

УДК 615.014.4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.62.85.005>

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ

**А.В. Фотеева**, генеральный директор ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, [a.foteeva@parmaclinical.ru](mailto:a.foteeva@parmaclinical.ru)

**М.П. Чугунова**, ведущий инженер-технолог технологической лаборатории ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, [m.chugunova@parmaclinical.ru](mailto:m.chugunova@parmaclinical.ru)

**Н.А. Прозорова**, зам. генерального директора по фарм. разработке и регистрации ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, [n.prozorova@parmaclinical.ru](mailto:n.prozorova@parmaclinical.ru)

**П.Н. Вшивков**, инженер-технолог технологической лаборатории ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, [p.vshivkov@parmaclinical.ru](mailto:p.vshivkov@parmaclinical.ru)

*Определение критических параметров технологического процесса является одним из важных аспектов фармацевтической разработки лекарственных препаратов стабильно высокого качества.*

*Цель данной работы – выявление факторов, потенциально способных оказать влияние на качество и стабильность таблетированного лекарственного препарата, содержащего сухой экстракт алтея, – «Мукалтин, таблетки 50 мг».*

*Для определения параметров, являющихся критическими при производстве таблеток мукалтина, было проведено изучение влияния ряда факторов на стабильность препарата в процессе хранения: влажность исходных компонентов; остаточная влажность готовой таблетки; физико-химические свойства вспомогательного компонента (изомерия винной кислоты); материал первичной упаковки.*

*В ходе проведенного исследования установлено, что из изученных факторов к критическим параметрам процесса производства таблеток мукалтина относятся: влажность полупродуктов и готового продукта и материал упаковки.*

**Ключевые слова:** сухой экстракт, таблетки, мукалтин, стабильность, хранение

Фитопрепараты, в том числе таблетированные препараты на основе растительных экстрактов, широко распространены в фармацевтической промышленности и используются на протяжении длительного времени благодаря их высокой эффективности, доступности, удобству применения и низкой токсичности [1,8].

Помимо явных фармакологических преимуществ, данная лекарственная форма имеет определенные технологические особенности. Сухие экстракты в большинстве своем обладают высокой гигроскопичностью, вследствие чего фармацевтическая разработка таблетированной лекарственной формы на их основе требует особого подхода [5,7,9].

Одним из важных аспектов фармацевтической разработки лекарственных препаратов стабильно высокого качества является определение критических параметров технологического процесса [10].

**Целью** данной работы является выявление факторов, потенциально способных оказать влияние на качество и стабильность таблетированного лекарственного препарата, содержащего сухой экстракт алтея, – «Мукалтин, таблетки 50 мг» (далее по тексту – таблетки мукалтина) [2,6].

Для того чтобы максимально точно определить фактор или факторы, являющиеся критическими, то есть оказывающими наиболее выраженное влияние на стабильность лекарственного препарата «Мукалтин, таблетки 50 мг», и для того, чтобы разграничить их (так как в данном процессе может участвовать совокупность факторов), были выдвинуты следующие предположения:

**1. Влияние остаточной влажности таблетки.** Если предположить, что упаковка максимально изолирует таблетки от воздействия внешней влаги, возможно, остаточной влажности таблеток может быть достаточно для возникновения и протекания реакции газообразования [4,5].

**2. Влияние материала упаковки.** Проницаемость материала упаковки вполне может спровоцировать реакцию газообразования в таблетке, учитывая, что большинство компонентов являются гигроскопичными веществами [11].

**3. Влияние физико-химических свойств вспомогательных веществ (изомеризация винной кислоты).** В состав таблеток мукалтина в качестве вспомогательного вещества входит винная кислота. У нее существуют изомеры, которые имеют различные свойства [5,6].

Опираясь на вышеизложенные предположения, было изучено влияние следующих факторов на стабильность таблеток мукалтина в процессе хранения:

- влажность исходных компонентов;
- остаточная влажность готовой таблетки;
- физико-химические свойства вспомогательного компонента (изомерия винной кислоты);
- материал упаковки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изготовления таблеток мукалтина были использованы следующие компоненты [2,6]:

- алтея экстракт сухой, производство «Хармс», Россия;
- винная кислота D-изомер, производство Rono Chem Co. Ltd, Китай;
- винная кислота D-L-изомер, производство КОНО, Китай;
- натрия гидрокарбонат, производство АО «Башкирская содовая компания», Россия;
- кальция стеарат, производство ООО «Хим-ресурс», Россия.

