

Е.А. Салий, А.В. Лось

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА КАПСУЛ, СОДЕРЖАЩИХ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВУЮ КИСЛОТУ

Научно-производственный кардиологический онкологический центр «Макс-Велл», г. Киев

Ключові слова: урсодезоксихолева кислота, капсули, волога грануляція.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, капсулы, влажная грануляция.

Key words: ursodeoxycholic acid, capsules, wet granulation.

Досліджено фармако-технологічні властивості субстанції урсодезоксихолевої кислоти та оригінального препарату Урсофальк виробництва «Dr. Falk Pharma GmbH», Німеччина. В результаті проведених досліджень розроблено оптимальний склад капсул урсодезоксихолевої кислоти, подібний оригінальному препарату за профілем розчинення. Розроблена технологія отримання капсул методом вологої грануляції. Напрацьовані капсули за показниками якості повністю відповідають вимогам ДФУ.

Изучены фармако-технологические свойства субстанции урсодезоксихолевой кислоты и оригинального препарата Урсофальк производства «Dr. Falk Pharma GmbH», Германия. В результате проведенных исследований разработан оптимальный состав капсул урсодезоксихолевой кислоты, подобный оригинальному препарату по профилю растворения. Разработана технология получения капсул методом влажной грануляции. Нарботанные капсулы по показателям качества полностью отвечают требованиям ГФУ.

The pharmaco-technological properties of ursodeoxycholic acid substance and original drug Ursofalk, produced by «Dr. Falk Pharma GmbH», Germany were studied. As a result of conducted researches the optimum capsules formulation of ursodeoxycholic acid was developed which is equal to original drug by dissolution profile. Wet granulation capsules production was developed. Produced capsules' quality fully meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Согласно данным ВОЗ, в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих заболеваниями печени. Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс до 1 млн человек, страдающих той или иной печеночной патологией [7].

Ассортимент лекарственных препаратов, составляющих группу А05 «Гепатопротекторы», на отечественном фармацевтическом рынке формируется преимущественно за счет препаратов импортного производства (около 60 %). Особую группу составляют препараты урсодезоксихолевой кислоты: Урсофальк ф. «Dr. Falk Pharma GmbH», Германия – оригинальный препарат; Урсосол ф. «PRO. MED. CS Praha a. s.», Чехия и Урсохол ФФ «Дарница» – генерические препараты [3,7]. Лекарственные средства, содержащие урсодезоксихолеву кислоту, составляют всего 4 % от общего объема группы А05 и являются достаточно дорогими.

Урсодезоксихолевая кислота – нетоксичная желчная кислота, которая образуется в печени из холестерина и является одним из естественных компонентов желчи человека. Первоначально урсодезоксихолевая кислота была открыта в желчи бурых медведей и выделена в 1902 г. В настоящее время ее получают синтетическим путем. Основная область применения урсодезоксихолевой кислоты — растворение холестериновых конкрементов. Широкий спектр применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты основывается также на многочисленных механизмах ее действия, включающих антихолестатический, цитопротекторный, гиполипидемический, литолитический, иммуномодулирующий (уменьшает выраженность иммунопатологических реакций в печени), антиапоптотический эффекты [4,6].

Таким образом, разработка отечественных препаратов – гепатопротекторов, содержащих урсодезоксихолеву кислоту, является актуальным направлением.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: разработка состава и технологии производства капсул, содержащих урсодезоксихолеву кислоту, которые полностью отвечают требованиям Государственной фармакопеи Украины [1,2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка препарата проводилась с использованием субстанции урсодезоксихолевой кислоты фирмы «Prodotti Chimici E Alimentari», Италия. Объектом исследований был так же оригинальный препарат Урсофальк ф. «Dr. Falk Pharma GmbH», Германия.

Определяли фармако-технологические свойства субстанции урсодезоксихолевой кислоты и оценивали качество наработанных капсул по методикам ГФУ [1,2].

Количественное определение урсодезоксихолевой кислоты в субстанции проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [9].

Количественное определение урсодезоксихолевой кислоты в готовой лекарственной форме проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [8].

