из капсул [4].

Данные исследования полностью отвечают государственной экономической политике в области обеспечения продовольственной безопасности Российской Федерации, направленной на развитие отечественной фармацевтической и пищевой промышленности в целях реализации экономической и инвестиционной политики государства, на снижение доли сырьевого экспорта в экономике страны и внедрение современных инновационных технологий.

Основанием для проведения научно-исследовательских, технологических исследований является Договор № 1 от 01.01.2013 на выполнение научно-исследовательских, опытно-технологических работ с Дополнением № 1 от 13.02.2013 в рамках Комплексного проекта

«Разработка технологии и организация высокотехнологичного промышленного производства фармацевтического желатина для капсул и его аналогов» по постановлению Правительства РФ № 218, 3-я очередь.

**Целью** данной работы являлось проведение исследовательских испытаний пробных партий растительного аналога фармацевтического желатина и капсул из него на соответствие нормативным документам.

Задачей данного этапа являлось тестирование образцов пробных партий капсул медицинского назначения, изготовленных из растительных аналогов фармацевтического желатина (пектина, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы), санитарно-гигиенических показателей, бактериологических показателей, скорости высвобождения модельных лекарственных субстанций из капсул в биорелевантных средах, кинетики проникновения лекарственных средств (ибупрофена и индометацина) в монослой клеток линий HT-29 и MDCK1 после их высвобождения из капсул.

#### **Объекты и методы исследований**

Объектами исследования являлись: образцы пробных партий капсул медицинского назначения из растительных аналогов фармацевтического желатина, линии клеток колоректальной аденокарциномы человека (HT-29) и почек собаки (MDCK1), монослой клеток, моделирующих эпителий кишечника.

В ходе выполнения работы использовались следующие методы: метод определения массовой доли влаги; инверсионно-вольтамперометрические методы определения содержания токсичных элементов; микробиологические методы выявления и определения количества бактерий группы кишечных палочек, бактерий рода *Salmonella*, мезофильных аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов, дрожжей и плесневых грибов; методы определения остаточных количеств хлорорганических пестицидов; метод тестирования распадаемости капсул в модельных биорелевантных средах на лабораторном идентификаторе распадаемости; метод оценки растворимости капсул по высвобождению модельных субстанций; спектрофотометрический метод определения концентрации лекарственных средств в модельных биорелевантных средах; метод капиллярного электрофореза определения концентрации лекарственных средств; ферментативный метод определения концентрации лекарственных средств по ингибированию активности простагландин-Н-синтазы, методы культивирования эукариотических клеток с получением монослоев, метод определения трансэпителиального сопротивления монослоя клеток [5].

#### **Результаты и их обсуждение**

Согласно [6] (внешний вид и потребительские свойства продукции) технических документов к разрабатываемой продукции по санитарно-гигиеническим показателям капсулы из растительных аналогов фармацевтического желатина (из пектина, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы) должны соответствовать требованиям, указанным в таблице 1.

**Таблица 1**

Технические требования к капсулам из растительных аналогов фармацевтического желатина (из пектина, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы) по санитарно-гигиеническим показателям

Наименование показателя	Норма	Методы анализа
Массовая доля цинка, мг/кг, не более	100,0	ГОСТ 26934-86
Массовая доля свинца, мг/кг, не более	0,5	ГОСТ 26932-86
Массовая доля кадмия, мг/кг, не более	0,1	ГОСТ 26933-86
Массовая доля меди, мг/кг, не более	15,0	ГОСТ 26931-86
Массовая доля мышьяка, мг/кг, не более	0,5	ГОСТ 26930-86
Массовая доля ртути, мг/кг, не более	0,02	ГОСТ 26927-86
Гексахлорциклогексан, мг/кг, не более	0,5	ГОСТ 30349-96
ДДТ и его метаболиты, мг/кг, не более	0,04	ГОСТ 30349-96

Характеристика санитарно-гигиенических показателей была проведена для пробных партий капсул из аналога фармацевтического желатина (из пектина, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы), переданных в ИНБИ РАН на исследование. Полученные результаты представлены в таблице 2 и соответствуют требованиям технических документов.