В качестве препарата сравнения были взяты таблетки мукалтина, произведенные ОАО «Обновление», Россия.

Материал упаковки:

- поливинилхлорид (ПВХ) толщиной 200 мкм;
- поливинилиденхлорид (ПВДХ) толщиной 200 мкм.

Для определения качественных параметров были использованы следующие методы [3].

Описание внешнего вида таблеток в упаковке в процессе хранения (метод балльной оценки):

а) *внешний вид таблеток* оценивался по интенсивности изменения цвета – потемнения – в сравнении с таблеткой, хранившейся при постоянной влажности  $10 \pm 5\%$  и температуре  $30^\circ\text{C}$  (обозначение по балльной шкале 0), и таблеткой, находившейся при постоянной влажности  $75 \pm 5\%$  и температуре  $30^\circ\text{C}$  (обозначение по балльной шкале 3);

б) *внешний вид первичной упаковки* оценивался по наличию или отсутствию вздутия ячейки (где по балльной шкале 0 – отсутствие вздутия, а 4 – состояние, при котором легкое сжатие ячейки упаковки вызывает ее разрыв) [4].

Сумма баллов характеризует общую оценку внешнего вида образца (оценка внешнего вида таблеток и оценка внешнего вида первичной упаковки) в различных условиях хранения:

- потеря в массе при высушивании;

Таблица 1

**ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ КОМПОНЕНТОВ ТАБЛЕТОК МУКАЛТИНА**

Название компонента	Температура сушки	Потеря в массе при высушивании, %
Винная кислота D	100°C	0,77
Винная кислота D измельченная		0,78
Винная кислота (D,L)		0,56
Натрия гидрокарбонат		1,22
Алтея экстракт сухой		2,05
Кальция стеарат		1,06

Примечание: климатические условия в помещении лаборатории:  $t=22,7^{\circ}\text{C}$ , влажность=20,6%

- измерение массы таблеток во время хранения;
- прочность таблеток на раздавливание.  
Оборудование:
- климатическая камера BINDER KBF1020 при режиме работы  $30^{\circ}\text{C}$  и влажности  $75\pm 5\%$ ;
- термостат суховоздушный ТС-80М-2 при режиме работы  $40^{\circ}\text{C}$ ;

- тестер определения прочности таблеток Erweka THB 125;
- весы ОКБ «Веста» BM2202;
- анализатор влажности весовой «Госметр» АВГ-60.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Непосредственно перед изготовлением таблеток и во время технологического процесса была определена потеря в массе при высушивании как компонентов по отдельности (табл. 1), так и таблеточной смеси (табл. 2) [10].

Далее для проведения опыта было изготовлено и упаковано 8 видов экспериментальных образцов таблеток мукалтина, различающихся физико-химическими свойствами входящего в состав вспомогательного вещества (винной кислоты), технологией изготовления (со стадией сушки и без нее) и материалом первичной упаковки. Препарат сравнения был перепакан в ПВХ блистер. Более подробная характеристика образцов представлена в табл. 3.

Все таблетки после упаковки имели следующие параметры:

- масса таблетки –  $0,300\pm 0,005$  г;
- прочность таблетки на излом –  $110\pm 10$  Н;

Таблица 2

**ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ ТАБЛЕТОЧНОЙ СМЕСИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ПРОИЗВОДСТВА**

Изомер винной кислоты	Потеря в массе при высушивании, %				Примечание
	Таблеточная смесь	Таблеточная смесь после увлажнения	Таблетки после таблетирования	Таблетки после сушки	
Рацемат (D,L)	1,60	2,08	1,75	0,94	Часть таблеток отобрали до сушки и упаковали отдельно
D-изомер	1,47	2,08	1,59	0,80	

- высота таблетки –  $3,82 \pm 0,1$  мм;
- потеря в массе при высушивании не прошедших стадию сушки таблеток –  $1,75 \pm 0,1\%$ ;
- потеря в массе при высушивании прошедших стадию сушки таблеток –  $0,94 \pm 0,1\%$ .