Фактор подобия f_2 кинетики растворения полученных капсул в сравнении с капсулами оригинального препарата рассчитывали по формуле [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке состава препарата учитывали, что лекарственное средство может быть аналогичным оригинальному препарату, если оно удовлетворяет критериям одинакового количественного и качественного состава по отношению к субстанции лекарственной формы и является биоэквивалентным [5]. Поэтому на первых этапах исследований проводили фармако-технологический анализ капсул оригинального препарата. В таблице 1 представлены результаты

Фармако-технологические свойства лекарственного средства Урсофальк, капсулы, 250 мг

Наименование показателей качества	Экспериментальные данные	Метод контроля
Внешний вид капсул	Твердые желатиновые капсулы, типоразмер № 0, белого цвета. Капсулы содержат гранулы или порошок белого или почти белого цвета.	Визуально
Однородность массы	Отклонение 4,5%, средняя масса 0,327 г	ГФУ, 2.9.5
Потеря в массе при высушивании, %	2,44 ± 0,22	ГФУ, 2.2.32
Распадаемость капсул, мин (с дисками)	5,5 ± 0,50	ГФУ, 2.9.1
Насыпная плотность капсульной массы, m/V_0 , г/мл	0,47 ± 0,023	ГФУ, 2.9.15
Плотность капсульной массы после усадки, m/V_{2500} , г/мл	0,67 ± 0,025	ГФУ, 2.9.15
Текучесть капсульной массы (воронка $d=15$ мм) $c/100$ г, (г/с)	17,1 ± 0,25 (5,85 ± 0,02)	ГФУ, 2.9.16
Коэффициент Карра, %	28	-

изучения фармако-технологических свойств препарата Урсофальк ф. «Dr. Falk Pharma GmbH», Германия.

Как видно из приведённых данных, капсульная масса оригинального препарата обладает низкой текучестью, удовлетворительным коэффициентом Карра и не высокой плотностью. Это означает, что капсулировать такую массу можно только на высокоэффективных капсульных машинах, обладающих функциями подпрессовки и принудительного заполнения капсул.

Установлено, что все препараты урсодезоксихолевой кислоты имеют достаточно высокое содержание действующего вещества (75,8% от массы всего содержимого капсул), поэтому свойства урсодезоксихолевой кислоты оказывают ключевое влияние на фармако-технологические показатели капсульной массы. С целью разработки оптимального состава и технологии получения капсул, были изучены фармако-технологические показатели субстанции урсодезоксихолевой кислоты. В *таблице 2* представлены результаты исследований.

Таблица 2

Фармако-технологические свойства урсодезоксихолевой кислоты

Нормируемые показатели, ед. изм.	Результат	Метод контроля
Насыпная плотность, m/V_0 , г/мл	0,27 ± 0,021	ГФУ, 2.9.15
Плотность после усадки, m/V_{2500} , г/мл	0,50 ± 0,026	ГФУ, 2.9.15
Коэффициент Карра, %	46,00	-
Текучесть (воронка $d=15$ мм) $c/100$ г, (г/с)	14,8 ± 0,15 (6,75 ± 0,02)	ГФУ, 2.9.16

Как видно из представленных данных, субстанция урсодезоксихолевой кислоты обладает низкой плотностью (0,27 ± 0,021 г/мл) и недостаточной текучестью ((14,8 ± 1,0) г/100 г

образца). Соответственно, такие же свойства будут присущи капсульной массе при получении её прямым смешиванием субстанции со вспомогательными веществами. Поэтому, для увеличения текучести и плотности капсульной массы, использовали метод влажной грануляции в технологии производства капсул урсодезоксихолевой кислоты.

На следующем этапе исследований проводили выбор состава препарата, используя вспомогательные вещества состава оригинального препарата: крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный и магния стеарат. Были исследованы различные составы капсульных масс, в которых отличались соотношения вспомогательных веществ для формирования гранул на стадии влажного гранулирования. В процессе экспериментальных исследований было установлено, что на фармако-технологические свойства капсул основное влияние оказывает увлажнитель, а именно концентрация крахмального клейстера. Поэтому, при выборе состава препарата проводили изучение вида увлажнителя методом однофакторного эксперимента по 5 уровням. Полученные капсулы оценивали по следующим показателям: плотность и текучесть капсульной массы, коэффициент Карра, фактор подобия f_2 кинетики растворения полученных капсул в сравнении с капсулами оригинального препарата. Результаты исследований представлены в *таблице 3*.

Как видно из представленных данных *таблицы 3*, составы №4 и №5 имеют плохие технологические свойства (низкая плотность и плохая текучесть). Несмотря на то, что фактор подобия состава №4 составляет 63, состав не технологичен и требует усовершенствования. Капсульные массы составов №1, №2 и №3 обладают удовлетворительными технологическими свойствами, но готовые капсулы не были подобны оригинальному препарату по высвобождению действующего вещества. Таким образом, выбор вспомогательных веществ, идентичных составу оригинального препарата, не дает возможности получить готовый лекарственный препарат, соответствующий всем требованиям ГФУ.



