

УДК 615.014.4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.81.36.007>

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ

А.В. Фотева, генеральный директор ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, a.foteeva@parmaclinical.ru

М.П. Чугунова, ведущий инженер-технолог технологической лаборатории ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, m.chuginova@parmaclinical.ru

Н.А. Прозорова, зам. генерального директора по фарм. разработке и регистрации ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, n.prozorova@parmaclinical.ru

П.Н. Вшивков, инженер-технолог технологической лаборатории ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, 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 данного препарата в процессе хранения: влажность исходных компонентов; остаточная влажность готовой таблетки; физико-химические свойства вспомогательного компонента (изомеризация 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].

В данной работе 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 определения параметров, являющихся критическими при производстве таблеток

мукалтина, было проведено изучение влияния ряда факторов на стабильность данного препарата в процессе хранения:

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

Для того чтобы максимально точно определить фактор или факторы, оказывающие наиболее выраженное влияние на стабильность лекарственного препарата «Мукалтин, таблетки 50 мг», а также для того, чтобы разграничить их друг от друга (поскольку в данном процессе может участвовать совокупность факторов), были выдвинуты следующие предположения:

1. Остаточная влажность 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 на стабильность таблеток. 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].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

- алтея экстракт сухой («Хармс», Россия);
- винная кислота – D-изомер (Rono Chem Co. Ltd, Китай);

- винная кислота – D–L-изомер (КОНО, Китай);
- натрия гидрокарбонат (АО «Башкирская содовая компания», Россия);
- кальция стеарат (ООО «Химресурс», 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 таблеток в упаковке в процессе хранения:

а) внешний вид таблеток – цвет определялся по интенсивности потемнения в сравнении с таблеткой, хранившейся при постоянной влажности $10\pm 5\%$ и температуре 30°C (обозначение по шкале 0), и таблеткой, находившейся при постоянной влажности $75\pm 5\%$ и температуре 30°C (обозначение по шкале 3);

б) внешний вид первичной упаковки – наличие или отсутствие вздутия ячейки (где 0 – отсутствие вздутия, а 4 – состояние, при котором легкое сжатие ячейки упаковки вызывает ее разрыв) [4].

Сумма показателей характеризует общую оценку по двум параметрам в четырех условиях хранения:

- потеря в массе при высушивании;
- изменение массы таблеток во время хранения;
- прочность таблеток на раздавливание.

Оборудование:

- климатическая камера KBF 1020 (Binder) при режиме работы 30°C и влажности $75\pm 5\%$;
- термостат суховоздушный ТС-80М-2 при режиме работы 40°C ;
- тестер определения прочности таблеток ТВН 125 (Erweka);
- весы BM-2202 (ОКБ «Веста»);
- анализатор влажности весовой АВГ-60 («Госметр»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таблица 1

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 и 1 вид упаковки с препаратом сравнения, перепакованным в ПВХ-блистер (табл. 3).

Все таблетки после упаковки имели следующие параметры:

- масса таблетки: $0,300 \pm 0,005$ г;
- прочность таблетки на излом: 110 ± 10 Н;
- 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 четырех разных условиях [7]:

1) при 25°C и влажности $40 \pm 5\%$ («при комнатной температуре» обозначается «комн», табл. 4);

2) при 40°C и влажности $40 \pm 5\%$ («в термостате» обозначается «терм», табл. 5);

3) при 30°C и влажности $75 \pm 5\%$ («в климатической камере, имитирующей зону 4В», обозначается «кк», табл. 4);

4) в двойном плотном ПЭГ-пакете при 25°C и влажности $40 \pm 5\%$ («для исключения внешних

ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ КОМПОНЕНТОВ ТАБЛЕТОК МУКАЛТИНА

Климатические условия в помещении лаборатории: $t=22,7^\circ\text{C}$, влажность – 20,6%		
Название компонента	Температура сушки	Потеря в массе при высушивании, %
Винная кислота D цельная	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

воздействий влаги» обозначается «пакет», табл. 4).

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, изменили внешний вид: ячейки упаковки вздулись,

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 отбрали до сушки и упаковывали отдельно
D-изомер	1,47	2,08	1,59	0,80	

Таблица 3

ВИДЫ ТАБЛЕТОК МУКАЛТИНА, ЗАЛОЖЕННЫЕ НА ХРАНЕНИЕ

Препарат	Физико-химические свойства винной кислоты	Потеря в массе при высушивании винной кислоты, %	Материал первичной упаковки
Препарат сравнения			ПВХ
Мукалтин, таблетки 50 мг	Рацемическая смесь	1,75	ПВХ
		0,94	ПВДХ
	D-изомер	1,59	ПВХ
		0,80	ПВДХ

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 блистер ПВХ, 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-

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

Таблица 5

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТАБЛЕТОК ПОСЛЕ 3 МЕСЯЦЕВ ИСПЫТАНИЙ

Номер образца	Изомер винной кислоты	Наличие стадии сушки	Вид пленки	Внешний вид таблеток, суммарная оценка	Средняя масса таблетки, г	Прочность на излом, Н	Потеря в массе при высушивании, %
1	препарат сравнения		ПВХ	21	0,254	33	3,93
2	D-L	-	ПВХ	23	0,236	28	3,80
3	D-L	-	ПВДХ	22	0,242	30	3,11
4	D	-	ПВДХ	23	0,217	26	7,01
5	D	-	ПВХ	22	0,254	31	3,93
6	D-L	+	ПВХ	20	0,233	28	7,15
7	D-L	+	ПВДХ	12	0,280	35	2,27
8	D	+	ПВДХ	12	0,291	38	2,04
9	D	+	ПВХ	20	0,262	33	3,74

упаковка. Только в данной упаковке таблетки сохранились в течение 3 месяцев. Оригинальная упаковка таблеток ОАО «Обновления» 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.

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;
- изомеризация 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. – 154 с.
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. Т. 40, №1, 2006. – С. 37–40.
8. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Гананольский 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 смешивающихся 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.

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: dry extract, tablets, Mucaltin, stability, storage