

На правах рукописи

ИВАНОВА НАТАЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ
ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С ГИДРОФИЛЬНЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ
РОТАЦИОННО - МАТРИЧНЫМ МЕТОДОМ**

14.04.01 – технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Вихарева Елена Владимировна

доктор фармацевтических наук, профессор
ГБОУ ВПО «Пермская государственная
фармацевтическая академия Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Сульдин Александр Владимирович

доктор фармацевтических наук, профессор
ГБОУ ВПО «Пермская государственная
фармацевтическая академия Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Петров Александр Юрьевич

доктор фармацевтических наук, профессор,
заведующий кафедрой фармации ГБОУ ВПО
«Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Пучнин Владимир Сергеевич

кандидат фармацевтических наук,
Генеральный директор ЗАО «Обнинская
химико-фармацевтическая компания»

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «14» января 2014 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2. Тел./факс (342) 233-55-01.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (614070, г. Пермь, ул. Крупской, д. 46).

Дата размещения объявления о защите диссертации на сайте Министерства образования и науки Российской Федерации <http://www.mon.gov.ru> «11» ноября 2013 г. и на сайте ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России <http://www.pfa.ru> «__» ноября 2013 г.

Автореферат разослан «__» ноября 2013 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.068.01,
кандидат фармацевтических наук



Н. В. Слепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Развитие фармацевтической индустрии в рамках «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», утвержденной приказом № 956 Министерства промышленности и торговли РФ 23.10.2009 г., ставит одной из задач современной фармацевтической науки «стимулирование разработки и производства инновационных лекарственных средств». В рамках проекта актуально развитие производства лекарственных препаратов в мягких желатиновых капсулах (МЖК).

Ротационно-матричный метод производства получил развитие в России в конце XX века в связи с возросшим уровнем оснащения фармацевтических предприятий высокотехнологичным оборудованием для капсулирования (Минск, Обнинск, Волгоград, Томск и др.). Ранее мягкие желатиновые капсулы получали, в основном, капельным методом, который позволяет капсулировать только масла и масляные растворы. В отличие от капельного, ротационно-матричным методом можно также получать капсулы с гидрофильными наполнителями. Последние, попадая в желудочно-кишечный тракт, легко смешиваются с его содержимым, что способствует обеспечению их высокой биологической доступности.

За рубежом производятся и поступают в Россию лекарственные средства в МЖК с гидрофильными наполнителями «Глиатилин», «Нурофен» и «Этопозид». Однако, информация по технологии их производства практически отсутствует. Поэтому разработка состава и технологии производства МЖК с гидрофильными наполнителями является актуальной задачей, так как позволяет расширить использование производственных мощностей и увеличить номенклатуру продукции, выпускаемой российскими компаниями.

Поскольку оболочка и наполнитель МЖК имеют гидрофильные свойства, при разработке состава капсул необходимы исследования как по выбору оптимального состава пластификаторов оболочки, так и вспомогательных веществ наполнителя. При использовании суспензии в качестве гидрофильного наполнителя для ее точного дозирования необходимы исследования реологических свойств и гранулометрического состава. В связи с возможным взаимодействием наполнителя и оболочки в процессе сушки и хранения необходимо изучение закономерностей миграции низкомолекулярных веществ (вода, глицерин и др.) между оболочкой, наполнителем и окружающей средой.

Целью работы является проведение комплекса исследований по раз-

работке оптимального состава и технологии производства мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями ротационно-матричным методом.

Основные задачи исследования

1. Провести анализ литературных данных о состоянии современного производства мягких желатиновых капсул, видах и свойствах входящих в их состав компонентов для выявления факторов, влияющих на условия производства и стабильность капсул с гидрофильными наполнителями.
2. Теоретически и экспериментально обосновать оптимальный состав желатиновой массы для последующего капсулирования гидрофильными наполнителями.
3. Изучить динамику миграции влаги в процессе сушки и хранения капсул с гидрофильными наполнителями, содержащими холина альфосцерат, полиэтиленгликоль 400, воду очищенную, глицерин.
4. Оптимизировать состав наполнителя мягких желатиновых капсул с холина альфосцератом и составить проекты нормативной документации на препарат «Холина альфосцерат капсулы 400 мг».
5. Разработать состав и технологию производства капсул с суспензией пеллоидов (лечебных грязей).
6. Разработать состав и технологию производства мягких желатиновых капсул с суспензией кальция гопантената в холина альфосцерате и составить проекты нормативной документации на препарат «Глиацефен 325 и 650 капсулы».
7. Определить материальные затраты на производство капсул «Глиацефен».

Научная новизна. На основании комплексного изучения капсул с холина альфосцератом, полиэтиленгликолем 400, глицерином по показателям внешний вид, прочность и проницаемость оболочки, распадаемость, время достижения равновесной влажности (время сушки), гигроскопичность, стабильность при хранении, установлено, что равновесное содержание воды в составе наполнителя может составлять до 12% - 25 % от массы содержимого.

Замещение в составе пластификаторов оболочки 50 % - 75 % глицерина на сорбитол повышает устойчивость МЖК к воздействию влаги гидрофильного наполнителя в процессе сушки и последующего хранения.

Установлены закономерности миграции влаги из оболочки мягких желатиновых капсул в исследуемые гидрофильные наполнители и окружающую среду в зависимости от содержания и типа пластификаторов и пигментных красителей. Для прогнозирования параметров сушки предложено

использовать кинетическое уравнение первого порядка.

В активный период сушки капсул с холина альфосцератом установлено повышение влажности наполнителя вследствие миграции влаги из оболочки. Предложено снизить исходное содержание воды в наполнителе с 25 % до 19-20 %, что ускоряет процесс сушки и снижает вероятность деформации капсул.

При разработке технологии капсулирования суспензии кальция гопантената в холина альфосцерате изучено влияние температуры, концентрации дисперсной фазы и вспомогательных веществ на реологические показатели наполнителя. Оптимальная степень измельчения кальция гопантената в коллоидной мельнице установлена на уровне около 10 мкм, не более 40 мкм для отдельных частиц.

При разработке технологии капсулирования суспензии с пелоидами показано, что введение полиэтиленгликоля 400 в состав наполнителя в количестве до 25 % от общей массы суспензии обеспечивает стабильность получаемых капсул в процессе производства и хранения.

Практическая значимость работы, внедрение результатов исследования

На основании проведенных исследований разработаны:

- стабильные при хранении капсулы с холина альфосцератом 400 мг;
- технология получения и промышленный регламент производства мягких желатиновых капсул «Холина альфосцерат капсулы 400 мг» ПР 59271071-21-12 (акт внедрения от 18.12.2012 г., ЗАО «Березовский фармацевтический завод», г. Березовский, Свердловская обл.);
- проект ФСП «Холина альфосцерат капсулы 400 мг»;
- стабильные при хранении мягкие желатиновые капсулы с кальция гопантенатом 125 и 250 мг в холина альфосцерате 200 и 400 мг (акт внедрения от 07.07.2010 г. УП «Минскинтеркапс», г. Минск, Республика Беларусь; акт внедрения от 11.10.2011 г. ЗАО НПО «Европа-Биофарм», г. Волгоград);
- технология получения и промышленный регламент на производство мягких желатиновых капсул «Глиацефен» ПР 59271071-22-12 (акт внедрения от 19.12.2012 г. ЗАО «Березовский фармацевтический завод», г. Березовский Свердловская обл.);
- проект ФСП «Глиацефен 325 и 650 капсулы» (холина альфосцерата 200 мг, кальция гопантената 125 мг; холина альфосцерата 400 мг, кальция гопантената 250 мг);
- стабильные при хранении капсулы с пелоидами 1,5 г (акт внедрения от 06.12.2010 г. ООО «Межрегиональный медицинский центр», г. Ессентуки; акт апробации от 19.10.2012 г. ЗАО «РеалКапс», пгт. Свердловский, Московская обл.).