Таблица 3

Влияние вида увлажнителя на технологические показатели и фактор подобия f_2 капсул урсодезоксиголевой кислоты

№ состава	Вид увлажнителя	Технологические показатели		фактор подобия f_2
1	Крахмальный клейстер 10%	Насыпная плотность, г/мл	0,52 ± 0,03	> 50
		Уплотненная плотность, г/мл	0,61 ± 0,03	
		Коэффициент Карра, %	14,75	
		Текучесть, с/ 100 г образца, (г/с)	7,52 ± 0,025 (13,3 ± 0,05)	
2	Крахмальный клейстер 7,5%	Насыпная плотность, г/мл	0,49 ± 0,03	> 50
		Уплотненная плотность, г/мл	0,58 ± 0,03	
		Коэффициент Карра, %	15,52	
		Текучесть, с/ 100 г образца, (г/с)	8,15 ± 0,025 (12,27 ± 0,05)	
3	Крахмальный клейстер 5 %	Насыпная плотность, г/мл	0,38 ± 0,03	48
		Уплотненная плотность, г/мл	0,50 ± 0,03	
		Коэффициент Карра, %	24	
		Текучесть, с/ 100 г образца, (г/с)	17,9 ± 0,05 (5,58 ± 0,025)	
4	Крахмальный клейстер 2 %	Насыпная плотность, г/мл	0,46 ± 0,03	63
		Уплотненная плотность, г/мл	0,62 ± 0,03	
		Коэффициент Карра, %	25,81	
		Текучесть, с/ 100 г образца, (г/с)	24,36 ± 0,05 (4,11 ± 0,025)	
5	Вода очищенная	Насыпная плотность, г/мл	0,28 ± 0,03	> 50
		Уплотненная плотность, г/мл	0,41 ± 0,03	
		Коэффициент Карра, %	32	
		Текучесть, с/ 100 г образца, (г/с)	отсутствует	

Таблица 4

План и результаты исследований двухфакторного эксперимента по выбору вспомогательных веществ капсул урсодезоксиголевой кислоты

Факторы		Уровни факторов
A – Связывающее вещество гидроксипропилцеллюлоза (5% раствор)		a_1 – 2 % гидроксипропилцеллюлозы a_2 – 2,4 % гидроксипропилцеллюлозы
B – Дезинтегрант кросскармелоза натрия		b_1 – 4% кросскармелозы натрия b_2 – 6% кросскармелозы натрия b_3 – 8 % кросскармелозы натрия
Фармако-технологические свойства капсульной массы		
a_1		a_2
b_1	насыпная плотность (г/мл) – 0,41±0,03 текучесть (с/ 100 г) – 17,9 коэффициент Карра (%) – 27,4 фактор подобия f_2 – 47,4	насыпная плотность (г/мл) – 0,47± 0,03 текучесть (с/ 100 г) – 20,3± 0,25 коэффициент Карра (%) – 30,8 фактор подобия f_2 – 42,7
b_2	насыпная плотность (г/мл) – 0,40±0,03 текучесть (с/ 100 г) – 16,9 коэффициент Карра (%) – 27,9 фактор подобия f_2 – 52,4	насыпная плотность (г/мл) – 0,48± 0,03 текучесть (с/ 100 г) – 20,0± 0,25 коэффициент Карра (%) – 29,8 фактор подобия f_2 – 49,9
b_3	насыпная плотность (г/мл) – 0,39±0,03 текучесть (с/ 100 г) – 16,7± 0,25 коэффициент Карра (%) – 28,1 фактор подобия f_2 – 63,7	насыпная плотность (г/мл) – 0,49± 0,03 текучесть (с/ 100 г) – 19,7± 0,25 коэффициент Карра (%) – 29,5 фактор подобия f_2 – 75,8

В процессе дальнейших исследований разработки состава капсул урсодезоксихолевой кислоты в состав были введены новые вспомогательные вещества для повышения технологичности массы и улучшения растворения капсул [10,11]. Как дезинтегрант использовали кроскармелозу. В качестве гранулирующего агента для получения массы с хорошей текучестью и высокой плотностью использовали растворы гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ). Выбор концентрации вспомогательных веществ проводили с помощью двухфакторного эксперимента. Полученные капсулы оценивали по показателям: плотность и текучесть капсульной массы, коэффициент Карра, фактор подобия f_2 кинетики растворения капсул в сравнении с оригинальным препаратом. Результаты исследований представлены в *таблице 4*.