**Таблица 2**

Санитарно-гигиенические показатели пробных партий капсул

Наименование показателя	№ капсулы*			
	1	2	3	4
Массовая доля цинка, мг/кг	10	12	11	10
Массовая доля свинца, мг/кг	0,02	0,02	0,02	0,02
Массовая доля кадмия, мг/кг	<0,002	<0,002	<0,002	<0,001
Массовая доля меди, мг/кг	0,4	0,4	0,5	0,1
Массовая доля мышьяка, мг/кг	<0,03	<0,03	<0,03	<0,02
Массовая доля ртути, мг/кг	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Гексахлорциклогексан, мг/кг	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
ДДТ и его метаболиты, мг/кг	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено

\* Обозначение и характеристика капсул приведено в таблице 2

Согласно [6] (внешний вид и потребительские свойства продукции) технических документов к разрабатываемой продукции по бактериологическим показателям капсулы из растительных аналогов фармацевтического желатина (из пектина, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы) должны соответствовать требованиям, указанным в таблице 3.

**Таблица 3**

Технические требования к капсулам из растительных аналогов фармацевтического желатина (из пектина, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы) по бактериологическим показателям

Наименование показателя	Норма	Методы анализа
КМАФАнМ, клеток в 1 г, не более	$1 \cdot 10^5$	ГОСТ 10444.15-94
БГКП (Колиформные бактерии), масса продукта, в которой не допускается, г	0,01	ГОСТ 30518-97
Патогенные, в том числе сальмонеллы, масса продукта, в которой не допускается, г	25	ГОСТ 30519-97
Дрожжи, КОЕ/г, не более	500	ГОСТ 10444.12-88
Плесени, КОЕ/г, не более	500	ГОСТ 10444.12-88

Характеристика бактериологических показателей была проведена для экспериментальных образцов капсул. Полученные результаты представлены в таблице 4 и соответствуют требованиям технических документов.

**Таблица 4**

Санитарно-гигиенические показатели экспериментальных образцов капсул

Наименование показателя	№ капсулы*			
	1	2	3	4
КМАФАнМ, КОЕ/г	$1,0 \times 10^2$	$1,2 \times 10^2$	$1,5 \times 10^2$	$9,0 \times 10^1$
БГКП	в 0,01 г не обнаружено	в 0,01 г не обнаружено	в 0,01 г не обнаружено	в 0,01 г не обнаружено
Патогенные, в том числе сальмонеллы	в 25,0 г не обнаружено	в 25,0 г не обнаружено	в 25,0 г не обнаружено	в 25,0 г не обнаружено
Дрожжи, КОЕ/г	< 10	< 10	< 10	< 10
Плесени, КОЕ/г	< 10	< 10	< 10	< 10

\* Обозначение и характеристика капсул приведены в таблице 2

### Заключение

Таким образом, все исследованные пробные партии капсул из растительного аналога фармацевтического желатина по санитарно-гигиеническим и бактериологическим показателям соответствуют требованиям нормативных документов.

### Список литературы

1. Brown C.K. Dissolution testing of poorly soluble compounds / C.K. Brown, H.P. Chokshi, B.

Nickerson, R.A. Reed, B.R. Rohrs, P.A. Shah // Pharm. Technol. – 2004. – V. 28. – P. 56–43.

3. Hull M.A. Activity of the non-steroidal anti-inflammatory drug indomethacin against colorectal cancer / M.A. Hull, S.H. Gardner, G. Hawcroft // Cancer Treat Rev. – 2003. – V. 29, №4. – P. 309–320.

4. Janssen A. Evidence of COX-2 independent induction of apoptosis and cell cycle block in human colon carcinoma cells after S- or R-ibuprofen treatment / A. Janssen, T.J. Maier, S. Schiffmann, O. Coste, M. Seegel, G. Geisslinger, S. Grösch // Eur J Pharmacol. – 2006. – V. 540, № 1-3. – P. 24–33.

5. Morris V.J. Using AFM and force spectroscopy to determine pectin structure and (bio) functionality / V.J. Morris, A. Gromer, A.R. Kirby [et al.]// Food hydrocolloids. – 2011 . — Vol. 25. – P. 230–327.

6. Seber G.A.F. Nonlinear Regression / G.A.F. Seber, C.J. Wild // John Wiley & Sons, Inc. – 1989. – pp. 328 – 330

**Рецензенты:**

Бабич О.О., д.т.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Кемеровский технологический институт пищевой промышленности», г. Кемерово;

Курбанова М.Г., д.т.н., ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный сельскохозяйственный институт», г. Кемерово.