Апробация работы. Основные результаты исследований доложены и обсуждены на X международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2009 г; 75-й юбилейной итоговой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 75-летию КГМУ, 2010 г; Российской научно-практической конференции «Создание лекарственных средств на основе продуктов природного происхождения», Пермь, 2010; XVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2011 г; II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Ученые Урала и Сибири – развитию отечественной фармации: от синтеза до инновационных лекарственных средств», посвященной 300-летию М.В. Ломоносова, Новосибирск, 2011 г; Российской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию ПГФА «Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских ВУЗов: от разработки до коммерциализации», Пермь, 2011 г; XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2012 г; III съезде Российского общества медицинской элементологии, Москва, 2012 г; Российской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные проблемы фармацевтической науки», посвященной 75-летию ПГФА, Пермь, 2012.

Личное участие автора в получении научных результатов. Автор лично участвовала в планировании и проведении экспериментов, разработке составов оболочки и наполнителей мягких желатиновых капсул и технологических режимов их капсулирования, статистической обработке и интерпретации результатов исследований, подготовке научных публикаций.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Исследования выполнены в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 01.9.50 007426.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Состав желатиновой массы для капсулирования гидрофильных наполнителей.
2. Динамика миграции влаги в процессе сушки и хранения мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями (на примере полиэтиленгликоля 400 и холина альфосцерата).

3. Реологические свойства и гранулометрический состав суспензии кальция гопантената в холина альфосцерате.
4. Состав и технология производства мягких желатиновых капсул с суспензией кальция гопантената в холина альфосцерате.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 - технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4 паспорта специальности – технология получения лекарств.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 166 страницах машинописного текста, содержит 56 таблиц, 38 рисунков; включает введение, обзор литературы (глава 1), экспериментальную часть (главы 2-5), список цитируемой литературы, содержащий 134 библиографических источника, из которых 41 на иностранных языках, приложения.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, охарактеризованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Рассмотрено состояние современного производства мягких желатиновых капсул, представлена характеристика компонентов, входящих в их состав, приведены факторы, влияющие на производство и стабильность капсул. Определен круг вопросов, которые необходимо решить для разработки технологии производства мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями ротационно-матричным методом.

Вторая глава посвящена описанию объектов исследования, методов, материалов и оборудования, используемых в физико-химических и технологических экспериментах.

Третья глава содержит результаты исследований по разработке технологии производства мягких желатиновых капсул с жидкими гидрофильными наполнителями: холина альфосцератом, полиэтиленгликолем 400, а также их растворами, содержащими в качестве вспомогательных веществ глицерин и воду очищенную. Разработан оптимальный состав желатиновой массы, исследована динамика миграции воды и глицерина в процессе сушки и хранения капсул, оптимизации состава наполнителя капсул, содержащих субстанцию холина альфосцерата.

Четвертая глава посвящена разработке состава и технологии производства мягких желатиновых капсул с суспензиями на основе гидрофильных наполнителей, в том числе определению степени дисперсности частиц кальция гопантената в растворе холина альфосцерата, полиэтиленгликоля 400, глицерина и воды, изучению влияния температуры, концентрации дисперсной фазы и вспомогательных компонентов наполнителя на реологические параметры данной суспензии. Приведены данные стандартизации и исследования стабильности нового лекарственного средства ноотропного действия «Глиацефен 650 и 325 капсулы». Представлены результаты разработки состава и технологии производства мягких желатиновых капсул с пелоидами.

Пятая глава содержит результаты определения материальных затрат на производство препарата «Глиацефен 650 и 325 капсулы»: расчет постоянных и переменных затрат, примерной отпускной цены одной упаковки, точки безубыточности и периода окупаемости производства препарата.

Приложения включают документы, регламентирующие качество используемых в работе фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, результаты изучения реологических параметров суспензии кальция гопантената в растворе холина альфосцерата, проекты ФСП, промышленные регламенты и основные документы, подтверждающие внедрение результатов диссертационной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследования.

Объектами исследования являлись гидрофильные фармацевтические субстанции, представляющие собой жидкости, неограниченно смешивающиеся с водой. Холина альфосцерат – вязкая, прозрачная, бесцветная или слегка окрашенная жидкость, легко растворимая в воде и этаноле 95 %, с содержанием воды от 13,0 до 20,0 %. Полиэтиленгликоль 400 – вязкая бесцветная гигроскопичная жидкость со слабым характерным запахом, хорошо растворимая в спирте, воде, хлороформе, ацетоне, бензоле, не растворимая в эфире; устойчивая к действию высоких температур, стабильная при хранении, не токсичная. Глицерин – бесцветная, вязкая, гигроскопичная сиропообразная жидкость, сладкого вкуса, без запаха, во всех соотношениях смешиваемая с водой, этанолом, метанолом, ацетоном, почти не растворимая в эфире, поглощающая влагу из воздуха до 40 % по массе. Для получения гидрофильных суспензионных наполнителей использовали кальция гопантенат – белый кристаллический порошок без запаха, или со слабым специфическим

запахом, легко растворимый в воде, а также пелоиды (лечебные грязи) – природные коллоидальные органо-минеральные образования озера Большой Тамбукан (Ставропольский край) с содержанием воды 40-70%.

При разработке технологии производства капсул с холина альфосцератом 400 мг, а также капсул с суспензией кальция гопантената 125 мг и 250 мг в холина альфосцерате 200 мг и 400 мг использовали вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям соответствующих нормативных документов: желатин медицинский, глицерин, полиэтиленгликоль 400, полиэтиленгликоль 6000, D-сорбит, сорбитол некристаллизующийся, сорбитол-сорбитановый раствор, вода очищенная, титана диоксид, железа оксид III, метил-4-гидроксibenзоат, пропил-4-гидроксibenзоат. Капсулы упаковывали в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. Разработку методов анализа и контроль качества капсул с раствором холина альфосцерата, а также суспензией кальция гопантената в холина альфосцерате выполняли на базе ЗАО «Березовский фармацевтический завод» (Свердловская обл., Россия).

Вязкость желатиновой массы измеряли с использованием ротационного вискозиметра Brookfield RVDV-II+ («Brookfield Engineering Laboratories, Inc.», США). Определение механических свойств оболочки капсул проводили путем растяжения образцов оболочек капсул на машине Zwick / Roell 100N5A WN:155186 по ГОСТ 270. Процессы миграции влаги в капсулах исследовали гравиметрическим методом. Измерение реологических свойств суспензии кальция гопантената в растворе холина альфосцерата проводили на ротационном вискозиметре «RHEOTEST RV 2.1» («RHEOTEST Messgerate Medingen GmbH», Германия). Степень дисперсности частиц в суспензии кальция гопантената для капсулирования определяли с использованием микроскопа Биомед 6 (ООО «НПЦ Биомед», Россия). Определение материальных затрат на производство лекарственного препарата «Глиацефен 650 и 325» осуществляли методом полных издержек. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel. Результаты физико-химических и технологических исследований ($P=0,95$) обрабатывали при помощи t-критерия Стьюдента согласно требованиям ГФ XI изд.

