

## ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРЕПАРАТА ИБУПРОФЕН КАПСУЛЫ 200 МГ

<sup>1,2</sup>Прозорова Н.А., <sup>1</sup>Вдовина Г.П.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера», Пермь;

<sup>2</sup> ЗАО «Медисорб», 614113, Пермь, ул. Гальперина, 6, e-mail: [prosorova\\_n@mail.ru](mailto:prosorova_n@mail.ru)

Представлены экспериментальные данные по изучению технологических свойств субстанции ибупрофена. Установлено, что субстанция обладает плохой сыпучестью и низкой насыпной плотностью. Для улучшения технологических свойств использовали разрыхляющие (кроскармеллоза натрия, гликолят крахмала) и антифрикционные (магния стеарат, тальк, аэросил) вспомогательные вещества. Выбор оптимального состава проводили с помощью математического планирования методом латинского гиперкуба первого порядка 3\*3\*3 и последующего дисперсионного анализа данных. Параметрами оптимизации являлись: сыпучесть (с вибрацией и без вибрации) и насыпная плотность (с уплотнением и без уплотнения). На основании полученных результатов выбраны три состава, обладающие оптимальными технологическими показателями. Для окончательного выбора состава необходимо проведение сравнительного теста кинетики растворения исследуемого препарата и зарегистрированного препарата-аналога.

Ключевые слова: ибупрофен, НПВС, технологические свойства, капсулы, технология.

## RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF FORMULATION OF IBUPROFEN 200 MG CAPSULES

<sup>1,2</sup>Prozorova N.A., <sup>1</sup>Vdovina G.P.

<sup>1</sup>Perm State University of Medicine n.a. E.A.Vagner, Perm;

<sup>2</sup> JSC «Medisorb» (614113, Perm, Galperina street, 6), e-mail: [prosorova\\_n@mail.ru](mailto:prosorova_n@mail.ru)

It presents experimental data on the technological properties of the study substance ibuprofen. Established that a substance has poor flowability and low bulk density. For improving technological properties was used disintegrants (croscarmellose sodium starch glycolate) and antifriction (magnesium stearate, talc, aerosil) adjuvants. Selection of the optimal composition was performed by the method of mathematical planning of the first order of the Latin hypercube 3 \* 3 \* 3, and subsequent analysis of variance data. Optimization parameters were: fluidity (with vibration and without vibration) and bulk density (with seal and without seals). Three composition with the optimum technological parameters was selected. It is necessary to carry out a comparative test of the kinetics of dissolution of the study drug and registered analog for the final selection of the composition.

Keywords: ibuprofen, NSAID, technological properties, capsules, technology.

Разработка отечественных препаратов-дженериков важнейших фармакотерапевтических групп, в том числе и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих эффективностью, безопасностью и высоким уровнем качества, отвечает задачам Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлено множество высокоэффективных противовоспалительных препаратов [9]. Одним из известных пероральных НПВП является ибупрофен - наиболее часто назначаемый препарат, обладающий противовоспалительной, анальгетической и умеренной жаропонижающей активностью [7]. Имеются данные о стимулирующем влиянии ибупрофена на образование эндогенного интерферона и его способности оказывать иммуномодулирующее действие и

улучшать показатель неспецифической резистентности организма [8].

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств, среди зарегистрированных лекарственных форм ибупрофена отсутствуют широко используемые в фармацевтической промышленности твердые желатиновые капсулы [4], в связи с этим нами была выбрана данная лекарственная форма для дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования – разработка состава и технологии НПВС Ибупрофен капсулы 200 мг.

### **Экспериментальная часть**

Объектом исследования являлась субстанция ибупрофена производства «Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко. Лтд», Китай [5].

При разработке лекарственных препаратов важную роль играют вспомогательные вещества, выбор которых для каждой лекарственной формы должен быть обоснован оценкой физико-химических и технологических характеристик, изучением их влияния на эффективность, безопасность и стабильность лекарственных средств.

Определение технологических показателей качества модельных смесей проводили по общепринятым методикам [2, 3].

Для выбора технологии изготовления капсул ибупрофена были определены следующие технологические характеристики субстанции: остаточная влажность, сыпучесть без вибрации и с вибрацией, насыпная плотность до и после уплотнения, которые представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

Технологические свойства субстанции ибупрофена

Характеристики, единицы измерения	Результаты
Внешний вид	Белый кристаллический порошок
Остаточная влажность, %	0,07±0,004
Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup> : без уплотнения	0,287±0,008
с уплотнением	0,435±0,018
Сыпучесть, г/с: без вибрации	Отсутствует
с вибрацией	Отсутствует

Установлено, что субстанция ибупрофена обладает плохой сыпучестью и низкой насыпной плотностью. В связи с этим для улучшения технологических свойств необходимо добавление разрыхляющих и антифрикционных вспомогательных веществ.