При анализе влияния уровней фактора А установлено, что $a_2 > a_1$, т.к. ГПЦ в концентрации 2,4% обуславливает оптимальные свойства гранулята. Обработка результатов влияния уровней фактора В позволяет установить следующую закономерность: $b_3 > b_2 > b_1$. Таким образом, в результате исследований были выбраны дополнительные вспомогательные вещества состава $a_2 b_3$ и разработан оптимальный состав капсул урсодезоксихолевой кислоты с точки зрения технологических свойств капсульной массы и подобия профилей растворения в сравнении с оригинальным препаратом.

Разработанный состав включает в %: Урсодезоксихолевая кислота (в пересчёте на 100% сухое вещество) – 75,76; ГПЦ – 2,4; кукурузный крахмал – 11,24; кроскармелоза натрия – 8; кремния диоксид коллоидный – 2; магния стеарат – 0,6. Выбранный состав позволяет производить лекарственный препарат в соответствии с требованиями ГФУ по технологии влажной грануляции. При этом хорошая сыпучесть и высокая плотность полученной капсульной массы позволяют производить наполнение данной массы в желатиновые капсулы на любых типах промышленных и лабораторных капсульных машин.

При наработке капсул использовали следующее оборудование: смеситель-гранулятор VLI-100 (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc., США), сушка-гранулятор псевдооживленного слоя VFG-120B (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc., США), автоматическая капсулонаполняющая машина VAF-1500C (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc., США).

Предварительно взвешенное сырьё загружают в смеситель-гранулятор в следующей последовательности: урсодезоксихолевая кислота, натрия кроскармелоза (50%), кремния диоксид коллоидный (50%). Компоненты перемешивают и увлажняют 5% раствором ГПЦ. Полученный

после тщательного перемешивания и увлажнения гранулят сушат в установке псевдооживленного слоя и опудривают натрия кроскармелозой (50%), кремния диоксидом коллоидным (50%) и магния стеаратом. Полученную капсульную массу наполняют в капсулы желатиновые № 0 на автоматической капсулонаполняющей машине.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан состав и технология получения капсул урсодезоксихолевой кислоты, которые полностью соответствуют требованиям ДФУ [1,2].

ВЫВОДЫ

1. Изучены фармако-технологические свойства субстанции урсодезоксихолевой кислоты и оригинального препарата Урсофальк ф. «Dr. Falk Pharma GmbH», Германия.

2. В результате проведенных исследований разработан оптимальный состав капсул урсодезоксихолевой кислоты, подобный оригинальному препарату по профилю растворения.

3. Разработана технология получения капсул методом влажной грануляции. Нарботанные капсулы по показателям качества полностью отвечают требованиям Государственной фармакопеи Украины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України/ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків.: РІПЕГ, 2001. – 556с.
2. Державна Фармакопея України. – 1 вид. – Доповнення 1. – МОЗ України, 2004. – 494с.
3. Компендиум. Лекарственные препараты 2005. – К.: МОРИОН, 2006. – 1442 с.
4. Лазебник Л.Б. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения / Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. // Consilium medicum, 2002. – Т. 4. – № 6. – С. 324-330.
5. Наказ МОЗ України № 190 від 17.04.2007 р.
6. Рейзис А.К. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в лечении острых и хронических вирусных гепатитов у детей / Рейзис А.К., Дрондина Т.С., Никитина Н.П. и др. // Рос. гастроэнтерол. журн. – 1999. – № 4. – С.44-53.
7. Слободянюк Н.Н. Рынок препаратов для лечения патологий гепатобилиарной системы в Украине / Слободянюк Н.Н., Котляров Г.Б. // Провизор, 2008. – №3.
8. British Pharmacopeia 2009. – P.3035.
9. European Pharmacopeia, 5th ed., 2005. URSODEOXYCHOLIC ACID 01/2005:1275.
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / Edited by Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Siân C Owe. The Pharmaceutical Press, London – 2006. – 651 p.
11. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations. Volume 1 / Edited by Sarfaraz K. Niazi. CRC Press LLC, USA. – 2004. – 298 p.
12. Podczeczek Fr. Pharmaceutical Capsules/Second ed. / Podczeczek Fr., Jones Br. E. – Pharmaceutical Press, London - 2004. – 272p.

Сведения об авторах:

Салий Е.А., к. фарм. н., ООО «НПКОЦ «Макс-Велл». Директор Центра фармацевтических разработок.

Лось А.В., ООО «НПКОЦ «Макс-Велл», инженер-технолог Центра фармацевтических разработок.

Адрес для переписки:

Лось Алексей Владимирович, г. Киев, пр. Глушкова, 41, кв. 165, тел. моб.: (095) 526-40-95