Разработка технологии производства мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями ротационно-матричным методом

Изучено влияние концентрации воды в наполнителе, а также пластификаторов оболочки (глицерина, сорбитола, воды) на прочностные ха-

рактеристики, внешний вид (геометрию) капсул в процессе сушки и хранения. Оптимальный состав капсул определяли с использованием обобщенной функции желательности на основе данных по распадаемости (растворимости) капсул, времени достижения равновесной влажности (время высушивания), а также внешнего вида капсул после сушки. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты исследований по определению оптимального состава мягких желатиновых капсул с гидрофильным наполнителем

Серия	d1, распадаемость (растворимость), мин	d2, время высушивания, сут	d3, внешний вид капсул после сушки	Д
011109	6	_*	Массовое протекание наполнителя, эффект слипания капсул	0
021109	5	_*	Протекание наполнителя, «роса»	0
031109	7	9	Слипание капсул, «роса»	0
041109	8	6	Сохранение формы, отсутствие дефектов оболочки	0,773688
051209	10	4	Сохранение формы, отсутствие дефектов оболочки	0,773688
061209	10	4	Сохранение формы, отсутствие дефектов оболочки	0,773688
071209	14	4	Изменение формы капсул, зоны прогибания оболочки	0,644831
081209	15	3	Дефекты оболочки	0,651280

* - время высушивания не установлено (массовое протекание наполнителя)

По выбранным критериям оценки качества установлено, что вспомогательные компоненты, входящие в состав оболочки МЖК, существенно влияют на процессы высушивания и хранения капсул. При разработке состава оболочки МЖК оптимальным является комбинирование пластификаторов глицерина и сорбитола в соотношениях от 8,5 % до 4,25 % по содержанию глицерина и от 8,5 % до 12,75 % сорбитола, соответственно.

Для изучения динамики миграции влаги в процессе сушки в промышленных условиях получены капсулы с гидрофильным наполнителем (полиэтиленгликоль 400 – 79,17 %, вода очищенная – 12,5 %, глицерин – 8,33 %) и

разными составами пластификаторов оболочки. Установлено, что капсулы со смешанными пластификаторами оболочки (глицерин 8,5 % : сорбитол 8,5 %; глицерин 4,25 % : сорбитол 12,75 %) при высоких концентрациях воды в гидрофильном наполнителе проявили большую устойчивость и прочность в процессе барабанного высушивания в сравнении с капсулами, содержащими в качестве пластификаторов оболочки только глицерин или только сорбитол. Установлен факт повышения влагосодержания исследуемого гидрофильного наполнителя в активный период сушки за счет изначально более влажной оболочки (рис. 1).

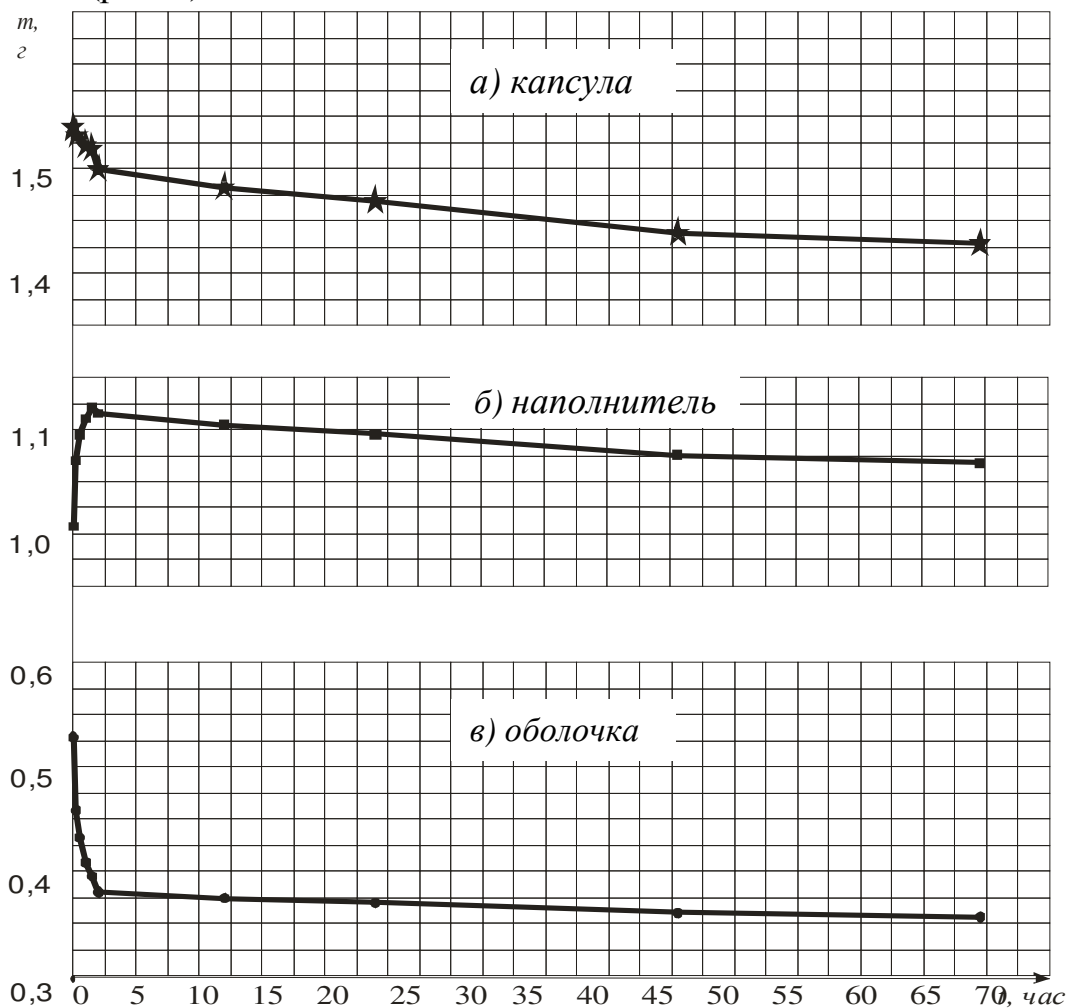


Рис. 1. Динамика процесса сушки капсул с гидрофильным наполнителем состава ПЭГ 400 – 79,17 %, вода очищенная – 12,5 %, глицерин – 8,33 %

Для прогнозирования скорости процесса сушки предложено использовать кинетическое уравнение первого порядка

$$\frac{d\varphi}{dt} = -K_{\text{сушки}}^{\text{акт, пасс}},$$

где φ , %/час – влажность, t , час – время. С помощью данного уравнения определены значения скорости сушки желатиновой оболочки, наполнителя и заполненной капсулы в активном и пассивном периодах сушки (табл. 2).

Таблица 2. – Значения скорости сушки капсул с гидрофильным наполнителем на основе ПЭГ 400 в активном и пассивном периодах

Период сушки	Скорость сушки, %/час		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
Активная сушка	1,004	14,280	-3,360
Пассивная сушка	0,061	0,086	0,065

Для окрашивания оболочек мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями экспериментально установлена необходимость применения пигментных красителей, в качестве которых предлагается использовать титана диоксид и железа оксид в соотношении 1 : 3 при суммарном содержании 0,2 %. Установленное соотношение и концентрация красителей создают стабильное окрашивание и не повышают проницаемость оболочки капсул.

В связи с возможной потерей формы, разрывом оболочки и вытеканием наполнителя в процессе активной сушки и шлифовки капсул во вращающемся барабане, а также при хранении ангро, исследованы жесткостные характеристики (модуль упругости и коэффициент Пуассона в начальной стадии нагружения) окрашенной желатиновой ленты, полученной из желатиновой массы выбранного оптимального состава. В результате эксперимента на растяжение установлено, что желатиновая лента с влажностью около 35 % при деформации проявляет свойства упруго-пластического тела с упругой областью до 10% и с удлинением до разрушения 150-190% (рис. 2).