Таблетки были заложены на хранение при 4 разных условиях [7]:

1) при  $25^\circ\text{C}$  и влажности  $40 \pm 5\%$  («при комнатной температуре»);

2) при  $40^\circ\text{C}$  и влажности  $40 \pm 5\%$  («в термостате»);

3) при  $30^\circ\text{C}$  и влажности  $75 \pm 5\%$  («в климатической камере, имитирующей зону 4В»);

4) в двойном плотном ПЭГ пакете при  $25^\circ\text{C}$  и влажности  $40 \pm 5\%$ .

Каждую неделю визуально оценивался внешний вид, каждый месяц часть блистеров отбиралась для проведения испытаний.

Результаты наблюдений (спустя 3 месяца) отражены в табл. 4 и 5.

После 3 месяцев испытаний все образцы, находящиеся в климатической камере,

Таблица 3

### ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ ТАБЛЕТОК МУКАЛТИНА

Номер образца	Изомер винной кислоты	Наличие стадии сушки	Материал первичной упаковки
1	Препарат сравнения		ПВХ
2	Рацемическая смесь	–	ПВХ
3	Рацемическая смесь	–	ПВДХ
4	D-изомер	–	ПВДХ
5	D-изомер	–	ПВХ
6	Рацемическая смесь	+	ПВХ
7	Рацемическая смесь	+	ПВДХ
8	D-изомер	+	ПВДХ
9	D-изомер	+	ПВХ

Таблица 4

### ОЦЕНКА ВНЕШНЕГО ВИДА ТАБЛЕТОК МУКАЛТИНА

Номер образца	Внешний вид								Сумма показателей
	Изменение цвета				Вздутие				
	кк*	терм*	комн*	пакет	кк	терм	комн	пакет	
1	3	1	2	2	4	4	3	2	21
2	3	2	2	3	4	4	2	3	23
3	3	2	2	2	4	4	2	3	22
4	3	1	2	2	4	4	3	4	23
5	3	1	2	3	4	3	3	3	22
6	3	0	1	3	4	2	3	4	20
7	3	0	0	1	4	2	0	2	12
8	3	0	0	1	4	2	0	2	12
9	3	0	1	2	4	3	3	4	20

Примечание: кк\* – климатическая камера; терм\* – термостат; комн\* – комнатная температура

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТАБЛЕТОК ПОСЛЕ 3 МЕСЯЦЕВ ИСПЫТАНИЙ**

Номер образца	Внешний вид таблеток, суммарная оценка	Средняя масса таблетки, г	Прочность на излом Н	Потеря в массе при высушивании, %
1	21	0,254	33	3,93
2	23	0,236	28	3,80
3	22	0,242	30	3,11
4	23	0,217	26	7,01
5	22	0,254	31	3,93
6	20	0,233	28	7,15
7	12	0,280	35	2,27
8	12	0,291	38	2,04
9	20	0,262	33	3,74

изменили внешний вид: ячейки упаковки вздулись, таблетки сильно потемнели. Также уменьшилась средняя масса образцов вследствие реакции газообразования (потеря в массе составила около 20%). Ни один из исследуемых образцов не проявил стабильности в условиях климатической камеры.

В двойном полиэтиленовом пакете и термостате образцы сохранились лучше, чем в климатической камере, но также имели неудовлетворительный внешний вид (упаковка вздулась).

При хранении при комнатной температуре наилучшую стабильность показали образцы таблеток № 7 и № 8. Внешний вид данных образцов не изменился. Таблетки, произведенные ОАО «Обновление», перепакованные в ПВХ блистер, во всех условиях хранения потемнели и вздулись, в то время как в оригинальной упаковке изменения внешнего вида не произошло.

Проведенные исследования позволяют сделать ряд заключений.

Остаточная влажность готовой таблетки играет важную роль в обеспечении стабильности таблеток мукалтина. Таблетки мукалтина, прошедшие стадию сушки, демонстрируют более высокую стабильность.

Прочность таблеток на излом после хранения в климатической камере уменьшилась в 3 раза, при хранении при комнатной температуре прочность практически не изменилась, а при 40°C – увеличилась в 1,5 раза.