При разработке оптимального состава и технологии капсул ибупрофена использовали математическое планирование эксперимента методом латинского гиперкуба первого порядка 3×3×3 с применением в качестве факторов разрыхляющие вещества (кроскармеллоза натрия,

гликолят крахмала, либо вариант с их отсутствием) и их количество (максимальное 5 %, среднее 2 % и минимальное 1 %), а также антифрикционные вещества (магния стеарат, тальк, аэросил). Параметрами оптимизации служили сыпучесть (с уплотнением и без уплотнения) и насыпная плотность (с вибрацией и без вибрации).

На следующем этапе исследования были приготовлены модельные смеси различных составов с использованием вышеприведенных вспомогательных веществ. Содержание ибупрофена составляло 200 мг на одну капсулу при общей массе содержимого капсулы 240 мг.

Анализ технологических характеристик смесей модельных составов (табл. 2) показал, что удовлетворительной сыпучестью обладают составы № 1, 2, 4, 5 и 8, в то время как сыпучесть составов 3, 6, 7 и 9 по количественной оценке шкале желательности отнесена к «очень плохой» [1]. Все изученные составы имели удовлетворительную насыпную массу.

**Таблица 2**

Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по влиянию вспомогательных веществ на технологические свойства гранулятов

Состав №	сыпучесть, г/с		насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	
	без вибрации	с вибрацией	без уплотнения	уплотнением
1	5,914±0,577	2,320±0,075	0,433±0,022	0,473±0,010
2	5,029±0,595	3,150±0,185	0,433±0,018	0,501±0,015
3	0,900±0,009	2,301±0,093	0,488±0,005	0,563±0,033
4	5,418±0,364	1,798±0,093	0,393±0,009	0,418±0,023
5	4,038±0,104	2,193±0,038	0,448±0,030	0,488±0,021
6	0,900±0,010	1,484±0,025	0,486±0,005	0,559±0,003
7	0,910±0,011	1,747±0,068	0,431±0,038	0,493±0,032
8	4,797±0,548	1,715±0,097	0,434±0,036	0,528±0,031
9	0,890±0,015	1,593±0,045	0,481±0,004	0,594±0,038

Анализ экспериментальных данных показал, что с введением вспомогательных веществ улучшилась сыпучесть, за исключением составов № 3, 6 и 9, где разрыхляющие вещества отсутствуют и состава № 7, где в качестве разрыхляющего вещества используется кроскармеллоза натрия в минимальном количестве (1 %).

Для изучения влияния каждого фактора на технологические характеристики порошков проведен дисперсионный анализ экспериментальных данных.

Установлено, что на сыпучесть существенное влияние оказывают разрыхляющие вещества, в то время как антифрикционные влияют незначительно. При использовании рангового критерия Дункана вспомогательные вещества по влиянию на сыпучесть

расположились в следующий ряд предпочтительности: кроскармеллоза натрия > гликолят крахмала.

На насыпную плотность в большей степени влияет присутствие разрыхляющих веществ, в меньшей степени их количество и наличие антифрикционных веществ. Ряд предпочтительности выглядит так: кроскармеллоза натрия = гликолят крахмала.

Обобщенную оценку качества гранулятов проводили с помощью шкалы желательности [1].

Базовые отметки шкалы желательности представлены в таблице 3.

**Таблица 3**

Шкала желательности для качественных показателей гранулятов

Количественная оценка по шкале желательности	Желательность значения отклика	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>
0,80 – 1,00	Очень хорошо	8 - 12	0,6 – 0,9
0,63 – 0,80	Хорошо	6 - 8	0,5 – 0,6
0,37 – 0,63	Удовлетворительно	4 - 6	0,3 – 0,5
0,20 – 0,37	Плохо	2 - 4	0,2 – 0,3
0,00 – 0,20	Очень плохо	0 - 2	0 – 0,2

Данная шкала образована на основе одной из логистических функций Харрингтона, так называемой «кривой желательности»

$$d = EXP(-EXP(-Y)) \quad (1)$$

Приведенная функция выведена эмпирическим путем.  $Y$  называется шкалой частных показателей,  $d$  – шкалой желательности. Формула определяет функцию с двумя участками насыщения ( $d = 0$  и  $d = 1$ ) и линейным участком (от  $d = 0,2$  до  $d = 0,8$ ). Интервал от -2 до 5 на шкале частных показателей является промежутком эффективных значений [6]

Обобщенную функцию желательности рассчитывали по формуле:

$$D = \sqrt[4]{d_1 \times d_2 \times d_3 \times d_4} \quad (2)$$

где  $d_1$  – желательность для сыпучести без вибрации;

$d_2$  – желательность для сыпучести с вибрацией;

$d_3$  – желательность для насыпной плотности без уплотнения;

$d_4$  – желательность для насыпной плотности с уплотнением

Оценка качества гранулятов с помощью функции желательности представлена в табл. 4.