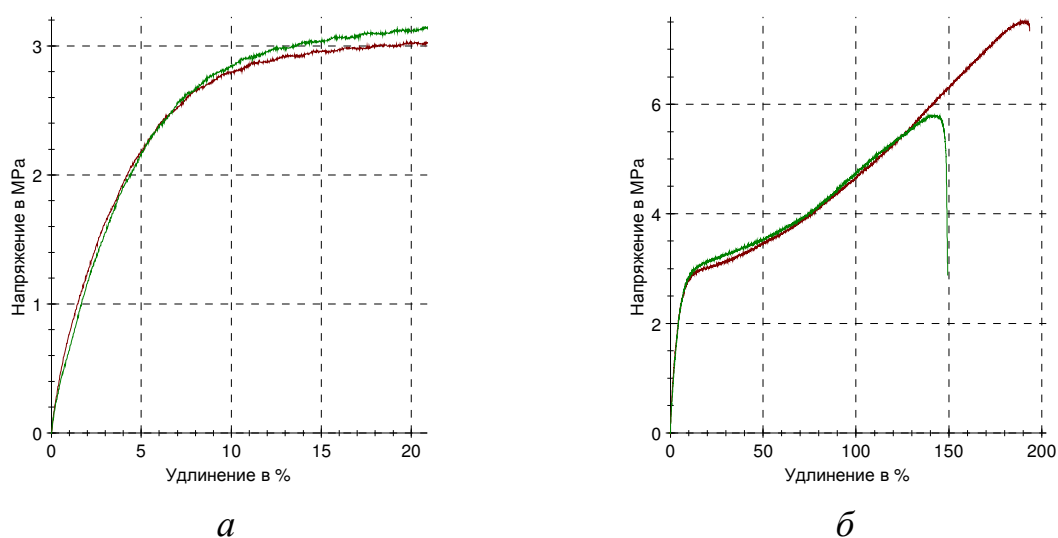


Рис.2. Кривые растяжения образцов желатиновой ленты с влажностью 35%:
а – в начале нагружения; *б* – при растяжении до разрыва

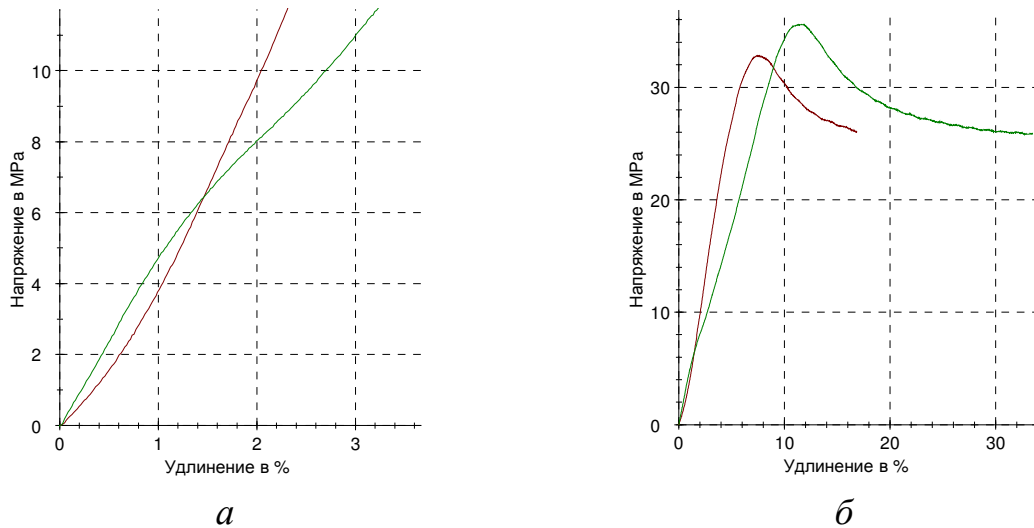


Рис.3. Кривые растяжения образцов желатиновой ленты с влажностью 7,8 %:
а – в начале нагружения; *б* – при растяжении до разрыва

Уменьшение остаточной влажности ленты до 7,8 % повышает жесткость, увеличивает предел прочности, не ужесточая при этом требований к технологии формования, шлифования и сушки капсул с гидрофильным наполнителем (рис. 3).

Одним из основных средств лечения нарушений мозговой деятельности в форме МЖК с гидрофильным наполнителем является препарат «Глиатилин, капсулы 400 мг», поставляемый в Российскую Федерацию. В составе наполнителя данного лекарственного средства присутствуют холина альфосцерат – 67,7 %, глицерин – 8,3 %, вода очищенная – 24 %.

В процессе разработки препарата-аналога в мягких желатиновых капсулах, содержащего 400 мг холина альфосцерата, проведены исследования по оптимизации наполнителя. Изучена миграция влаги в процессе сушки мягких желатиновых капсул с наполнителями составов: (1) холина альфосцерат 66,67 %, глицерин 8,33 %, вода очищенная – 25,0 % и (2) холина альфосцерат – 71,67 %, глицерин – 8,33 %, вода очищенная – 20,0 %. Сравнительная динамика изменения влажности наполнителя при содержании воды 20 % и 25 % представлена на рис. 4. При этом экспериментально установлено критическое (приводящее к возможному разрушению капсул) повышение содержания воды с 25,0 % до 30,52 % в наполнителе состава (1) в период активной сушки с последующим снижением до исходного значения 25,74 %. В отличие от капсул, содержащих состав (1), в капсулах состава (2) с исходным содержанием воды в наполнителе в количестве 20,0 % влажность в процессе активной сушки возрастает до 24,11 % и далее плавно снижается до 23,99 %, что сопоставимо с содержанием воды в наполнителе капсул «Глиатилин».

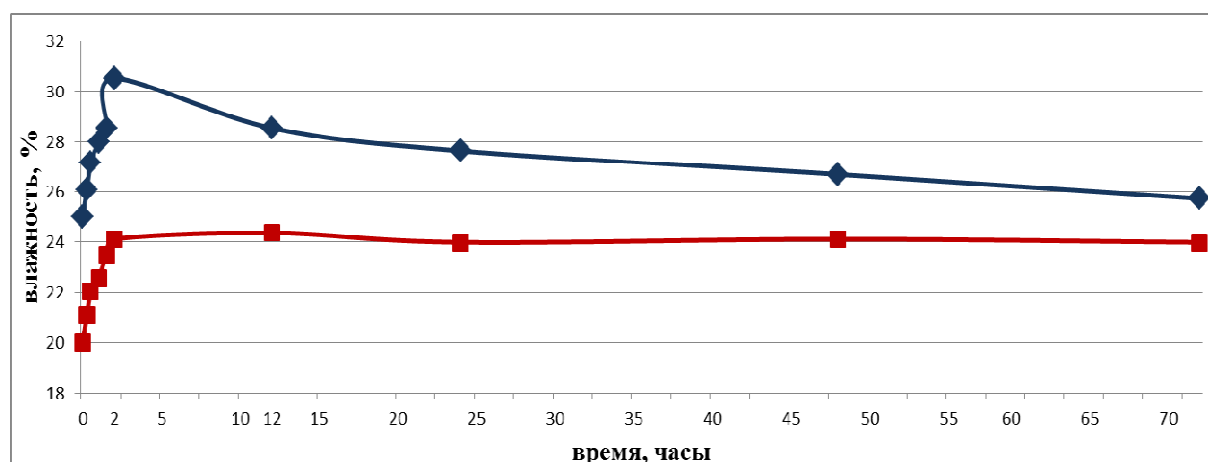


Рис. 4. Динамика изменения влажности наполнителей на основе холина альфосцерата, содержащих 25 % и 20 % воды

- ◆ – наполнитель (1) холина альфосцерат безводный – 66,67 %, глицерин – 8,33 %, вода очищенная – 25,0 %
- – наполнитель (2) холина альфосцерат безводный – 71,67 %, глицерин – 8,33 %, вода очищенная – 20,0 %

При последующем сравнении значений скорости сушки капсул на основе холина альфосцерата с разным содержанием воды в наполнителе (табл.3, 4) выявлено, что перенос влаги из оболочки в наполнитель и обратно происходит быстрее в капсулах с наполнителем, содержащим 25,0 % воды, как в активном, так и в пассивном периодах сушки. Данный фактор может являться причиной разрушения капсул в процессе хранения и отрицательно влиять на их стабильность.