Удовлетворительными барьерными параметрами, по данным опыта, обладает ПВДХ упаковка. Только в данной упаковке таблетки сохранились в течение 3 месяцев. Оригинальная упаковка таблеток ОАО «Обновление» оказалась более тонкой по сравнению с используемой в данном опыте (150 мкм против 200 мкм). Вероятно, данная толщина позволяет упаковке оставаться проницаемой для продуктов реакции газообразования, следовательно, образующийся углекислый газ может выходить через поры материала, не повреждая блистер, тем самым сохраняя товарный вид лекарственного препарата.

## ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что из изученных факторов к критическим параметрам процесса производства таблеток мукалтина относятся следующие:

1. Влажность полупродуктов и готового продукта. Для достижения наилучшей стабильности препарата в заявленных условиях рекомендуется включить в производственный процесс стадию сушки готовых таблеток.

2. Материал упаковки. Первичная ячейковая упаковка из ПВДХ обеспечивает лучшую стабильность препарата.

3. Условия хранения. Таблетки мукалтина наилучшим образом хранятся при температуре до 25°C и относительной влажности 40±5%.

Факторы, не оказывающие выраженного влияния на качество и стабильность таблеток мукалтина и не относящиеся к критическим параметрам:

- влажность исходных компонентов;
- изомерия винной кислоты.

Данное исследование показывает, что различные производственные факторы могут оказывать выраженное влияние на стабильность таблеток, содержащих сухие экстракты. Несоблюдение данных требований может повлечь за собой брак всей партии. Поэтому при разработке препаратов данной группы необходимо тщательно подходить к определению критических параметров и строго контролировать их в течение всего технологического процесса.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Валь Е. Препараты из растительного сырья: отраслевая проблема / Е. Валь / Ремедиум, 2001. – С. 20–40.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 07.09.2020).
3. Государственная фармакопея XIV издания [Электронный ресурс] / URL: <https://pharmасороеia.ru/> (дата обращения: 07.09.2020).
4. Гумеров Р.Х. Шипучие таблетки в ассортименте ЛС / Р.Х. Гумеров, Т.Н. Галиуллина, С.Н. Егорова / Новая аптека, 2002. – С. 53–55.
5. Качалина Т.В. Разработка технологии получения твердых лекарственных форм, содержащих растительные экстракты // Дисс. ... канд. фарм. наук. – Москва. – 2005. – С. 154.
6. Растворимая шипучая композиция с растительным экстрактом // Патент России №99124707/14, 18.11.1999 / Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г.
7. Редченкова В.М., Хишова О.М. Анализ требований некоторых фармакопей, предъявляемых к экстрактам / Хим.-фарм. журнал, том 40, №1, 2006. – С. 37–40.
8. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганопольский В.П. и др. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – №2. – С. 56–63.
9. Сорокин В.В. Экстрагирование растительного сырья системами ограниченно смешиваемых растворителей в технологии сухих экстрактов на примере зверобоя продырявленного и клевера лугового // Дисс. ... канд. фарм. наук. – Санкт-Петербург. – 2009. – С. 230.
10. Фармацевтическая разработка (ICH Q8). Перевод: PharmAdvisor, версия перевода от 11.05.2020. URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3614/>.
11. Чистякова Т.Б., Полосин А.Н., Программный комплекс и математические модели для проектирования фармацевтических блистерных упаковок с заданными барьерными характеристиками / Т.Б. Чистякова, А.Н. Полосин / СПГТУ, 2013 г.

## THE ASPECTS OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE TABLETS BASED ON DRY EXTRACTS

**A.V. Foteeva, M.P. Chugunova, N.A. Prozorova, P.N. Vshivkov**

*Parma Clinical LLC, Perm, Russia*

*The determination of critical process parameters is one of the most important development studies of the drug products which quality is consistently high. The purpose of this work is to identify the factors that can potentially affect the quality and stability of the drug product «Mucaltin, tablets 50 mg», containing althea dry extract.*

*To determine the critical parameters of the manufacturing process of mucaltin tablets there were carried out some stability studies. We've studied the influence of different factors on the stability of this drug product during its storage. They are the humidity of the starting materials, the residual humidity of the finished product, physical and chemical properties of the excipient (isomerism of tartaric acid) and primary packaging material.*

*During these studies it was revealed that such factors as the humidity of the intermediates and of the finished product and also the packaging material should be included to the critical process parameters.*

**Keywords:** Mucaltin, dry extract, tablets, stability, storage