**Таблица 4**

Матрица планирования эксперимента и результаты исследования по оптимизации технологии капсул ибупрофена 200 мг.

Состав №	I <sub>1</sub>		I <sub>2</sub>		I <sub>3</sub>		I <sub>4</sub>		D	Оценка
	г/с	d <sub>1</sub>	г/с	d <sub>2</sub>	/см <sup>3</sup>	d <sub>3</sub>	/см <sup>3</sup>	d <sub>4</sub>		
1	5,91	0,63	2,32	0,22	0,43	0,54	0,47	0,60	0,46	удовл.
2	5,03	0,51	3,15	0,29	0,43	0,54	0,50	0,63	0,47	удовл.
3	0,91	0,01	2,30	0,22	0,49	0,62	0,56	0,75	0,18	оч. плохо
4	5,42	0,56	1,64	0,12	0,39	0,49	0,42	0,53	0,36	плохо
5	4,04	0,37	2,19	0,21	0,45	0,58	0,49	0,62	0,41	удовл.
6	0,90	0,01	1,48	0,09	0,49	0,62	0,56	0,75	0,14	оч. плохо
7	0,91	0,01	1,75	0,14	0,43	0,54	0,49	0,62	0,15	оч. плохо
8	4,80	0,48	1,47	0,09	0,43	0,54	0,53	0,69	0,36	плохо
9	0,89	0,01	1,59	0,11	0,48	0,61	0,59	0,79	0,15	оч. плохо

Примечание: I<sub>1</sub> - сыпучесть без вибрации, I<sub>2</sub> – сыпучесть с вибрацией, I<sub>3</sub> – насыпная плотность без уплотнения, I<sub>4</sub> – насыпная плотность с уплотнением.

На основании полученных результатов для дальнейшего изучения были выбраны составы № 1, 2 и 5, как составы с оптимальными технологическими показателям. Компоненты указанных составов перечислены ниже:

Состав №1: ибупрофен / кроскармеллоза натрия 5% / магния стеарат;

Состав №2: ибупрофен / кроскармеллоза натрия 2% / магния стеарат, тальк, аэросил;

Состав №5: ибупрофен/гликолят крахмала 1 %/магния стеарат, тальк, аэросил.

Окончательный выбор состава капсул ибупрофена будет сделан на основании биофармацевтического исследования, при выполнении которого запланировано проведение сравнительного теста кинетики растворения в опытах «in vitro» исследуемого препарата и зарегистрированного препарата-аналога.

**Выводы.** На основании изучения влияния физико-химических и технологических свойств субстанции, вспомогательных веществ, выбраны три оптимальных состава и рациональная технология получения лекарственного препарата Ибупрофен капсулы 200 мг.

### Список литературы

1. Ахназарова С.Л., Гордеев Л.С. (сост.) Использование функции желательности Харрингтона при решении оптимизационных задач химической технологии - Учебно-методическое пособие. - Москва: РХТУ, 2003. - 76 с.
2. Белоусов, В.А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В.А. Белоусов, М.Б. Вальтер. - М.: Медицина, 1980. – 216 с.

3. Вальтер, М.Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М.Б. Вальтер, О.Л. Тютенков, Н.А. Филипин. - М.: Медицина, 1982. – 208 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru>
5. НД ЛСР-001737/10-050310 «Ибупрофен субстанция».
6. Пичкалев А.В. Обобщенная функция желательности Харрингтона для сравнительного анализа технических средств // Исследования наукограда. – 2012. – № 1. – С. 25–28.
7. Справочник ВИДАЛЬ, издание 12. 2006. С. 813.
8. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И. Ибупрофен и его применение в педиатрии и детской неврологии // Вопр. практ. педиатрии. 2010. Т. 5. № 5. С. 140–144.
9. Уварова Ю. Рынок нестероидных противовоспалительных препаратов / Ю. Уварова // Ремедиум. – 2010. – №9. – С. 17–20.

**Рецензенты:**

Сульдин А.В., д.фарм.н., профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Пермь;

Несчисляев В.А., д.м.н., ведущий научный сотрудник, начальник отделения бактериотерапии, филиал ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ «Пермское НПО «Биомед», г. Пермь.