Таблица 3. Значения скорости сушки капсул с наполнителем состава: холина альфосцерата – 66,67 %, глицерина 8,33 %, воды 25,0 % в активном и пассивном периодах

Период сушки	Скорость сушки, %/час		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
Активная сушка	1,2049	9,6523	-2,7607
Пассивная сушка	0,0518	0,0045	0,0683

Таблица 4. Значения скорости сушки капсул с наполнителем состава холина альфосцерата – 71,67 %, глицерина – 8,33 %, воды – 20,0 % в активном и пассивном периодах

Период сушки	Скорость сушки, %/час		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
Активная сушка	2,1780673	9,9790734	-2,056385
Пассивная сушка	0,0078042	0,0231581	0,0018008

В соответствии с установленной закономерностью миграции влаги в

капсулах с гидрофильными наполнителями (1) и (2) в процессе сушки (рис. 1, 4) и данными скорости сушки (табл. 3, 4), предложено оптимизировать состав наполнителя холина альфосцерат – 66,67 %, глицерин 8,33 %, вода 25,0 % путем снижения содержания воды в нем до 20,0%.

Результаты исследования использованы при составлении промышленного регламента и проекта ФСП лекарственного препарата ноотропного действия в мягких желатиновых капсулах «Холина альфосцерат, капсулы 400 мг».

Разработка технологии производства мягких желатиновых капсул с суспензиями на основе гидрофильных наполнителей

Для разработки состава нового комплексного препарата ноотропного действия «Глиацефен 650 и 325 капсулы», содержащего в качестве наполнителя суспензию кальция гопантената в холина альфосцерате, проведены исследования по определению размера частиц кальция гопантената, гранулометрического состава и реологических параметров суспензии с содержанием кальция гопантената от 17,5 % до 25,0 %.

Установлено, что наиболее вероятный размер частиц кальция гопантената в гидрофильной суспензии после измельчения на коллоидной мельнице находится в диапазоне 7,19 – 10,78 мкм (рис. 5), что подтверждается максимумом на дифференциальной кривой (рис. 6.).

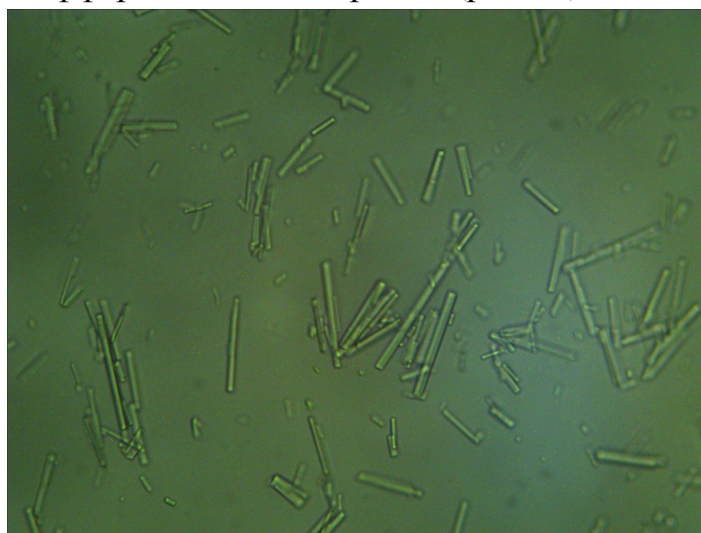


Рис. 5. Суспензия кальция гопантената в холина альфосцерате (разведение в спирте этиловом 95 %), увеличение 640^x

В ходе реологических исследований установлено, что все изученные составы суспензии с содержанием кальция гопантената от 17,5 % до 25,0 % в диапазоне температур от 25,0 °С до 45,0 °С обладали свойствами структурообразования и высокой степенью тиксотропности, что свидетельствует об образовании структурных, межмолекулярных связей, придающих суспензии



Рис. 6. Дифференциальная кривая распределения фракций суспензии кальция гопантената в холина альфосцерате
дополнительную стабильность. При механическом воздействии структурные связи быстро разрушаются и также быстро восстанавливаются, обеспечивая текучесть суспензии в процессе капсулирования. Наилучшими реологическими характеристиками при температурах от 25,0 °С до 45,0 °С обладал состав № 3, содержащий кальция гопантенат в количестве 22,5 % (рис. 7).

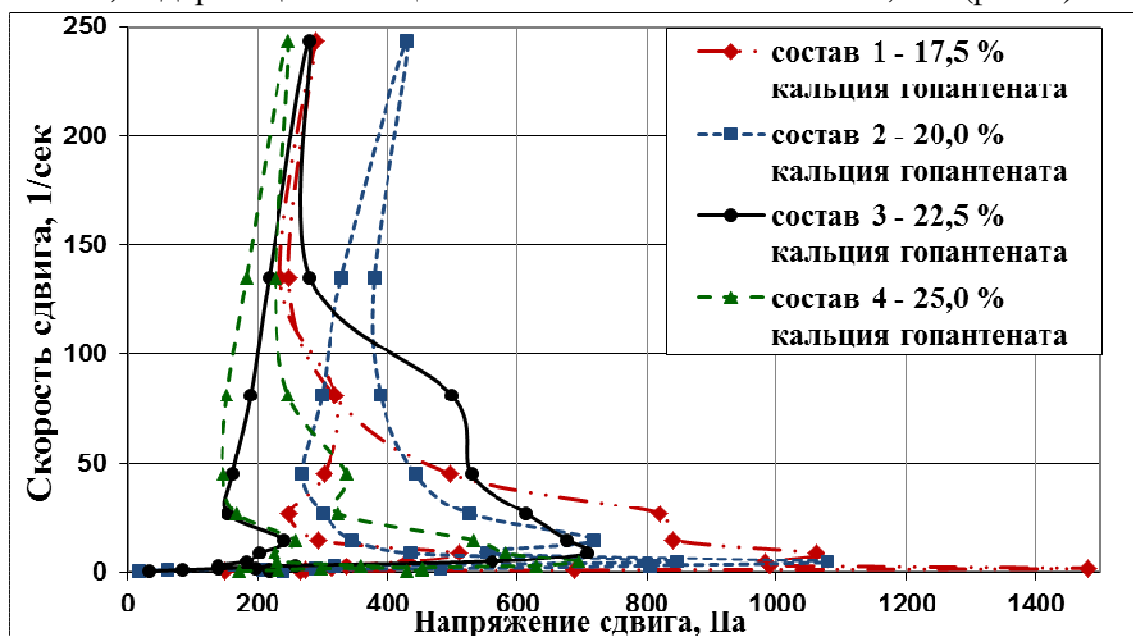


Рис. 7. Зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига для составов суспензии кальция гопантената в холина альфосцерате при $t = 35,0\text{ }^{\circ}\text{C}$

Введение полиэтиленгликоля 6000 в состав гидрофильной суспензии кальция гопантената в холина альфосцерате обосновано в концентрации

0,5 – 1,0 %, что подтверждено результатами исследования реологических свойств суспензии (наибольшая ширина петли гистерезиса состава (6) в диапазоне температур от 25 °С до 45 °С (рис. 8).

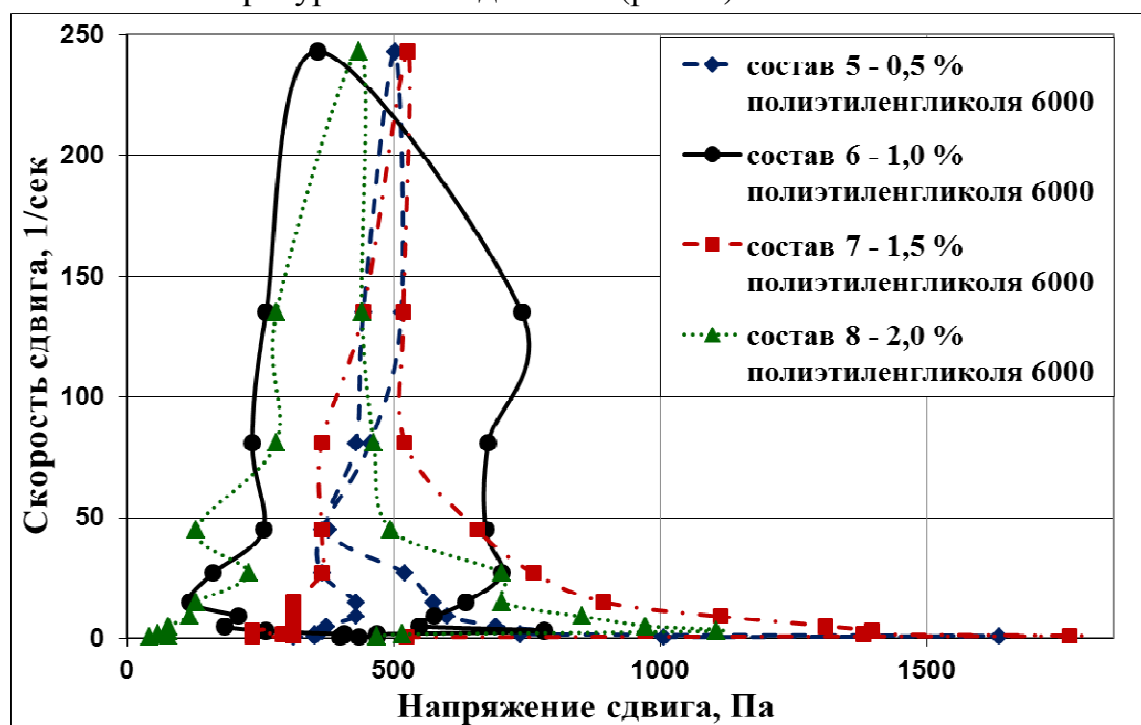


Рис. 8. Зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига для составов суспензии кальция гопантената (22,5 %) в холина альфосцерате с добавлением полиэтиленгликоля 6000 (вспомогательное вещество) при $t = 35,0$ °С

В результате проведенных исследований установлено оптимальное соотношение компонентов суспензии кальция гопантената в растворе холина альфосцерата для капсулирования: холина альфосцерата – 36,0 %, кальция гопантената – 22,5 %, ПЭГ 400 – 23,0 %, ПЭГ 6000 – 1,0 %, глицерина – 4,5 %, воды очищенной – 13,0 % (до 100,0 %).

С учетом ранее выбранного оптимального состава желатиновой массы на примере трех серий капсул с разным содержанием пластификаторов в оболочке установлен оптимальный состав желатиновой массы для капсулирования гидрофильной суспензии кальция гопантената в растворе холина альфосцерата: желатин 41,5 %, вода очищенная 41,5 %, глицерин 4,25 %, сорбитол 12,75%.

Предложена технологическая схема производства мягких желатиновых капсул с гидрофильной суспензией кальция гопантената в растворе холина альфосцерата (рис. 9), на основе которой получены опытные серии мягких желатиновых капсул с содержанием 400 мг холина альфосцерата и 250 мг кальция гопантената – «Глиацефен 650», а также 200 мг холина альфосцерата и 125 мг кальция гопантената – «Глиацефен 325».

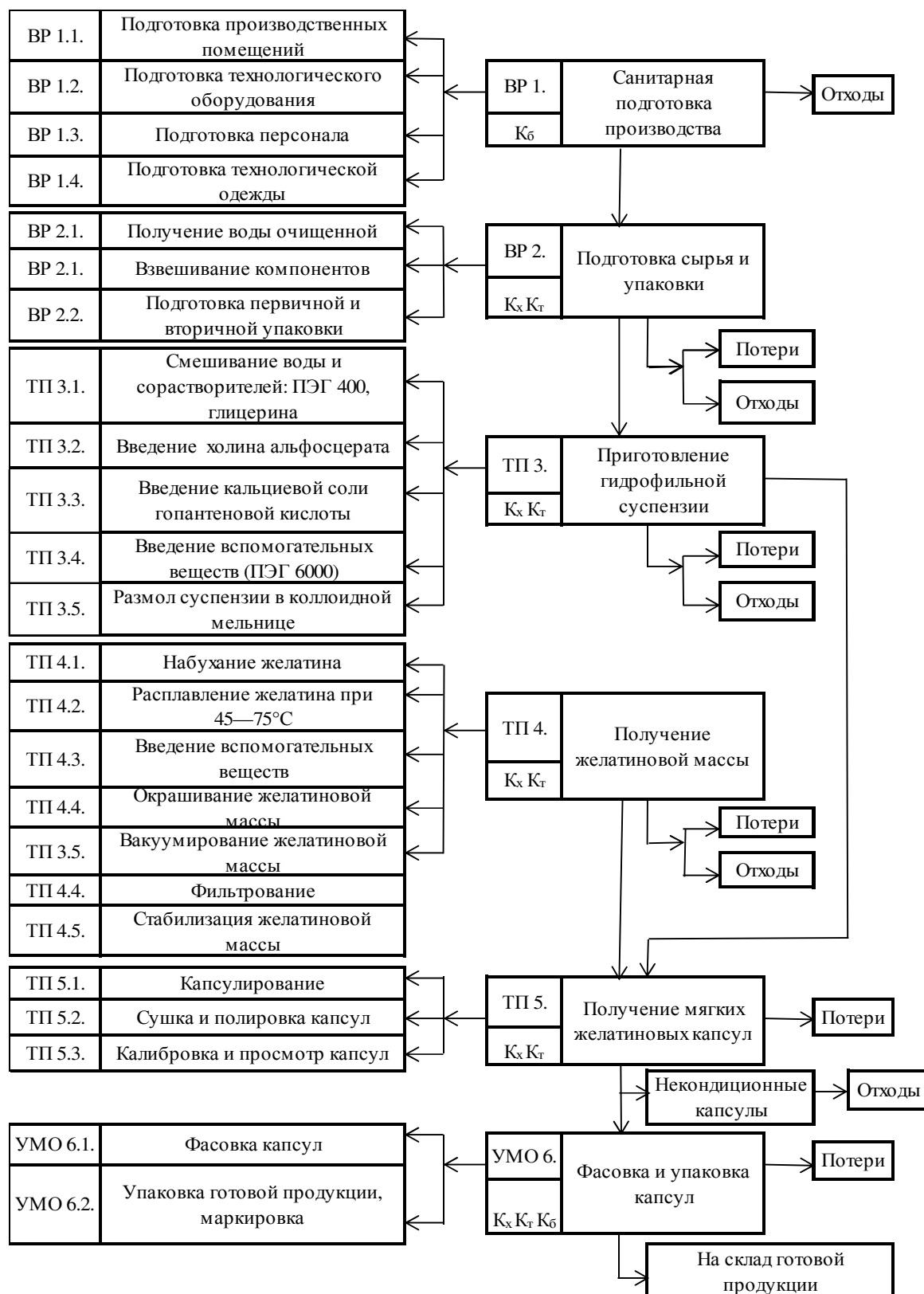


Рис. 9. Технологическая схема производства мягких желатиновых капсул «Глиацефен 650 и 325»

При исследовании процесса сушки капсул «Глиацефен 650 и 325» обнаружено явление диффузии воды из оболочки внутрь капсулы с после-

дующей обратной миграцией, а также испарение влаги в окружающую среду, существенно удлиняющее время высушивания капсул. Установлено, что капсулы «Глиацефен 650» достигают равновесной влажности на 6 сутки сушки в статическом режиме, «Глиацефен 325» – на 3 – 4 сутки. Установлено, что основное отличие скоростей сушки капсул исследуемых дозировок препарата «Глиацефен» приходится на активный период сушки во вращающемся барабане. Для оптимизации процесса сушки капсул «Глиацефен 650» рекомендовано увеличение времени активной сушки с 2 до 3 часов.

При исследовании стабильности капсул «Глиацефен» при относительной влажности окружающей среды 75 % установлена высокая степень их гигроскопичности, в связи с чем капсулы рекомендовано хранить в герметически закрытой однодозовой упаковке (рис. 10).

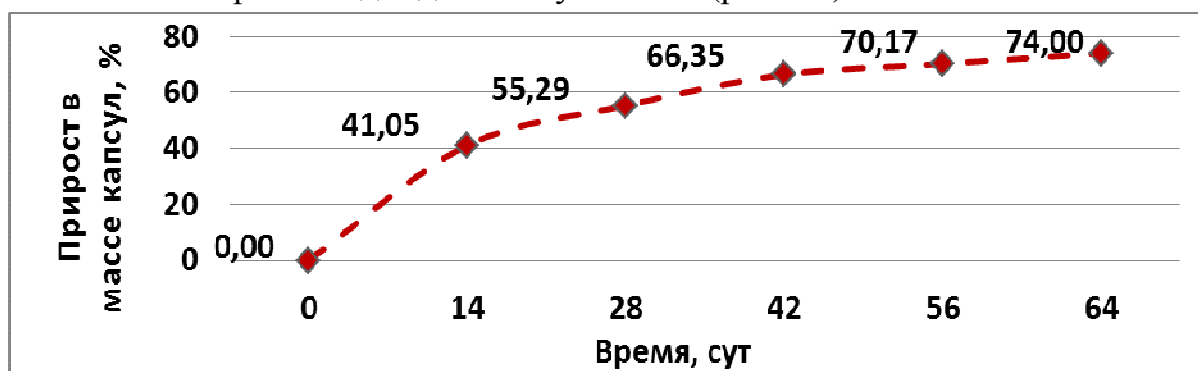


Рис. 10. Кинетика сорбции паров воды капсулами «Глиацефен»

Установлен срок годности капсул «Глиацефен» при хранении в контурной ячейковой упаковке, равный 2 годам. В течение данного срока капсулы сохраняли форму; средняя масса содержимого и время растворения капсул изменялись незначительно и оставались в пределах нормы отклонений. Выявлено отсутствие принципиальных различий в содержании действующих веществ в начале и конце процесса хранения, что подтверждает стабильность препарата в течение срока годности и оптимальную технологию производства. Результаты исследования использованы при составлении промышленного регламента и проекта ФСП нового лекарственного препарата ноотропного действия в мягких желатиновых капсулах «Глиацефен 650 и 325».

Другим примером капсулирования гидрофильных суспензий явилась разработка состава и технологии производства мягких желатиновых капсул с пелоидами (лечебными грязями) озера Большой Тамбукан (Ставропольский край, Россия). Экспериментально обоснован состав компонентов суспензии для изготовления наполнителя: пелоиды (в пересчете на сухой остаток) – 35,0 %, остаточная влага – 25,0 %, глицерин – 8,0 %, ПЭГ 400 – 31,0 %, ПЭГ 6000 – 1,0 %. Оптимальный состав желатиновой массы: желатин –

41,5 %, вода очищенная – 41,5 %, глицерин – 8,5 %, сорбитол – 8,5 %. Капсулы стабильны при хранении в течение 6 месяцев (срок наблюдения).

Определение материальных затрат на производство лекарственного препарата «Глиацефен 650 и 325»

Рассчитаны постоянные и переменные затраты при производстве и определена ценовая категория лекарственного средства «Глиацефен 650 и 325», которая составила 1038,47 руб. на «Глиацефен 650» №60 (табл. 5) и 638,44 руб. на «Глиацефен 325» №60.

Таблица 5. Формирование цены на лекарственный препарат «Глиацефен 650»

Структура расходов на производство	Стоимость производства капсул, руб		
	Партия капсул (100 000 шт.)	1 капсула	1 уп. капсул № 60
Переменные расходы на производство единицы продукции	85 000,00	0,85	51,00
Издержки на материалы и сырье	1 107 000,00	11,07	664,20
Итого переменных издержек:	1 192 000,00	11,92	715,20
Постоянные расходы на производство единицы продукции	238 400,00	2,38	143,04
Полная производственная себестоимость	1 430 000,00	14,30	858,24
Прибыль 10%	143 000,00	1,43	85,82
Цена без НДС	1 573 000,00	15,73	944,06
Сумма НДС	157 300,00	1,57	94,41
Цена с НДС (10 %)	1 730 300,00	17,30	1 038,47

Рассчитаны точки безубыточности в денежном и натуральных показателях, определен период окупаемости производства препарата при полной загрузке производства и принятой норме прибыли 10 %, который составил 1,58 месяцев для капсул «Глиацефен 650» №60 и 1,38 месяцев для препарата «Глиацефен 325» №60.

Выводы

1. На основе анализа литературных данных о состоянии современного производства мягких желатиновых капсул, видах и свойствах входящих в их состав компонентов установлены факторы, влияющие на производство и стабильность при хранении капсул с гидрофильными наполнителями.

2. Определен оптимальный состав оболочек мягких желатиновых капсул, содержащих гидрофильные жидкие и суспензионные наполнители: желатин – 41,5%, глицерин – 4,25%–8,5%, сорбитол – 8,5%–12,75%, вода очищенная – 41,5%. Установлен оптимальный состав пластификаторов оболочки, состоящий из смеси глицерина (4,25 – 8,5 %) и сорбитола или его аналогов (8,5 – 12,75 %).
3. Изучена динамика миграции влаги в процессе сушки и хранения капсул с гидрофильными наполнителями. Установлен факт повышения влажности наполнителя в активный период сушки вследствие миграции воды из оболочки. Для прогнозирования параметров процесса сушки предложено использовать кинетическое уравнение первого порядка.
4. Оптимизирован состав наполнителя мягких желатиновых капсул, содержащих холина альфосцерат, посредством снижения исходного содержания воды в наполнителе с 25 % до 19-20 %. Результаты исследований использованы при составлении промышленного регламента на производство мягких желатиновых капсул холина альфосцерата 400 мг и проекта ФСП «Холина альфосцерат капсулы 400 мг».
5. Разработан состав наполнителя, определен оптимальный состав пластификаторов оболочки и предложена технология производства мягких желатиновых капсул с пелоидами 1,5 г. Стабильность капсул в процессе производства и при хранении обеспечивается введением в состав пелоидов полиэтиленгликоля 400 в количестве до 25 % от общей массы суспензии.
6. Разработан состав и технология производства нового лекарственного препарата ноотропного действия в мягких желатиновых капсулах «Глиацефен 325 и 650 капсулы», содержащего суспензию кальция гопантената в холина альфосцерате. Состав наполнителя: холина альфосцерат – 36,0 %, кальция гопантенат – 22,5 %, ПЭГ 400 – 23,0 %, ПЭГ 6000 – 1,0 %, глицерин – 4,5 %, вода очищенная – 13,0 %; состав оболочки: желатин – 41,5 %, вода очищенная – 41,5 %, глицерин – 4,25 %, сорбитол – 12,75 %. Перед капсулированием необходимо измельчение суспензии на коллоидной мельнице до среднего размера частиц около 10 мкм. Размер отдельных частиц должен быть не более 40 мкм.
7. Рассчитаны постоянные и переменные затраты при производстве лекарственного средства «Глиацефен 325 и 650 капсулы», примерная отпускная цена одной упаковки, точки безубыточности и периоды окупаемости производства препарата.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Иванова, Н.А.** Анализ ситуации по непригодным к использованию биологически активным добавкам к пище / Иванова Н.А., Вихарева Е.В. // X международ. конгресс: Здоровье и образование в XXI веке, Москва, 9-12 декабря 2009 г. – М., 2009. – С. 142–143.
2. **Иванова, Н.А.** Непригодные к использованию биологически активные добавки к пище как отходы фармацевтического рынка / Н.А. Иванова, Е.В. Вихарева, А.В. Сульдин // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2010. – № 4. – С. 217–219.
3. **Иванова, Н.А.** Исследование процесса формирования и сушки мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями / Иванова Н.А., Сульдин А.В., Вихарева Е.В., Самбулова А.А. // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – Пермь, 2010. – № 7. – С. 276–278.
4. **Иванова, Н.А.** Анализ опасности биологически активных добавок к пище для окружающей среды / Иванова Н.А., Вихарева Е.В., Назипова И.Р. // Молодежная наука и современность : мат-лы 75-й юбил. итог. Всеросс. науч. конф. студентов и молодых ученых с международ. участием, Курск, 20-21 апреля 2010 г.: в 3-х ч. – Курск: Изд-во ГОУ ВПО «КГМУ», 2010. – Ч. II. – С. 270.
5. **Иванова, Н.А.** Разработка оптимального состава оболочки мягких желатиновых капсул с гидрофильным наполнителем / Иванова Н.А., Разепина Я.А., Вихарева Е.В., Сульдин А.В., Селянинов А.А., Бокова С.В., Горелова М.А., Баранова А.А. // Человек и лекарство : Тез. докл. XVIII рос. нац. конгр., Москва, 11–15 апр. 2011 г. – М., 2011. – С. 504.
6. Разепина, Я.А. Исследование возможности создания мягких желатиновых капсул с лечебными грязями некоторых месторождений / Разепина Я.А., **Иванова Н.А.**, Вихарева Е.В., Ефимова Е.В. // Человек и лекарство: Тез. докл. XVIII рос. нац. конгр., Москва, 11–15 апр. 2011 г. – М., 2011. – С. 514.
7. **Иванова Н.А.** Выбор оптимального состава мягких желатиновых капсул с использованием нормированной целевой функции / Иванова Н.А., Разепина Я.А., Самбулова А.А., Баранова А.А., Селянинов А.А., Вихарева Е.В., Сульдин А.В. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – Новосибирск, 2011 г. – № 3/1 (37). – С. 81.
8. Скальный А.В. Разработка средств лечения и профилактики минералодefицитных состояний цинка, меди, марганца, хрома и кобальта / Скальный А.В., Сульдин А.В., **Иванова Н.А.**, Самбулова А.А., Липина М.В. // Вестник Оренбургского государственного уни-

верситета. - Оренбург, 2011. – № 15 (134). – С. 123 – 126.

9. **Иванова, Н.А.** Расчет стоимости нового комплексного препарата ноотропного действия для выведения на российский фармацевтический рынок / Иванова Н.А., Бажанова И.А. Шестакова Е.Ю., Буканова Е.В // Современные проблемы фармацевтической науки : мат-лы Рос. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. – Пермь, 2012. – № 9. – С. 32-34.
10. Самбулова, А.А. Определение посторонних примесей холина альфосцерата в мягких желатиновых капсулах / Самбулова А.А., **Иванова Н.А.**, Сульдин А.В., Вихарева Е.В // Человек и лекарство : Тез. докл. XIX Рос. нац. конгр., Москва, 23 – 27 апр. 2012 г. – М., 2012. – С. 420.
11. Самбулова А.А. Количественное определение холина альфосцерата в мягких желатиновых капсулах методом ВЭЖХ / Самбулова А.А., Сульдин А.В., **Иванова Н.А.**, Вихарева Е.В. // Человек и лекарство: Тез. докл. XIX Рос. нац. конгр., Москва, 23 – 27 апр. 2012 г. – М., 2012. – С. 421.
12. **Иванова Н.А.** Исследование процесса сушки мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями / Иванова Н.А., Разепина Я.А., Селянинов А.А., Вихарева Е.В., Сульдин А.В. // Фармация. – 2012. – № 3. – С. 40–42.
13. **Иванова Н.А.** Влажность оболочки и прочностные характеристики мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями / Н.А. Иванова, А.А. Селянинов, Е.В. Вихарева, А.А. Баранова // Фармация. – 2013. – № 2. – С. 36-38.

Иванова Наталия Александровна (Россия)

Разработка технологии производства мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями ротационно-матричным методом

Проведены исследования по выбору оптимального состава и разработке научно обоснованной технологии производства мягких желатиновых капсул с гидрофильными жидкими (полиэтиленгликоль 400, холина альфосцерат) и суспензионными (кальция гопантенат в холина альфосцерате, пелоиды) наполнителями. Изучена динамика миграции влаги в процессе сушки и хранения капсул, гранулометрический состав и реологические свойства суспензии кальция гопантената в смеси холина альфосцерата, ПЭГ 400, воды и глицерина. Оптимизирован состав наполнителя мягких желатиновых капсул, содержащих 400 мг холина альфосцерата. Предложена технология производства мягких желатиновых капсул с пелоидами. Разработан состав и технология производства нового комплексного препарата ноотропного действия «Глиацефен 650 и 325» в мягких желатиновых капсулах, содержащего суспензию кальция гопантената в холина альфосцерате. Рассчитаны постоянные и переменные затраты на его производство, примерная отпускная цена одной упаковки, точки безубыточности и период окупаемости производства лекарственного средства.

Ivanova Nataliia Alexandrovna (Russian Federation)

Development of the rotary die manufacturing process for the production of soft gelatin capsules with hydrophilic fillers

The achieved results are as follows. Optimal combinations of shell and fill material for soft gelatin capsules (softgels) with hydrophilic fillers including polyethylene glycol 400, choline alphoscerate and suspension of calcium hopantenate in choline alphoscerate medium have been selected. Dynamics of moisture migration during the softgel manufacturing, drying and storage processes has been researched. The filler and technology of choline alphoscerate containing softgels have been optimized.

Scientifically reasonable technology of the softgels with hydrophilic fillers has been specified. Technology of manufacture of softgels with peloids (i.e. therapeutic muds) has been proposed.

Composition and manufacturing technology of the new complex nootropic medicine «Gliatsefen 325 and 650» in softgels containing the suspension of calcium hopantenate in choline alphoscerate medium have been developed. Rheological properties of the suspension of calcium hopantenate in choline alphoscerate medium and the size of suspension particles have been determined. Input costs, the estimated distribution price of one package, breakeven point and payback period of capsules production have been calculated.